

DIRETTIVA DEL CONSIGLIO

del 22 dicembre 1986

che modifica la direttiva 75/318/CEE relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove delle specialità medicinali

(87/19/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 ⁽¹⁾,

visto il parere del Parlamento europeo ⁽²⁾,

visto il parere del Comitato economico e sociale ⁽³⁾,

considerando che le prove sulle specialità medicinali devono essere regolarmente adeguate all'evoluzione del progresso scientifico e tecnico per assicurare un livello ottimale di protezione della salute pubblica nella Comunità;

considerando che, per raggiungere tale livello ottimale di protezione della salute, le risorse destinate alla ricerca farmaceutica non debbono essere sprecate in prove superate o ripetitive per effetto di eventuali divergenze tra i vari Stati membri nel modo di valutare lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche;

considerando che occorre, per ragioni etiche, sostituire i metodi esistenti ogni volta che il progresso scientifico e tecnico lo permetta, con metodi che impieghino il minor numero possibile di animali da laboratorio;

considerando che occorre pertanto instaurare una procedura rapida per l'adeguamento al progresso tecnico dei requisiti in materia di prove sui medicinali indicati nell'allegato della direttiva 75/318/CEE ⁽⁴⁾, modificata dalla direttiva 83/570/CEE ⁽⁵⁾, e di garantire, al contempo, una stretta collaborazione tra gli Stati membri e la Commissione nell'ambito di un « comitato per l'adeguamento al progresso tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici agli scambi nel settore delle specialità medicinali »;

considerando che i requisiti in materia di prove sui medicinali debbono anche poter essere rapidamente riveduti con la stessa procedura, in funzione dell'evoluzione dei metodi sperimentali e delle buone pratiche di laboratorio riconosciute dalla Comunità o negli scambi internazionali di medicinali,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

La direttiva 75/318/CEE è così modificata:

1) sono inseriti gli articoli seguenti:

« Articolo 2 bis

Le modifiche necessarie per adeguare l'allegato al progresso tecnico sono adottate conformemente alla procedura dell'articolo 2 quater.

Se necessario la Commissione propone al Consiglio una revisione della procedura dell'articolo 2 quater in funzione della fissazione delle modalità dell'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione.

Articolo 2 ter

1. È istituito un comitato per l'adeguamento al progresso tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici negli scambi nel settore delle specialità medicinali, in appresso denominato « comitato », composto da rappresentanti degli Stati membri e presieduto da un rappresentante della Commissione.

2. Il comitato stabilisce il proprio regolamento interno.

Articolo 2 quater

1. Qualora si ricorra alla procedura definita nel presente articolo, il comitato viene investito della questione dal proprio presidente, sia su iniziativa di quest'ultimo, sia a richiesta del rappresentante di uno Stato membro.

2. Il rappresentante della Commissione presenta al Comitato un progetto delle misure da prendere. Il comitato formula il proprio parere in merito a tale progetto entro un termine che il presidente può stabilire in relazione all'urgenza del problema. Il comitato si pronuncia a maggioranza qualificata; ai voti degli Stati membri è attribuita la ponderazione di cui all'articolo 148, paragrafo 2, del trattato. Il presidente non partecipa al voto.

⁽¹⁾ GU n. C 293 del 5. 11. 1984, pag. 4.

⁽²⁾ GU n. C 36 del 17. 2. 1986, pag. 152.

⁽³⁾ GU n. C 160 dell'1. 7. 1985, pag. 18.

⁽⁴⁾ GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 1.

⁽⁵⁾ GU n. L 332 del 28. 11. 1983, pag. 1.

3. a) La Commissione adotta le misure progettate quando esse sono conformi al parere del comitato.
- b) Quando le misure progettate non sono conformi al parere formulato dal comitato, o in mancanza di parere, la Commissione sottopone immediatamente al Consiglio una proposta relativa alle misure da prendere. Il Consiglio delibera a maggioranza qualificata.
- c) se alla scadenza del termine di tre mesi a decorrere dalla data in cui è stato adito, il Consiglio non ha adottato misure, la Commissione adotta le misure proposte.»;
- 2) la prima parte dell'allegato « Prove chimico-fisiche, biologiche e microbiologiche per specialità medicinali » è modificata come segue :

- a) alla lettera A, è aggiunto il punto seguente :

« 4. Si deve fornire una spiegazione per quanto concerne la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente, e corredarla con dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovraddosaggio compensatore.»;

- b) alla lettera B, è aggiunto il quinto trattino seguente :

« — studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto »;

- c) alla lettera C, paragrafo 2, il testo della lettera b) è sostituito dal testo seguente :

« b) la descrizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per una voce descrittiva della farmacopea europea, deve essere corredata da tutti i dati esplicativi necessari, e specialmente da quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata da un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venir descritti soltanto riferendosi al loro metodo di preparazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti; »;

- 3) la seconda parte dell'allegato « Prove tossicologiche e farmacologiche » è modificata come segue :

- a) dopo il comma preliminare è inserito il comma seguente :

« Gli Stati membri vigilano affinché le prove di sicurezza vengano eseguite in conformità dei principi di buona pratica di laboratorio riconosciuti dal diritto comunitario nel settore delle prove di sostanze pericolose o, in mancanza di essi, dei principi raccomandati dall'Organizzazione di cooperazione e di sviluppo economico »;

- b) al punto B del capitolo I, il testo del paragrafo 1 è sostituito dal testo seguente :

« 1. Tossicità per somministrazione unica

Una prova di tossicità acuta presuppone uno studio qualitativo e quantitativo delle reazioni tossiche che possono risultare da una somministrazione unica del principio o dei principi attivi contenuti nella specialità medicinale, nelle proporzioni e nello stato chimico-fisico in cui sono presenti nella specialità stessa.

La prova di tossicità acuta deve essere eseguita su due o più specie di mammiferi di ceppo noto, salvo che sia giustificato il ricorso ad un'unica specie. Normalmente, devono essere usate almeno due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per la somministrazione all'uomo, mentre l'altra deve garantire un assorbimento sistemico del principio attivo.

Devono essere studiati tutti i sintomi osservati, comprese le reazioni locali. Il periodo di osservazione degli animali di laboratorio è fissato dal ricercatore e deve essere adeguato a mettere in luce i danni ai tessuti o agli organi, oppure il ritorno alla norma, senza peraltro esporre gli animali a sofferenze prolungate; la sua durata è generalmente di quattordici giorni e comunque non inferiore a sette giorni. Tanto gli animali che muoiono nel periodo di osservazione quanto gli animali sopravvissuti alla fine di esso sono sottoposti ad autopsia. Si deve procedere ad esami istopatologici su tutti gli organi che all'autopsia presentino alterazioni macroscopiche. Dagli animali utilizzati per lo studio si deve ricavare il massimo numero di informazioni. Le prove sulla tossicità per somministrazione unica devono essere effettuate in modo da evidenziare, per quanto sia ragionevolmente possibile, i sintomi della tossicità acuta e le modalità della morte. Su specie adatte si deve effettuare una valutazione quantitativa della dose letale approssimativa e cercare informazioni sulla relazione dose/effetto, senza che sia peraltro necessario un elevato grado di precisione.

Studi di questo tipo possono fornire indicazioni sui possibili effetti di un iperdosaggio acuto nell'uomo ed essere utili per elaborare studi sulla tossicità a dosi ripetute nelle specie animali adatte.

Nel caso di un'associazione di principi attivi, si deve cercare di stabilire se si abbia un aumento della tossicità o se si producano nuovi effetti tossici. ».

Articolo 2

Gli Stati membri prendono le misure necessarie per conformarsi alla presente direttiva anteriormente al 1° luglio 1987. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Articolo 3

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, addì 22 dicembre 1986.

Per il Consiglio

Il Presidente

G. SHAW
