383L0570

28.11.83 *EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS OFFICIELLA TIDNING* Nr L 332/1

RÅDETS DIREKTIV

av den 26 oktober 1983

om ändring av direktiven 65/65/EEG, 75/318/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter.

(83/570/EEG)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska ekonomiska gemenskapen, särskilt artikel 100 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Europaparlamentets yttrande([1]),

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande([2]), och

med beaktande av följande:

Direktiven om tillnärmning av den lagstiftning som gäller farmaceutiska specialiteter måste ta hänsyn till de vetenskapliga framstegen och till de erfarenheter som erhållits sedan de antagits.

Artikel 15.2 i rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter([3]) föreskriver att kommissionen skall tillställa rådet ett förslag som innehåller lämpliga åtgärder för att avskaffa alla återstående hinder mot en fri rörlighet av farmaceutiska specialiteter senast fyra år efter att det nämnda direktivet har trätt i kraft.

Det är av hänsyn till folkhälsan och den fria rörligheten av läkemedel nödvändigt för de ansvariga myndigheterna att ha tillgång till ändamålsenlig information om tillåtna farmaceutiska specialiteter, särskilt sådan som bygger på sammanfattningar av vad som kännetecknar produkterna och som antagits i de andra medlemsstaterna.

Det är vidare nödvändigt att hänvisa till vissa bestämmelser i fråga om fysikaliskkemiska, biologiska och mikrobiologiska undersökningar av farmaceutiska specialiteter och att införa principen om biotillgänglighet och undersökningar av mutagena egenskaper för att slå vakt om folkhälsan.

([1]) EGT nr C 287, 9.11.1981, s. 127.
([2]) EGT nr C 189, 30.7.1981, s. 39.
([3]) EGT nr L 147, 9.6.1975, s. 13.

Den tillnärmning av lagstiftningen som uppnåtts i detta sammanhang måste göra det möjligt för en specialitet som tillverkats och försålts i en medlemsstat att med stöd av harmoniserade bestämmelser tillåtas i en annan medlemsstat, varvid skälig hänsyn skall tas till det första tillståndet, utom i sådana undantagsfall som hänskjutits till Kommittén för farmaceutiska specialiteter som inrättats genom direktiv 75/319/EEG.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter[1] ändras på följande sätt:

1. Andra stycket i artikel 4 skall ändras på följande sätt:

   a) I punkt 6 utgår "om den understiger tre år".

   b) I punkt 8 a i den engelska versionen ändras uttrycket "a List of published references" till "a bibliography".

   c) Punkt 9 ges följande lydelse:

      "9. En sammanfattning, i överensstämmelse med artikel 4a, av produktens viktigare egenskaper, ett eller flera prover på den produktpresentation som skall användas för specialiteten tillsammans med en bipacksedel, när en sådan skall bifogas."

2. Följande artikel 4a skall införas:

   "Artikel 4a

   Den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som avses under punkt 9 i andra stycket av artikel 4 skall innehålla följande uppgifter:

   1. Den farmaceutiska specialitetens namn.
   2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen med avseende på de verksamma beståndsdelarna och beståndsdelarna i de hjälpsubstanser som det är väsentligt att känna till för att korrekt administrera läkemedlet. De internationella generiska namn som rekommenderats av Världshälsoorganisationen skall användas när sådana benämningar finns, i annat fall gängse benämning eller kemiska beteckningar.
   3. Läkemedelsform.
   4. Farmakologiska egenskaper och i den mån sådan information är av betydelse för den terapeutiska användningen, farmakokinetiska data.
   5. Kliniska uppgifter:
      5.1 indikationer,
      5.2 kontraindikationer,
      5.3 biverkningar (frekvens och svårighetsgrad),
      5.4 särskilda försiktighetsmått vid användningen,
      5.5 användning under graviditet och amning,
      5.6 interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion,
      5.7 dosering och administreringssätt för vuxna och, om så erfordras, för barn,

[1] EGT nr 22, 9.2.1965, s. 369/65.

5.8 överdosering (symtom, åtgärder vid akut förgiftning, antidoter),

5.9 särskilda varningar,

5.10 inverkan på förmågan att köra bil och sköta maskiner.

6. Farmaceutiska uppgifter:

6.1 inkompatibiliteter (viktigare),

6.2 hållbarhet, om så erfordras efter upplösning av läkemedlet eller efter det att behållaren först öppnats,

6.3 särskilda förvaringsföreskrifter,

6.4 läkemedelsbehållarens art och innehåll,

6.5 namn eller firmanamn och adress eller firmaadress till den som meddelats försäljningstillstånd."

3. Följande skall införas som artikel 4b:

"Artikel 4b

När det tillstånd till försäljning som avses i artikel 3 har meddelats, skall de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat informera den som skall svara för försäljningen av produkten om den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som de har godkänt. De ansvariga myndigheterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information som lämnats i sammanfattningen överensstämmer med den som godkänts när tillstånd till försäljning meddelades eller senare."

4. Följande skall införas som artikel 9a:

"Artikel 9a

Efter det att tillstånd till försäljning meddelats måste den som är ansvarig för försäljningen av en produkt, när det gäller de kontrollmetoder som föreskrivits i artikel 4.7, ta hänsyn till tekniska och vetenskapliga framsteg och införa de ändringar som kan krävas för att den farmaceutiska specialiteten skall kunna kontrolleras i enlighet med allmänt godtagbara vetenskapliga metoder. Dessa ändringar måste godkännas av de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat."

5. Artikel 10 skall ändras på följande sätt:

"Artikel 10

Ett tillstånd till försäljning skall gälla i fem år och kunna förnyas för en femårsperiod i taget sedan ansökan av den som beviljats försäljningstillstånd inlämnats minst tre månader före periodens utgång."

6. Andra stycket i artikel 11 skall ändras på följande sätt:

"Tillståndet skall också tillfälligt dras in eller återkallas om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artiklarna 4 och 4a är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 9a eller om inte de kontroller utförts som avses i artikel 8 i detta direktiv eller i artikel 27 i rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter([1]).

([1]) EGT nr L 147, 9.6.1975, s. 13."

7. I första stycket i artikel 13 skall punkterna 1, 2 och 7 ändras på följande sätt:

"1. Specialitetens namn, i form av ett varumärkesnamn eller en gängse benämning tillsammans med varumärket eller namnet på tillverkaren eller en vetenskaplig benämning tillsammans med ett varumärke eller namnet på tillverkaren.

När den särskilda benämningen på ett läkemedel som innehåller endast en verksam beståndsdel är ett varumärkesnamn måste detta namn åtföljas i läslig form av den internationella generiska benämning som rekommenderats av Världshälsoorganisationen, om en sådan benämning finns eller, när sådan saknas, av den gängse benämningen."

"2. En redovisning till art och mängd av de verksamma beståndsdelarna per dosenhet eller, om läkemedelsformen motiverar detta, för en viss volym eller viktsmängd med användning av de internationella generiska benämningar som rekommenderats av Världshälsoorganisationen när sådana finns eller, när sådana saknas, av den gängse benämningen."

"7. Utgångsdatum i klartext."

Artikel 2

Bilagan till rådets direktiv 75/318/EG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av farmaceutiska specialiteter[1]ändras på följande sätt:

1. I del 1 C.1 skall sjunde stycket ersättas med följande:

"De rutinkontroller som görs på varje tillverkningssats av utgångsmaterialet måste stå i överensstämmelse med vad som angivits i ansökan om försäljningstillstånd. Om andra undersökningsmetoder används än de som nämns i farmakopén, måste det visas att utgångsmaterialet uppfyller kvalitetskraven enligt den farmakopén."

Följande tillägg skall göras till åttonde stycket:

"De ansvariga myndigheterna skall informera de myndigheter som är ansvariga för ifrågavarande farmakopé."

2. I del 1 C skall följande stycke 3 införas:

"3. **Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten**

Följande uppgifter om verksamma beståndsdelar, vare sig de är intagna i farmakopéerna eller inte, skall lämnas som en del av den allmänna beskrivningen av de verksamma substanserna om de är av betydelse för läkemedlens biotillgänglighet:

— kristallform och löslighetskoefficienter,

— partikelstorlek, när så är lämpligt efter pulverisering,

— hydratiseringsgrad,

— fördelningskoefficient olja/vatten[1].

De tre första strecksatserna gäller inte substanser som enbart används i lösning.

---

[1] De ansvariga myndigheterna får också begära in pK– och pH–värdena om de anser dessa uppgifter vara väsentliga."

3. I del 1 E skall följande införas som första stycke:

"För kontrollen av slutprodukten omfattar en tillverkningssats av en farmaceutisk specialitet samtliga dosenheter av varje läkemedelsform som tillverkats från en och

---

[1] EGT nr L 147, 9.6.1975, s. 1.

samma massa av utgångsmaterial och som har undergått en enda serie av tillverkningsoperationer eller en steriliseringsprocess eller, i fråga om en kontinuerlig tillverkningsprocess, alla enheter som tillverkats inom en viss tidsperiod."

4. I del 1 E 1 skall följande fjärde stycke införas:

"Vidare skall fasta läkemedelsformer som skall intas oralt underkastas undersökningar *in vitro* av frisättnings- och upplösningshastighet av den verksamma beståndsdelen eller beståndsdelarna. Dessa undersökningar skall också utföras för andra administreringssätt, om de ansvariga myndigheterna i medlemsstaterna anser det nödvändigt. En exakt beskrivning av undersökningsbetingelserna, den använda apparaturen och normerna för tillstånd skall lämnas, såvida de inte återfinns i den Europeiska farmakopén eller i medlemsstaternas nationella farmakopé. Samma sak skall gälla i de fall när de metoder som föreskrivs i dessa farmakopéer inte är tillämpliga."

5. I del 1 E 2 skall följande nya stycken införas mellan andra och tredje stycket:

"Om det inte finns tillräckliga skäl för annat skall den maximalt tillåtna avvikelsen i innehållet av verksamma beståndsdelar i slutprodukten inte överstiga ±5 % vid tillverkningstillfället.

Tillverkaren måste med ledning av hållbarhetsundersökningar föreslå och motivera maximalt godtagbara avvikelser i halten av verksamma beståndsdelar i slutprodukten ända till slutet av den föreslagna hållbarhetstiden."

6. I del 1 E 3 skall tredje stycket ersättas med följande:

"En obligatorisk undersökning krävs av den övre gränsen för tillåten halt konserveringsmedel och varje annan hjälpsubstans om det finns risk för en ogynnsam inverkan på fysiologiska funktioner. En undersökning av den övre och nedre gränsen skall vara obligatorisk i fråga om hjälpsubstanser om det finns risk för att biotillgängligheten av en verksam beståndsdel påverkas, såvida den inte säkerställs genom andra lämpliga undersökningar."

7. I del 1 E 5 skall första stycket ersättas med följande:

"Om allmänna monografier om läkemedelsformer finns upptagna i den Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i medlemsstaternas nationella farmakopéer, måste slutprodukterna uppfylla där uppställda krav. Om inte, skall specifikationerna för slutprodukterna innefatta följande undersökningar alltefter läkemedelsformen."

Dessutom skall 9:e, 12:e, 13:e och 15:e stycket ändras på följande sätt:

Injektionspreparat: "10 ml" ersätts med "15 ml."

"*Salvor, krämer, etc.:* färg och konsistens, partikelstorlek för de aktiva beståndsdelarna, vikt och tillåten viktvariation, slag av behållare, mikrobiologiska undersökningar om så erfordras."

"*Suspensioner:* färg, sedimentationshastighet; om bottensats uppstår, hur lätt suspensionen kan återställas."

"*Suppositorier och vagitorier:* färg, partikelstorlek för de aktiva beståndsdelarna, vikt och tillåtna viktvariationer för dosenheten, smälttemperatur eller sönderfallstid med angivande av med de använda metoderna för att bestämma dessa."

8. I del 2, kapitel 1 skall följande avsnitt Da införas mellan titlarna D och E:

"Da. MUTAGEN POTENTIAL

Syftet med att studera den mutagena potentialen är att påvisa de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos individer eller i celler och vilka har som effekt att göra efterföljare permanent och hereditärt olika sina föregångare. Denna undersökning är obligatorisk för alla nya substanser.

Antalet och typen av resultat och kriterierna för utvärdering av dessa skall vara beroende av vetenskaplig kunskap vid den tiden när ansökan lämnas in."

9. I del 2, kapitel 1 skall avsnitt E ersättas med:

"E. CANCEROGEN POTENTIAL

Undersökningar för att upptäcka cancerogen effekt skall normalt krävas:

1. i fråga om substanser som uppvisar nära kemisk släktskap med kända cancerogena eller ko-karcinogena föreningar,

2. i fråga om substanser som har gett upphov till misstänkta förändringar vid undersökningar av långtidstoxicitet,

3. i fråga om substanser som har gett upphov till misstänkta resultat vid undersökningar av mutagen potential eller andra korttidsundersökningar av den cancerframkallande effekten.

Sådana undersökningar kan också krävas i fråga om substanser som är avsedda att ingå i farmaceutiska specialiteter och som eventuellt skall intagas regelbundet under långa perioder av patientens liv.

När det gäller att fastställa detaljerna i undersökningarna skall hänsyn tas till vetenskaplig kunskap vid den tidpunkt när ansökan ges in."

10. I del 2, kapitel 1 G skall följande nya stycke införas mellan fjärde och femte stycket:

"För läkemedel som måste underkastas undersökningar av biotillgängligheten måste uppgifterna innefatta förändringar i resultaten som en funktion av tiden och, mera generellt, ge en bild av biotillgängligheten för läkemedlet eller dess metaboliter."

11. I del 3, kapitel 2, skall följande ändring göras:

— titeln ersätts av:

"A. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER (Klinisk farmakologi och biotillgänglighet)"

— följande stycke skall läggas till:

"5. undersökning av biotillgängligheten måste göras i samtliga fall där det är viktigt av hänsyn till patienterna, t.ex. när den terapeutiska bredden är liten eller när tidigare undersökningar har påvisat avvikelser som kan ha samband med varierande absorption eller om denna procedur är nödvändig för de farmaceutiska specialiteter som avses i artikel 4.8 i direktiv 65/65/EEG."

Artikel 3

Kapitel III i direktiv 75/319 skall ersättas med följande:

"KAPITEL III

Kommittén för farmaceutiska specialiteter

Artikel 8

1. För att göra det lättare att uppnå en gemensam ståndpunkt bland medlemsstaterna vad beträffar beslut om att meddela försäljningstillstånd och därigenom främja den fria rörligheten av farmaceutiska specialiteter inrättas härmed en kommitté för farmaceutiska specialiteter, i fortsättningen kallad 'kommittén'. Den skall bestå av representanter för medlemsstaterna och för kommissionen.

2. Kommitténs uppgift skall vara att på begäran av medlemsstaterna eller kommissionen och i enlighet med artikel 9–14 pröva frågor om tillämpningen av artiklarna 5, 11 eller 20 i direktiv 65/65/EG.

3. Kommittén skall utarbeta sina egna procedurregler.

Artikel 9

1. För att göra det lättare att få tillstånd till försäljning i åtminstone två andra medlemsstater under hänvisning till ett tillstånd som beviljats i en medlemsstat i enlighet med artikel 3 i direktiv 65/65/EG, får innehavaren av det senaste tillståndet lämna in en ansökan till de ansvariga myndigheterna i medlemsstaten tillsammans med den information och dokumentation som avses i artiklarna 4, 4a och 4b i direktiv 65/65/EEG. Han skall avge en försäkran om att den inlämnade dokumentationen överensstämmer med det registreringsunderlag som godkänts av den första medlemsstaten och specificera alla eventuella tillägg och intyga att alla handlingar som lämnats in som ett led i denna procedur är identiska.

2. Innehavaren av tillståndet skall underrätta kommittén om denna ansökan, lämna uppgift om vilka medlemsländer som berörs och översända en kopia av tillståndet. Han skall också underrätta den medlemsstat som först beviljade tillstånd och meddela eventuella tillägg till de ursprungligen insända handlingarna. Den berörda staten kan anmoda sökanden att förse den med alla de uppgifter och dokument som krävs för att kontrollera att de insända handlingarna överensstämmer med det underlag som låg till grund för dess beslut.

3. Innehavaren av tillståndet skall meddela vilka datum ansökningshandlingarna överlämnades till de berörda medlemsstaterna. Så snart kommittén fått bekräftelse på att alla berörda medlemsstater har fått in handlingarna skall den genast underrätta alla medlemsstater och sökanden om det datum då den sista berörda medlemsstaten mottog handlingarna. Den berörda medlemsstaten eller medlemsstaterna skall antingen bevilja tillstånd för sina marknader inom en frist av 120 dagar från nämnda datum med hänsyn tagen till det tillstånd som meddelats i enlighet med punkt 1 eller meddela sina skäl för att inte göra det.

Artikel 10

1. När en medlemsstat anser sig inte kunna medge ett tillstånd, skall den tillställa kommittén och den som svarar för försäljningen av den farmaceutiska specialiteten ett

besked om avslaget och skälen för detta i enlighet med artikel 5 i direktiv 65/65/EEG, inom den tidsfrist som angivits i artikel 9.3.

2. Efter utgången av denna frist skall ärendet hänskjutas till kommittén och den procedur som anges i artikel 14 skall tillämpas.

3. När den person som svarar för försäljning av den farmaceutiska specialiteten mottagit sådant besked som avses under punkt 1, skall han tillställa kommittén en kopia av de uppgifter och dokument som uppräknas i artikel 9.1.

Artikel 11

Om flera ansökningar för en viss farmaceutisk specialitet inlämnats i enlighet med artikel 4 och 4a i direktiv 65/65/EEG och en eller flera medlemsstater har beviljat tillstånd under det att en eller flera av medlemsstaterna inte har gjort det, får en av de berörda medlemsstaterna eller kommissionen hänskjuta ärendet till kommittén för att tillämpa den procedur som avses i artikel 14 nedan.

Samma sak skall gälla när en eller flera medlemsstater tillfälligt dragit in eller återkallat ett tillstånd under det att en eller flera andra medlemsstater inte har gjort det.

I båda fallen skall den som ansvarar för försäljningen av den farmaceutiska specialiteten informeras om vad kommittén beslutat för att kunna tillämpa den procedur som fastslagits i artikel 14.

Artikel 12

De ansvariga myndigheterna i medlemsstaterna får i särskilda fall när gemenskapens intressen berörs hänskjuta ärendet till kommittén innan de tar ställning till en begäran om försäljningstillstånd eller till att tillfälligt dra in eller återkalla ett tillstånd.

Artikel 13

1. De ansvariga myndigheterna skall utarbeta ett granskningsprotokoll och kommentarer till handlingarna i ärendet vad beträffar resultaten av de analytiska och farmakologisk-toxikologiska undersökningarna och de kliniska prövningarna för varje specialitet som innehåller en ny aktiv substans och som är föremål för ansökan om försäljningstillstånd i medlemsstaten för första gången.

2. Så snart de meddelanden som avses i artikel 9 kommit in skall de ansvariga myndigheterna omedelbart låta de berörda medlemsstaterna ta del av granskningsprotokoll tillsammans med sammanfattning av dokumentationen för en viss specialitet. Detta protokoll skall också tillställas kommittén när en fråga hänskjuts till den i enlighet med artikel 10.

Granskningsprotokollet skall också tillställas de andra berörda medlemsstaterna och kommittén så snart ärendet hänskjuts till den i enlighet med den procedur som fastlagts i artikel 11. Alla granskningsprotokoll som översänts i enlighet med detta skall vara konfidentiella.

De ansvariga myndigheterna skall uppdatera granskningsprotokollet så snart de har fått in uppgifter som är av betydelse för att bedöma effekten i förhållande till biverkningarna.

Artikel 14

1. När hänvisning görs till den procedur som beskrivs i denna artikel skall kommittén överväga det aktuella ärendet och avge ett utlåtande med motivering inom 60 dagar efter det datum då ärendet hänsköts till den.

I de fall som avses i artikel 10 får den som ansvarar för försäljningen av den farmaceutiska specialiteten på egen begäran inkomma med en muntlig eller skriftlig förklaring innan kommittén avger sitt utlåtande. Kommittén får utsträcka fristen enligt föregående stycke för att ge sökanden tid att inkomma med sin muntliga eller skriftliga förklaring.

I det fall som avses i artikel 11 kan den som ansvarar för försäljningen av den farmaceutiska specialiteten anmodas att inkomma med en muntlig eller skriftlig förklaring.

2. Kommitténs utlåtande skall ta sikte på skälen för den invändning som artikel 10.1 gett utrymme för och de skäl på vilka tillstånd till försäljning vägrats, tillfälligt dragits in eller återkallats i de fall som beskrivs i artikel 11.

Kommittén skall omedelbart informera den berörda medlemsstaten eller de berörda medlemsstaterna och den person som ansvarar för saluförandet av den farmaceutiska specialiteten om sin mening eller, i händelse av skiljaktiga meningar, om dess ledamöters meningar.

3. Den berörda medlemsstaten eller de berörda medlemsstaterna skall inom 60 dagar besluta om vilka åtgärder som bör vidtas med anledning av kommitténs utlåtande efter mottagandet av det meddelande som avses i andra stycket. De skall omedelbart underrätta kommittén om sina beslut.

Artikel 15

1. Kommissionen skall avge en rapport till rådet vartannat år om utfallet av den procedur som beskrivs i detta kapitel och dess effekter på handelsutbytet inom gemenskapen.

2. Med ledning av erfarenheterna skall kommissionen senast inom fyra år efter att detta direktiv trätt i kraft tillställa rådet ett förslag till lämpliga åtgärder i syfte att avskaffa alla återstående hinder mot den fria rörligheten av farmaceutiska specialiteter.

3. Rådet skall ta ställning till kommissionens förslag senast ett år efter att det avgivits."

Artikel 4

Medlemsstaterna skall inom 24 månader efter anmälan([1]) av detta direktiv sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa direktivet. De skall genast underrätta kommissionen om detta.

Ansökningar om försäljningstillstånd som lämnats in efter utgången av den tidsfrist som angivits i första stycket måste underkastas bestämmelserna i detta direktiv.

([1]) Detta direktiv anmäldes till medlemsstaterna den 31 oktober 1983.

Artiklarna 1 och 2 i detta direktiv skall i tillämpliga fall utsträckas till att efter hand tillämpas på befintliga farmaceutiska specialiteter vid slutet av den period som angivits i artikel 39.2 i direktiv 75/319/EEG.

Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna texten till centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 5

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Luxemburg den 26 oktober 1983.

På rådets vägnar
G. MORAITIS
Ordförande