

## II

*(Actes dont la publication n'est pas une condition de leur applicabilité)*

**CONSEIL****DIRECTIVE DU CONSEIL**

**du 26 octobre 1983**

**modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques**

**(83/570/CEE)**

**LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,**

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis de l'Assemblée <sup>(1)</sup>,

vu l'avis du Comité économique et social <sup>(2)</sup>,

considérant que les directives concernant le rapprochement des législations relatives aux spécialités pharmaceutiques doivent être adaptées au progrès scientifique et tenir compte de l'expérience acquise depuis leur adoption;

considérant que la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques <sup>(3)</sup>, prévoit à son article 15 paragraphe 2 que la Commission soumet au Conseil une proposition comportant toutes mesures appropriées tendant à éliminer les obstacles à la libre circulation des spécialités pharmaceutiques qui subsistent encore au plus tard quatre ans après l'entrée en application de ladite directive;

considérant qu'il est nécessaire, du point de vue de la santé publique et de la libre circulation des médicaments, que les autorités compétentes puissent disposer de toute information utile sur les spécialités autorisées, sur la base en particulier des résumés des caractéristiques des produits adoptés dans les autres États membres;

considérant qu'il est nécessaire de préciser certaines dispositions relatives aux essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques des spécialités pharmaceutiques et d'introduire le principe d'essai de biodisponibilité et de mutagenèse pour la sauvegarde de la santé publique;

<sup>(1)</sup> JO n° C 287 du 9. 11. 1981, p. 127.

<sup>(2)</sup> JO n° C 189 du 30. 7. 1981, p. 39.

<sup>(3)</sup> JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 13.

considérant que le rapprochement des législations opéré en la matière doit permettre à une spécialité, fabriquée et mise sur le marché dans un État membre sur la base des dispositions harmonisées, d'être admise dans les autres États membres en tenant dûment compte de l'autorisation initiale sauf cas exceptionnels soumis à l'avis du comité des spécialités pharmaceutiques institué par la directive 75/319/CEE,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

*Article premier*

La directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques <sup>(1)</sup>, est modifiée comme suit:

- 1) à l'article 4 deuxième alinéa:
  - a) point 6, les mots «si celle-ci est inférieure à trois ans» sont supprimés;
  - b) point 8 sous a) de la version anglaise, les mots «a List of published references» sont remplacés par les mots «a bibliography»;
  - c) le point 9 est remplacé par le texte suivant:

«9. Un résumé des caractéristiques du produit, conforme à l'article 4 *bis*, un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique et la notice s'il est prévu qu'une notice sera annexée à celle-ci»;

- 2) l'article suivant est inséré:

*«Article 4 bis*

Le résumé des caractéristiques du produit, visé à l'article 4 deuxième alinéa point 9, comporte les renseignements suivants:

1. dénomination de la spécialité;
2. composition qualitative et quantitative en principes actifs, en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament; sont employées les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé chaque fois que ces dénominations existent ou, à défaut, les dénominations communes usuelles ou les dénominations chimiques;
3. forme pharmaceutique;
4. propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique;
5. informations cliniques:
  - 5.1. indications thérapeutiques,
  - 5.2. contre-indications,
  - 5.3. effets indésirables (fréquence et gravité),
  - 5.4. précautions particulières d'emploi,
  - 5.5. utilisation en cas de grossesse et de lactation,
  - 5.6. interactions médicamenteuses et autres,
  - 5.7. posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants,

<sup>(1)</sup> JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

- 5.8. surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes),
- 5.9. mises en garde spéciales,
- 5.10. effets sur la capacité de conduite et l'usage de machines;

6. informations pharmaceutiques:

- 6.1. incompatibilités (majeures),
- 6.2. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois,
- 6.3. précautions particulières de conservation,
- 6.4. nature et contenu du récipient,
- 6.5. nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.»

3) l'article suivant est inséré:

*«Article 4 ter*

Lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 3, les autorités compétentes de l'État membre concerné communiquent au responsable de la mise sur le marché le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'elles l'approuvent. Les autorités compétentes prennent toutes dispositions utiles pour que les renseignements figurant dans le résumé soient conformes à ceux retenus lors de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement.»

4) l'article suivant est inséré:

*«Article 9 bis*

Le responsable de la mise sur le marché doit, après la délivrance de l'autorisation, tenir compte en ce qui concerne les méthodes de contrôle prévues à l'article 4 point 7 de l'état d'avancement de la technique et du progrès de la science et introduire les modifications nécessaires pour que la spécialité pharmaceutique soit contrôlée suivant les méthodes scientifiques généralement acceptées. Ces modifications doivent être acceptées par les autorités compétentes de l'État membre concerné.»

5) l'article 10 est remplacé par le texte suivant:

*«Article 10*

L'autorisation a une durée de validité de cinq ans renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire présentée trois mois au moins avant l'échéance.»

6) à l'article 11, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«L'autorisation est également suspendue ou retirée lorsqu'il est reconnu que les renseignements figurant dans le dossier en vertu des articles 4 et 4 bis sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 9 bis, ou lorsque les contrôles visés à l'article 8 de la présente directive ou à l'article 27 de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (1) n'ont pas été effectués;

(1) JO n° L 147 du 3. 6. 1975, p. 13.»

7) à l'article 13 premier alinéa, les points 1, 2 et 7 sont remplacés par les textes suivants:

«1. Dénomination de la spécialité qui peut être ou un nom de fantaisie ou une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.

Lorsque la dénomination spéciale d'un médicament ne contenant qu'un seul principe actif est un nom de fantaisie, celle-ci doit être suivie lisiblement de la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, quand elle existe, ou, à défaut, de la dénomination commune usuelle.»

«2. La composition qualitative et quantitative en principes actifs par unités de prise ou selon la forme d'administration pour un volume ou un poids déterminés, en utilisant les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé, quand elles existent, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle.»

«7. La date de péremption en clair.»

#### Article 2

L'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (1), est modifiée comme suit:

1) à la première partie paragraphe C point 1, le septième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.»

le huitième alinéa est complété par la phrase suivante:

«Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause.»

2) à la première partie paragraphe C, le point suivant est ajouté:

#### «3. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la biodisponibilité

Les informations ci-après, concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament:

- forme cristalline et coefficients de solubilité,
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation,
- état d'hydratation,
- coefficient de partage huile/eau (1).

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

(1) Les autorités compétentes peuvent demander également les valeurs pK/pH si elles estiment ces informations indispensables.»

3) à la première partie paragraphe E, le premier alinéa suivant est inséré:

«Pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse

(1) JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 1.

initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.»

- 4) à la première partie paragraphe E point 1, l'alinéa suivant est ajouté:

«En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études *in vitro* de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si les autorités compétentes de l'État membre concerné l'estiment nécessaire. Les conditions de l'expérience, l'appareillage utilisé et les normes sont décrits avec précision, tant qu'ils ne figurent pas à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale des États membres; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.»

- 5) à la première partie paragraphe E point 2, les alinéas suivants sont insérés après le deuxième alinéa:

«Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser 5 % dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif dans le produit fini, valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.»

- 6) à la première partie paragraphe E point 3, le troisième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur les agents conservateurs et tout autre constituant de l'excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.»

- 7) à la première partie paragraphe E point 5:

— le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Si des monographies générales des formes pharmaceutiques figurent dans la pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la pharmacopée nationale des États membres, les produits finis doivent satisfaire aux exigences y figurant. Dans le cas contraire, les spécifications du produit fini doivent faire l'objet des déterminations suivantes lorsque c'est nécessaire pour la formulation.»

— les neuvième, douzième, treizième et quinzième alinéas sont modifiés comme suit:

«*Préparation pour les injections:*» le chiffre de «10 ml» est remplacé par celui de «15 ml».

«*Pommades, crèmes, etc.:* couleur et consistance; grandeur des particules des principes actifs; poids et marge tolérés; nature du récipient; contrôle microbiologique, si nécessaire.»

«*Suspensions:* couleur; vitesse de sédimentation; lorsqu'il y a formation de dépôt, facilité de remise en suspension.»

«*Suppositoires et ovules:* couleur; grandeur des particules des principes actifs; poids et écarts de poids unitaire tolérés; température de fusion ou temps de désagrégation, avec méthode de détermination.»

- 8) à la deuxième partie chapitre I<sup>er</sup>, le paragraphe suivant est inséré:

**«D bis. POUVOIR MUTAGÈNE**

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules ayant pour effet de rendre les successeurs différents, de façon permanente et héréditaire, de leurs prédécesseurs. Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance.

Le nombre, les types et les critères d'évaluation des résultats sont déterminés compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.»

- 9) à la deuxième partie chapitre I<sup>er</sup>, le paragraphe E est remplacé par le texte suivant:

**«E. POUVOIR CANCÉROGÈNE**

Des expérimentations, de nature à révéler des effets cancérogènes, sont habituellement exigées:

1. pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes;
2. pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes;
3. pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests du pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancérogenèse.

De telles expérimentations peuvent également être demandées pour les substances entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être régulièrement administrées au cours d'une période substantielle de la vie.

Les modalités de l'expérience sont déterminées compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.»

- 10) à la deuxième partie chapitre I<sup>er</sup> paragraphe G, l'alinéa suivant est inséré après le quatrième alinéa:

«Pour les médicaments devant faire l'objet d'une évaluation de la biodisponibilité, les informations doivent tenir compte de l'évolution des résultats en fonction du temps et, plus généralement, renseigner sur la biodisponibilité du produit ou de ses métabolites.»

- 11) à la troisième partie chapitre II, le paragraphe A est modifié comme suit:

— l'intitulé est remplacé par le texte suivant:

**«A. RENSEIGNEMENTS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE (PHARMACOLOGIE HUMAINE ET BIODISPONIBILITÉ)»**

— le point suivant est ajouté:

- «5. L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose dans l'intérêt des malades, par exemple lorsque la marge thérapeutique est étroite ou que les essais précédents ont fait apparaître des anomalies pouvant être en relation avec une absorption variable ou bien, si cela s'avère nécessaire, pour les spécialités pharmaceutiques visées à l'article 4 point 8 de la directive 65/65/CEE.»

*Article 3*

Le chapitre III de la directive 75/319/CEE est remplacé par le texte suivant:

**«CHAPITRE III****Comité des spécialités pharmaceutiques***Article 8*

1. En vue de faciliter l'adoption par les États membres d'une attitude commune en ce qui concerne les décisions de délivrance d'autorisations de mise sur le marché et de favoriser ainsi la libre circulation des spécialités pharmaceutiques, il est institué un comité des spécialités pharmaceutiques, ci-après dénommé "comité", qui est composé de représentants des États membres et de la Commission.
2. Le comité, saisi par un État membre ou par la Commission, est chargé d'examiner, conformément aux articles 9 à 14, les questions relatives à l'application des articles 5, 11 ou 20 de la directive 65/65/CEE.
3. Le comité établit son règlement intérieur.

*Article 9*

1. En vue de faciliter l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans au moins deux autres États membres en tenant dûment compte d'une autorisation délivrée dans un État membre selon l'article 3 de la directive 65/65/CEE, le titulaire de ladite autorisation peut introduire auprès des autorités compétentes des États membres concernés une demande accompagnée des renseignements et documents visés aux articles 4, 4 bis et 4 ter de la directive 65/65/CEE. Il atteste l'identité de ce dossier avec celui accepté par le premier État membre, en précisant les éventuels compléments qu'il comprend et en certifiant que tous les dossiers introduits dans le cadre de cette procédure sont identiques.
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avertit le comité de la demande visée au paragraphe 1, lui signale les États membres concernés et lui transmet copie de l'autorisation. Il en informe également l'État membre qui lui a accordé la première autorisation et lui transmet les éventuels compléments au dossier d'origine; cet État peut requérir du titulaire tous renseignements et documents lui permettant de vérifier l'identité des dossiers introduits avec le dossier sur lequel il a statué.
3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché notifie les dates auxquelles les dossiers ont été envoyés aux États membres concernés. Dès que le comité prend connaissance de ce que tous les États membres concernés sont en possession du dossier, il informe sans délai tous les États membres et le demandeur de la date à laquelle le dernier État membre concerné a reçu le dossier. Soit les États membres concernés accordent l'autorisation valable sur leur marché, dans un délai de cent vingt jours à compter de ladite date, en tenant dûment compte de l'autorisation délivrée conformément au paragraphe 1, soit ils formulent une opposition motivée.

*Article 10*

1. Lorsqu'un État membre estime ne pas pouvoir accorder l'autorisation de mise sur le marché, il transmet au comité et au responsable de la mise sur le marché de

la spécialité pharmaceutique son opposition motivée, conformément à l'article 5 de la directive 65/65/CEE, dans les délais visés à l'article 9 paragraphe 3 de la présente directive.

2. Le comité est saisi à l'expiration du délai en cause et il est fait application de la procédure visée à l'article 14.

3. Dès réception de l'opposition motivée visée au paragraphe 1, le responsable de la mise sur le marché transmet immédiatement au comité une copie des renseignements et documents visés à l'article 9 paragraphe 1.

#### *Article 11*

Lorsqu'une spécialité pharmaceutique a fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément aux articles 4 et 4 bis de la directive 65/65/CEE, et qu'un ou plusieurs États membres ont accordé l'autorisation alors qu'un ou plusieurs autres États membres l'ont refusée, un des États membres concernés ou la Commission peuvent saisir le comité pour application de la procédure visée à l'article 14 de la présente directive.

Il en est de même lorsqu'un ou plusieurs États membres ont suspendu ou retiré une autorisation de mise sur le marché, alors qu'un ou plusieurs États membres n'ont pas procédé à cette suspension ou à ce retrait.

Dans les deux cas, le responsable de la mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique est informé de toute décision du comité d'appliquer la procédure prévue à l'article 14.

#### *Article 12*

Les autorités compétentes des États membres peuvent, dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, saisir le comité avant qu'elles ne décident sur une demande, une suspension ou un retrait d'autorisation de mise sur le marché.

#### *Article 13*

1. Les autorités compétentes établissent un rapport d'évaluation et un commentaire du dossier sur les résultats des essais analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques de toutes spécialités contenant une substance active nouvelle, faisant l'objet pour la première fois d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné.

2. Dès réception de la notification visée à l'article 9, les autorités compétentes communiquent immédiatement aux États membres concernés tout rapport d'évaluation accompagné d'un résumé du dossier relatif à la même spécialité. Ledit rapport est également communiqué au comité lorsque ce dernier est saisi conformément à l'article 10.

En outre, le rapport d'évaluation est transmis aux autres États membres concernés et au comité dès que le comité est saisi conformément à la procédure prévue à l'article 11. Le rapport d'évaluation ainsi transmis reste confidentiel.

Les autorités compétentes procèdent à une mise à jour du rapport d'évaluation dès qu'elles possèdent des renseignements qui sont importants pour l'appréciation de la balance efficacité/risque.



*Article 14*

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure visée au présent article, le comité délibère et émet un avis motivé dans un délai de soixante jours à compter de sa saisine.

Dans les cas visés à l'article 10, le responsable de la mise sur le marché peut, sur sa demande, s'expliquer oralement ou par écrit avant que le comité n'émette son avis. Le comité peut prolonger le délai visé au premier alinéa pour laisser le temps au demandeur de s'expliquer oralement ou par écrit.

Dans le cas visé à l'article 11, le responsable de la mise sur le marché peut être invité à s'expliquer oralement ou par écrit.

2. L'avis du comité porte sur les motifs de l'opposition prévus à l'article 10 paragraphe 1 et sur les motifs pour lesquels l'autorisation de mise sur le marché a été refusée, suspendue ou retirée dans les cas visés à l'article 11.

Le comité informe immédiatement le ou les États membres concernés et le responsable de la mise sur le marché de son avis ou de ceux de ses membres en cas d'avis divergents.

3. Le ou les États membres concernés se prononcent sur la suite à donner à l'avis du comité dans un délai n'excédant pas soixante jours à compter de l'information visée au paragraphe 2. Ils informent immédiatement le comité de leur décision.

*Article 15*

1. La Commission fait rapport au Conseil, tous les deux ans, sur le fonctionnement de la procédure prévue au présent chapitre et sur ses effets sur l'évolution des échanges intracommunautaires.

2. En fonction de l'expérience acquise, et au plus tard quatre ans après l'entrée en application de la présente directive, la Commission soumet au Conseil une proposition comportant toutes mesures appropriées tendant à éliminer les obstacles à la libre circulation des spécialités pharmaceutiques, qui subsistent encore.

3. Le Conseil se prononce sur la proposition de la Commission au plus tard un an après en avoir été saisi.»

*Article 4*

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de vingt-quatre mois à compter de sa notification <sup>(1)</sup>. Ils en informent immédiatement la Commission.

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché déposées à l'issue du délai visé au premier alinéa doivent être conformes à la présente directive.

<sup>(1)</sup> La présente directive a été notifiée aux États membres le 31 octobre 1983.

Les articles 1<sup>er</sup> et 2 de la présente directive doivent être, le cas échéant, progressivement étendus aux spécialités pharmaceutiques existantes avant la fin de la période visée à l'article 39 paragraphe 2 de la directive 75/319/CEE.

Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

*Article 5*

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Luxembourg, le 26 octobre 1983.

*Par le Conseil*

*Le président*

G. MORAITIS