

## II

*(Atti per i quali la pubblicazione non è una condizione di applicabilità)*

**CONSIGLIO****DIRETTIVA DEL CONSIGLIO****del 26 ottobre 1983****che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali****(83/570/CEE)**

IL CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea, in particolare l'articolo 100,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Parlamento europeo <sup>(1)</sup>,

visto il parere del Comitato economico e sociale <sup>(2)</sup>,

considerando che le direttive per il ravvicinamento delle legislazioni relative alle specialità medicinali debbono essere aggiornate al progresso scientifico e tener conto dell'esperienza acquisita dopo la loro adozione;

considerando che la seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali <sup>(3)</sup>, stabilisce all'articolo 15, paragrafo 2, che la Commissione presenta al Consiglio una proposta contenente tutte le misure appropriate per eliminare gli ostacoli che ancora si oppongono alla libera circolazione delle specialità medicinali entro e non oltre quattro anni dopo la data alla quale la direttiva suddetta diventa operante;

considerando la necessità, sul piano della salute pubblica e della libera circolazione dei prodotti medicinali, che le competenti autorità possano disporre di qualsiasi informazione utile sulle specialità autorizzate, in particolare in base ai riassunti adottati negli altri Stati membri in merito alle caratteristiche dei prodotti;

considerando la necessità di precisare alcune disposizioni relative alle prove psico-chimiche, biologiche o microbiologiche delle specialità medicinali e di introdurre il principio di prove di biodisponibilità e di mutagenesi per la salvaguardia della salute pubblica;

<sup>(1)</sup> GU n. C 287 del 9. 11. 1981, pag. 127.

<sup>(2)</sup> GU n. C 189 del 30. 7. 1981, pag. 39.

<sup>(3)</sup> GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 13.

considerando che il relativo ravvicinamento delle legislazioni deve consentire a una specialità fabbricata e immessa sul mercato in uno Stato membro, in base a disposizioni armonizzate, di essere ammessa negli altri Stati membri tenendo debitamente conto dell'autorizzazione iniziale, salvo in casi eccezionali soggetti al parere del comitato delle specialità medicinali, istituito dalla direttiva 75/319/CEE,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

#### *Articolo 1*

La direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali <sup>(1)</sup> è modificata come segue:

- 1) il testo dell'articolo 4, secondo comma, è modificato nel modo seguente:
  - a) al punto 6 sono soppresse le parole «se questa è inferiore a tre anni»,
  - b) al punto 8, lettera a), della versione inglese le parole «a List of published references» vengono sostituite da «a bibliography»,
  - c) il testo del punto 9 è sostituito dal testo seguente:

«9. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto conformemente all'articolo 4 bis, uno o più campioni o esemplari del modello-vendita della specialità medicinale e il foglietto illustrativo, se è previsto che esso sia allegato alla specialità.»;
- 2) è inserito l'articolo seguente:

#### *«Articolo 4 bis*

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 4, secondo comma, punto 9, contiene le seguenti informazioni:

1. denominazione della specialità;
2. composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, in costituenti dell'eccipiente la cui conoscenza è necessaria per una buona somministrazione del medicinale; sono usate le denominazioni comuni internazionali raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità ogni qualvolta esse esistono, o, in mancanza di queste, le denominazioni comuni usuali o le denominazioni chimiche;
3. forma farmaceutica;
4. proprietà farmacologiche e, qualora queste informazioni siano necessarie per l'impiego terapeutico, elementi di farmacocinetica;
5. informazioni cliniche:
  - 5.1 indicazioni terapeutiche,
  - 5.2 controindicazioni,
  - 5.3 effetti indesiderati (frequenza e gravità),
  - 5.4 speciali precauzioni per l'uso,
  - 5.5 uso in caso di gravidanza e di allattamento,
  - 5.6 interazioni medicamentose e altre,
  - 5.7 posologie e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini,

<sup>(1)</sup> GU n. 22 del 9. 2. 1965, pag. 369/65.

- 5.8 sovraddosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti),  
5.9 avvertenze speciali,  
5.10 effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine;
6. informazioni farmaceutiche:
- 6.1 incompatibilità (gravi),  
6.2 durata di stabilità, se necessario previa ricostituzione del prodotto o dopo che il recipiente sia stato aperto per la prima volta,  
6.3 speciali precauzioni per la conservazione,  
6.4 natura e contenuto del recipiente,  
6.5 nome o ragione sociale e domicilio, oppure sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.»;
- 3) è inserito l'articolo seguente:
- «Articolo 4 ter*
- Nel rilasciare l'autorizzazione d'immissione sul mercato di cui all'articolo 3, le autorità competenti dello Stato membro interessato comunicano al responsabile dell'immissione sul mercato il riassunto delle caratteristiche del prodotto nella versione da esse approvata. Le autorità competenti prendono tutte le disposizioni necessarie affinché le informazioni che figurano nel riassunto siano conformi a quelle approvate al momento dell'autorizzazione all'immissione sul mercato o successivamente.»;
- 4) è inserito l'articolo seguente:
- «Articolo 9 bis*
- Dopo il rilascio dell'autorizzazione, il responsabile dell'immissione sul mercato deve tener conto, per quanto riguarda i metodi di controllo di cui all'articolo 4, punto 7, dell'aggiornamento tecnico e del progresso scientifico, nonché introdurre le necessarie modifiche affinché la specialità medicinale sia controllata in base ai metodi scientifici generalmente accettati. Tali modifiche devono essere accettate dalle autorità competenti dello Stato membro interessato.»;
- 5) il testo dell'articolo 10 è sostituito dal testo seguente:
- «Articolo 10*
- L'autorizzazione ha una durata di validità di cinque anni ed è rinnovabile per periodi quinquennali su richiesta del titolare presentata almeno tre mesi prima della scadenza.»;
- 6) il testo dell'articolo 11, secondo comma, è sostituito dal testo seguente:
- «L'autorizzazione viene sospesa o revocata anche ove si riscontri che le informazioni che figurano nel fascicolo a norma degli articoli 4 e 4 bis sono errate o non sono state modificate in conformità dell'articolo 9 bis, o ancora quando non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 8 della presente direttiva o all'articolo 27 della seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali <sup>(1)</sup>.
- <sup>(1)</sup> GU n. L 147 del 3. 6. 1975, pag. 13.»;
- 7) il testo dell'articolo 13, primo comma, punti 1, 2 e 7, è sostituito dal testo seguente:
- «1. La denominazione della specialità, che può essere un nome di fantasia o una denominazione comune accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante, o una denominazione scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante.

Quando la denominazione speciale di un medicinale contenente un unico principio attivo è un nome di fantasia, essa deve essere seguita, in modo leggibile, dall'eventuale denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di questa, dalla denominazione comune usuale.».

«2. La composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, espressa in unità di dose o secondo la forma di somministrazione per un volume o un peso determinato, usando le eventuali denominazioni comuni internazionali raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza, la denominazione comune usuale.».

«7. La data di scadenza. Tale indicazione deve essere intelleggibile.».

#### Articolo 2

L'allegato della direttiva 75/318/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali <sup>(1)</sup>, è modificato come segue:

1) nella parte prima, lettera C, punto 1, il testo del settimo comma è sostituito dal testo seguente:

«Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono essere dichiarate nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano le esigenze di qualità di tale farmacopea.»;

il testo dell'ottavo comma è completato dal testo seguente:

«Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione.»;

2) nella parte prima, il testo della lettera C è completato dal testo seguente:

#### «3. Caratteri fisico-chimici in grado di modificare la biodisponibilità

Le seguenti informazioni, riguardanti i principi attivi, iscritti o meno nelle farmacopee, vengono fornite, come elementi della descrizione generale dei principi attivi, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:

- forma cristallina e coefficienti di solubilità,
- dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione,
- stato di idratazione,
- coefficiente di separazione olio/acqua <sup>(1)</sup>.

I primi tre trattini non si applicano alle sostanze usate unicamente in soluzione.

<sup>(1)</sup> Le autorità competenti possono chiedere anche i valori pK/pH se ritengono che tali informazioni siano indispensabili.»;

3) nella parte prima, lettera E, è inserito il primo comma seguente:

«Per il controllo del prodotto finito, la partita di fabbricazione di una specialità medicinale è l'insieme delle unità di una forma medicinale che provengono da

<sup>(1)</sup> GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 1.

una stessa massa iniziale e sono state sottoposte a un'unica serie di operazioni di fabbricazione o a un'unica operazione di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.»;

- 4) nella parte prima, lettera E, il testo del punto 1 è completato dal testo del quarto comma seguente:

«Le forme medicinali solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro della liberazione e della velocità di dissoluzione del principio o dei principi attivi; questi studi sono effettuati anche nel caso di somministrazione per altra via se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengono necessario. Le condizioni dell'esperimento, l'apparecchiatura impiegata e le norme sono descritte con precisione quando non figurino nella farmacopea europea o in quella nazionale degli Stati membri; lo stesso dicasi per i casi in cui non sono applicabili i metodi previsti dalle suddette farmacopee.»;

- 5) nella parte prima, lettera E, punto 2, è inserito il testo del comma seguente dopo il secondo comma:

«Salvo debita giustificazione, le tolleranze massime in tenore di principio attivo nel prodotto finito non possono superare  $\pm 5\%$  al momento della fabbricazione.

In base a prove di stabilità, il fabbricante deve proporre e giustificare le tolleranze massime in tenore di principio attivo nel prodotto finito, vevoli sino alla fine del periodo di validità proposto.»;

- 6) nella parte prima, lettera E, punto 3, il testo del terzo comma è sostituito dal testo seguente:

«Formano obbligatoriamente oggetto di una prova limite superiore i conservanti e qualsiasi altro costituente dell'eccipiente in grado di agire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; l'eccipiente forma oggetto, obbligatoriamente, di una prova limite superiore e inferiore se è in grado di agire sulla biodisponibilità di una sostanza attiva, a meno che la biodisponibilità non sia garantita da altre prove appropriate.»;

- 7) nella parte prima, lettera E, punto 5:

— il testo del primo comma è sostituito dal testo seguente:

«Se nella farmacopea europea o, in mancanza, in quella nazionale degli Stati membri figurano monografie generali sulle forme medicinali, i prodotti finiti debbono soddisfare i requisiti ivi precisati. Diversamente, le specificazioni del prodotto finito devono formare oggetto delle determinazioni seguenti quando ciò sia necessario alla formulazione.»;

— il testo del nono, dodicesimo, tredicesimo e quindicesimo comma è modificato nel modo seguente:

«*Preparati per iniezioni:*» il valore di «10 ml» viene sostituito da quello di «15 ml».

«*Pomate, creme, ecc.:* colore e consistenza; grandezza delle particelle dei principi attivi; peso e relativa tolleranza; natura del contenitore; eventuale controllo microbiologico.».

«*Sospensioni:* colore; velocità di sedimentazione; quando vi sia formazione di un deposito, facilità di ritorno in sospensione.».

«*Supposte e ovuli:* colore; grandezza delle particelle dei principi attivi; peso e scarti di peso unitario tollerati; temperatura di fusione o tempo di disgregazione, con relativi metodi di determinazione.»;

- 8) nella parte seconda, capitolo I, è inserito il titolo seguente:

«D bis. POTERE MUTAGENO

Lo studio del potere mutageno serve a rivelare i cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule con l'effetto di rendere diversi i successori, in modo permanente ed ereditario, dai rispettivi predecessori. Questo studio è richiesto per qualsiasi nuova sostanza.

Il numero, i tipi ed i criteri di valutazione dei risultati saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.»;

- 9) nella parte seconda, il testo del capitolo I, lettera E, è sostituito dal testo seguente:

«E. POTERE CANCEROGENO

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni

1. per quelle sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni o cocancerogeni;
2. per quelle sostanze che, nel corso dello studio tossicologico a lungo termine, abbiano provocato manifestazioni sospette;
3. per le sostanze che, durante le prove del potere mutageno o con altre brevi prove di cancerogenesi, abbiano dato risultati sospetti.

Tali sperimentazioni possono anche essere richieste per le sostanze contenute in prodotti che devono essere somministrati regolarmente per un lungo periodo della vita.

Le modalità di sperimentazione saranno determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.»;

- 10) nella parte seconda, capitolo I, lettera G, è inserito il testo del comma seguente dopo il quarto comma:

«Per i medicinali che debbono formare oggetto di una valutazione della biodisponibilità, le informazioni debbono tener conto dell'andamento dei risultati in funzione del tempo e, in linea generale, ragguagliare sulla biodisponibilità del prodotto e dei suoi metaboliti.»;

- 11) nella parte terza, capitolo II, il testo della lettera A è modificato nel modo seguente:

— il titolo è sostituito dal testo seguente:

«A. DATI DI FARMACOLOGIA CLINICA (FARMACOLOGIA UMANA E BIODISPONIBILITÀ)»

— è aggiunto il punto seguente:

- «5. La valutazione della biodisponibilità va eseguita in tutti i casi in cui si imponga nell'interesse dei malati, ad esempio in presenza di un esiguo margine terapeutico o quando le prove precedenti hanno rivelato anomalie che possono essere collegate con un assorbimento variabile, oppure, in caso di necessità, per le specialità medicinali di cui all'articolo 4, punto 8, della direttiva 65/65/CEE.».

*Articolo 3*

Il testo del capitolo III della direttiva 75/319/CEE è sostituito dal testo seguente:

## «CAPITOLO III

**Comitato per le specialità medicinali***Articolo 8*

1. Allo scopo di facilitare l'adozione da parte degli Stati membri di un atteggiamento comune per quanto concerne le decisioni di rilascio di autorizzazione di immissione sul mercato e favorire così la libera circolazione delle specialità medicinali, è istituito un comitato delle specialità medicinali, in appresso denominato "comitato", composto di rappresentanti degli Stati membri e della Commissione.
2. Il comitato, adito da uno Stato membro o dalla Commissione, ha l'incarico di esaminare, conformemente agli articoli da 9 a 14, i problemi relativi all'applicazione degli articoli 5, 11 o 20 della direttiva 65/65/CEE.
3. Il comitato stabilisce il proprio regolamento interno.

*Articolo 9*

1. Affinché si possa più facilmente ottenere un'autorizzazione di immissione sul mercato in almeno due altri Stati membri tenendo debitamente conto di un'autorizzazione rilasciata in uno Stato membro ai sensi dell'articolo 3 della direttiva 65/65/CEE, il titolare di questa autorizzazione può inoltrare presso le autorità competenti dello Stato membro interessato una richiesta corredata dei dati e documenti previsti agli articoli 4, 4 bis e 4 ter della direttiva 65/65/CEE. Egli dichiara che tale fascicolo è identico a quello accettato dal primo Stato membro, precisa le eventuali aggiunte integrative che esso contiene e certifica che tutti i fascicoli presentati nell'ambito di questa procedura sono identici.
2. Il titolare dell'autorizzazione di immissione sul mercato avverte il comitato della richiesta di cui al paragrafo 1, gli segnala gli Stati membri interessati e gli trasmette copia dell'autorizzazione. Egli ne informa anche lo Stato membro che gli ha rilasciato la prima autorizzazione e gli trasmette le eventuali aggiunte al fascicolo iniziale; tale Stato può chiedere al titolare tutte le informazioni e i documenti che gli consentano di verificare l'identità dei fascicoli presentati rispetto a quello sul quale esso ha deliberato.
3. Il titolare dell'autorizzazione d'immissione sul mercato notifica al comitato le date di trasmissione dei fascicoli agli Stati membri interessati. Quando al comitato risulta che tutti gli Stati membri interessati sono in possesso del fascicolo, esso informa senza indugio tutti gli Stati membri e il richiedente della data alla quale l'ultimo Stato membro interessato ha ricevuto il fascicolo. Gli Stati membri interessati concedono un'autorizzazione valida sul loro mercato, entro 120 giorni a decorrere dalla data sopra indicata, tenendo debitamente conto dell'autorizzazione rilasciata ai sensi del paragrafo 1 oppure formulano un'opposizione motivata.

*Articolo 10*

1. Qualora uno Stato membro ritenga di non poter rilasciare l'autorizzazione di immissione sul mercato, esso trasmette al comitato e al responsabile dell'immis-

sione sul mercato della specialità medicinale la sua opposizione motivata conformemente all'articolo 5 della direttiva 65/65/CEE, entro i termini di cui all'articolo 9, paragrafo 3, della presente direttiva.

2. Allo scadere del termine in questione si adisce il comitato e si applica la procedura di cui all'articolo 14.

3. Non appena riceve l'opposizione motivata di cui al paragrafo 1, il responsabile dell'immissione sul mercato trasmette immediatamente al comitato una copia delle informazioni e dei documenti elencati all'articolo 9, paragrafo 1.

#### *Articolo 11*

Quando una specialità medicinale ha formato oggetto di varie domande di autorizzazione all'immissione sul mercato, presentate conformemente agli articoli 4 e 4 bis della direttiva 65/65/CEE, e quando uno o più Stati membri hanno concesso l'autorizzazione, mentre uno o più Stati membri l'hanno rifiutata, uno degli Stati membri interessati o la Commissione possono adire il comitato per applicare la procedura di cui all'articolo 14 della presente direttiva.

Altrettanto dicasi qualora uno o più Stati membri abbiano sospeso o revocato un'autorizzazione all'immissione sul mercato, mentre uno o più Stati membri non hanno proceduto alla sospensione o revoca.

In entrambi i casi il responsabile dell'immissione sul mercato della specialità medicinale viene informato di un'eventuale decisione del comitato di applicare la procedura prevista all'articolo 14.

#### *Articolo 12*

In casi particolari che presentino un interesse comunitario le autorità competenti degli Stati membri possono adire il comitato prima di decidere in merito a una domanda, sospensione o revoca di autorizzazione all'immissione sul mercato.

#### *Articolo 13*

1. Le competenti autorità redigono una relazione di valutazione ed un commento del fascicolo sui risultati delle prove analitiche, tossico-farmacologiche e cliniche di qualsiasi specialità contenente una nuova sostanza attiva, che formi per la prima volta oggetto di richieste di autorizzazione di immissione sul mercato nello Stato membro interessato.

2. Non appena ricevuta la notifica di cui all'articolo 9, le competenti autorità trasmettono immediatamente agli altri Stati membri interessati qualsiasi relazione di valutazione della specialità, accompagnata da un riassunto del fascicolo, relativo alla specialità stessa. Tale relazione è trasmessa anche al comitato, quando esso viene adito conformemente all'articolo 10.

Inoltre la relazione di valutazione è trasmessa agli altri Stati membri interessati e al comitato, non appena esso sia stato adito conformemente alla procedura prevista all'articolo 11. La relazione di valutazione ha carattere riservato.

La relazione di cui sopra viene aggiornata dalle competenti autorità, non appena esse siano in possesso di informazioni importanti per valutare l'equilibrio del rapporto efficacia/rischio.

*Articolo 14*

1. Qualora venga fatto riferimento alla procedura illustrata nel presente articolo, il comitato delibera ed emette un parere motivato entro 60 giorni a decorrere dalla data in cui viene adito.

Nei casi previsti all'articolo 10, il responsabile dell'immissione sul mercato può, facendone richiesta, esporre le proprie ragioni oralmente o per iscritto prima che il comitato emetta il proprio parere. Il comitato può prolungare il termine di cui al primo comma affinché il richiedente possa avere il tempo di esporre le proprie ragioni oralmente o per iscritto.

Nel caso previsto all'articolo 11, il responsabile dell'immissione sul mercato può essere invitato a esporre le sue ragioni oralmente o per iscritto.

2. Il parere del comitato riguarda i motivi di opposizione previsti all'articolo 10, paragrafo 1, e i motivi per i quali l'autorizzazione di immissione sul mercato è stata rifiutata, sospesa o revocata, nei casi previsti all'articolo 11.

Il comitato informa immediatamente lo Stato o gli Stati membri interessati e il responsabile dell'immissione sul mercato in merito al proprio parere o a quelli dei propri membri in caso di pareri discordanti.

3. Lo Stato o gli Stati membri interessati si pronunciano sul seguito da dare al parere del comitato entro un termine non superiore a 60 giorni a decorrere dall'informazione di cui al paragrafo 2. Essi informano immediatamente il comitato della loro decisione.

*Articolo 15*

1. La Commissione riferisce al Consiglio, ogni due anni, in merito al funzionamento della procedura di cui al presente capitolo e ai suoi effetti sull'andamento degli scambi intracomunitari.

2. In base all'esperienza acquisita e al più tardi quattro anni dopo l'entrata in vigore della presente direttiva, la Commissione presenta al Consiglio una proposta contenente tutte le misure appropriate per eliminare gli ostacoli che ancora si oppongono alla libera circolazione delle specialità medicinali.

3. Il Consiglio si pronuncia sulla proposta della Commissione entro un anno dal giorno della presentazione della medesima.».

*Articolo 4*

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro ventiquattro mesi dalla sua notifica <sup>(1)</sup>. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Le domande di autorizzazione di immissione sul mercato presentate entro il termine di cui al primo comma devono essere conformi alla presente direttiva.

<sup>(1)</sup> La presente direttiva è stata notificata agli Stati membri il 31 ottobre 1983.

Gli articoli 1 e 2 della presente direttiva devono essere eventualmente estesi gradualmente alle specialità medicinali esistenti prima della fine del periodo previsto all'articolo 39, paragrafo 2, della direttiva 75/319/CEE.

Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

*Articolo 5*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Lussemburgo, addì 26 ottobre 1983.

*Per il Consiglio*  
*Il Presidente*  
G. MORAITIS

---