383L0570

28. 11. 83 Diario Oficial de las Comunidades Europeas Nº L 332/1

DIRECTIVA DEL CONSEJO

de 26 de octubre de 1983

de modificación de las directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas

(83/570/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea y, en particular, su artículo 100,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Parlamento Europeo (1),

Visto el dictamen del Comité económico y social (2),

Considerando que las directivas relativas a la aproximación de las legislaciones sobre especialidades farmacéuticas deben ser adaptadas al progreso científico y tener en cuenta la experiencia adquirida desde su adopción;

Considerando que la segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (3), establece en el apartado 2 de su artículo 15 que la Comisión someterá al Consejo una propuesta que recoja todas las medidas apropiadas tendentes a la eliminación de los obstásculos a la libre circulación de las especialidades farmacéuticas que todavía subsisten, a más tardar cuatro años después de la entrada en vigor de la citada Directiva;

Considerando que es necesario, desde el punto de vista de la salud pública y de la libre circulación de medicamentos, que las autoridades competentes puedan disponer de toda información útil sobre las especialidades autorizadas, sobre la base en particular en los resúmenes de las características de los productos adoptados en los otros Estados miembros;

Considerando que es necesario precisar determinadas disposiciones relativas a los ensayos fisico-químicos, biológicos o microbiológicos de las especialidades farmacéuticas e introducir el principio de prueba de biodisponibilidad y de mutagénesis para la salvaguarda de la salud pública;

(1) DO nº C 287 de 9. 11. 1981, p. 127.
(2) DO nº C 189 de 30. 7. 1981, p. 39.
(3) DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.

Considerando que la aproximación de las legislaciones operada en la materia debe permitir a cualquier especialidad fabricada y comercilizada en un Estado miembro según las disposiciones armonizadas, ser admitida en los otros Estados miembros teniendo debidamente en cuenta la autorización inicial salvo casos excepcionales sometidos al dictamen del Comité de especialidades farmacéuticas creado por la Directiva 75/319/CEE,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

La Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (1), será modificada como sigue:

1) en el párrafo segundo del artículo 4:

   a) número 6, las palabras «cuando ésta sea inferior a tres años» serán suprimidas;

   b) letra a) del número 8 de la versión inglesa, las palabras «a list of published references» serán reemplazadas por las palabras «a bibliography»;

   c) el número 9 será reemplazado por el texto siguiente:

      «9. Un resumen de las características del producto, conforme al artículo 4 *bis*, una o varias muestras o maquetas del modelo-venta de la especialidad farmacéutica y la indicación de si está previsto que anejo a ésta figure un folleto informativo»;

2) se insertará el artículo siguiente:

   «*Artículo 4 bis*

   El resumen de las características del producto, mencionado en el número 9 del párrafo segundo del artículo 4, recogerá las informaciones siguientes:

   1. denominación de la especialidad;

   2. composición cualitativa y cuantitativa en principio activos, en constituyentes del excipiente cuyo conocimiento sea necesario para una buena administración del medicamento; se emplearán las denominaciones comunes internacionales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud siempre que dichas denominaciones existan o, en su defecto, las denominaciones comunes usuales o las denominacione químicas;

   3. forma farmacéutica;

   4. propiedades famacológicas y, en la medida en que dichas informaciones sean útiles para la utilización terapéutica, elementos de farmacocinética;

   5. informaciones clínicas:

      5.1. informaciones terapéuticas,

      5.2. contraindicaciones,

      5.3. efectos indeseables (frecuencia y gravedad),

      5.4. precauciones particulares de empleo,

      5.5. utilización en caso de embarazo y lactancia,

      5.6. interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,

      5.7. posología y modo de administración para adultos y, en la medida en que ello sea necesario, para niños,

(1) DO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

5.8. sobredosis (síntomas, socorros de urgencia, antídotos),

5.9. advertencias especiales,

5.10. efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas;

6. informaciones farmacéuticas:

6.1. incompatibilidades (mayores),

6.2. duración, si fuera necesario tras la reconstitución del producto o cuando el recipiente sea abierto por primera vez,

6.3. precauciones particulares de conservación,

6.4. naturaleza y contenido del recipiente,

6.5. nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización.»;

3) se insertará el siguiente artículo:

«*Artículo 4 ter*

En el momento de la concesión de la autorización de comercialización mencionada en el artículo 3, las autoridades competentes del Estado miembro interesado comunicarán al responsable de la comercialización el resumen de las características del producto en la versión por ellas aprobada. Las autoridades competentes tomarán todas las medidas apropiadas para que las informaciones que figuren en el resumen concuerden con las aprobodas en el momento de la concesión de autorización de comercialización o con posterioridad a éste.».

4) se insertará el artículo siguiente:

«*Artículo 9 bis*

El responsable de la comercialización, tras la entrega de la autorización, deberá tener en cuenta, en lo que concierne a los métodos de control previstos en el número 7 del artículo 4, de los avances de la técnica y el progreso de la ciencia e introducir las modificaciones necesarias para que la especialidad farmacéutica sea controlada según métodos científicos generalmente aceptados. Dichas modificaciones deberán ser aceptadas por las autoridades competentes del Estado miembro interesado.»;

5. el texto del artículo 10 será sustituido por el texto siguiente:

«*Artículo 10*

La autorización tendrá una duración de validez de cinco años renovable por períodos de cinco años a solicitud del titular presentada al menos tres meses antes del vencimiento.»;

6) el texto del párrafo segundo del artículo 11 será sustituido por el texto siguiente:

«La autorización será igualmente suspendida o retirada cuando se reconociera que las informaciones que figuren en el expediente en virtud de los artículos 4 y 4 *bis* sean erróneas o no hayan sido modificadas de conformidad con el artículo 9 *bis,* o cuando los controles mencionados en el artículo 8 de la presente Directiva o en el artículo 27 de la segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas [1] no hayan sido efectuados;

---

[1] DO nº L 147 de 3. 6. 1975, p. 13.»;

7) los números 1, 2 y 7 del párrafo primero del artículo 13 serán sustituidos por los textos siguientes:

«1. Denominación de la especialidad que podrá ser un nombre de fantasía, una denominación común acompañada de una marca o del nombre del fabricante, o una denominación científica acompañada de una marca o del nombre del fabricante.

Cuando la denominación especial de un medicamento que no contenga más que un solo principio activo sea un nombre de fantasía, éste deberá ir acompañado, en caracteres legibles, de la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando tales denominaciones existan, o, en su defecto, de la denominación común usual.»

«2. La composición cualitativa y cuantitativa en principios activos por dosis o, según la forma de administración, para un volumen o un peso determinados, utilizando las denominaciones comunes internacionales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, cuando tales denominaciones existan, o, en su defecto, la denominación común usual.»

«7. La fecha de caducidad, en lenguaje claro e inteligible.»

Artículo 2

El Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas (1), será modificado como sigue:

1) el párrafo séptimo del número del apartado C de la Primera Parte será reemplazado por el texto siguiente:

«Las pruebas de rutina que deban ejecutarse en cada lote de materias primas deberán ser declaradas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizaran otras pruebas además de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que las materias primas responden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.»;

el párrafo octavo se completará con la frase siguiente:

«Informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate.»;

2) al apartado C de la Primera Parte se añadirá el número siguiente:

«3. **Caracteres físicos-químicos que pueden modificar la biodisponibilidad**

Las informaciones que figuran a continuación, referentes a los principios activos inscritos o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de los principios activos, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

— forma cristalina y coeficientes de solubilidad,

— dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización,

— estado de hidratación,

— coeficiente de separación aceite/agua (1).

Los tres primeros guiones no se aplicarán a las substancias que se utilicen únicamente en solución.

---

(1) Las autoridades competentes podrán solicitar igualmente los valores pK/pH si estimasen indispensables dichas informaciones.»

3) al apartado E de la Primera Parte, se insertará el primer párrafo siguiente:

«Para el control del producto acabado, el lote de una especialidad farmacéutica será el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma

---

(1) DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.

masa inicial y que hayan sido sometidos a una sola serie de operaciones de fabricación o a una sola operación de esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.»;

4) al texto del número 1 del apartado E de la Primera Parte, se añadirá el párrafo siguiente:

«Además, las fórmulas farmacéuticas solidas que deban ser administradas por vía oral, serán sometidas a estudios *in vitro* de la liberación y de la velocidad de disolución del principio o principios activos; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de administración por otra vía si las autoridades competentes del Estado miembro interesado lo estimaran necesario. Las condiciones de la prueba, el equipo utilizado y las normas serán descritas con precisión cuando no figuren en la farmacopea nacional de los Estados miembros o cuando los métodos previstos por las citadas farmacopeas no sean aplicables.»;

5. en el número 2 del apartado E de la Primera Parte se insertarán los siguientes párrafos tras el segundo párrafo:

«Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido de principio activo en el producto acabado no podrán ser superiores a ± 5% en el momento de la fabricación.

Basándose en las pruebas de estabilidad, el fabricante deberá proponer y justificar desviaciones máximas tolerables del contenido de principo activo en el producto acabado válidas hasta el final del período de validez propuesto.»;

6) el párrafo tercero del número 3 del apartado E de la Primera Parte se sustituirá por el texto siguiente:

«Serán sometidos obligatoriamente a una prueba límite superior los agentes conservantes y cualquier otro constituyente del excipiente que pueda ejercer una acción desfavorable en las funciones orgánicas; el excipiente será sometido obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior si pudiera actuar sobre la biodisponibilidad de una substancia activa, a menos que la biodisponibilidad esté garantizada por otras pruebas apropiadas.»;

7) en el número 5 del apartado E de la Primera Parte:

— el texto del primer párrafo se sustituirá por el texto siguiente:

«Si en la farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de los Estados miembros figurasen monografías generales de las formas farmacéuticas, los productos acabados deberán satisfacer las exigencias que figuren en ellas. En caso contrario, las especificaciones del producto acabado deberán someterse a las determinaciones siguientes cuando sea necesario para la formulación.»;

— los párrafos 9, 12, 13 y 15 serán modificados como sigue:

«*Inyectables:*» la cifra de «10 ml» será reemplazada por la de «15 ml».

«*Pomdas, cremas, etc.:* color y consistencia; tamaño de las partículas de los principios activos; peso y margen tolerados; naturaleza del recipiente, control microbiológico, si fuese necesario.»

«*Suspensiones:* color; velocidad de sedimentación; cuando hubiera formación de depósito, facilidad de puesta en suspensión.»

«*Supositorios y óvulos:* color; tamaño de las partículas de los principios activos; peso y desviaciones de peso unitario toleradas; temperatura de fusión o tiempo de desagregación, con su correspondiente método de determinación.»

8) en el Capítulo 1 de la Segunda Parte se insertará el siguiente apartado:

«D bis. PODER MUTÁGENO

El estudio del poder mutágeno tendrá por objeto revelar los cambios ocasionados por una substancia en el material genético de individuos o de células que tengan por efecto hacer diferentes a los sucesores, de manera permanente y hereditaria, de sus predecesores. Dicho estudio será obligatorio para cualquier nueva substancia.

El número, los tipos y los criterios de evaluación de los resultados serán determinados teniendo en cuenta el estado de los conocimiento científicos en el momento de la presentación de la solicitud.»;

9) el apartado E del Capítulo 1 de la Segunda Parte será reemplazado por el texto siguiente:

«E. PODER CANCERÍGENO

Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos cancerígenos;:

1. para los productos que presenten una estrecha analogía química con compuestos reconocidos como cancerígenos o cocancerígenos;

2. para los productos que, durante el estudio toxicológico a largo plazo, hayan provacado manifestaciones sospechosas;

3. para los productos que hayan dado resultados sospechosos en las pruebas del poder mutágeno o en otras pruebas a corto plazo de cancerogénesis.

Tales pruebas podrán exigirse igualmente para aquellas substancias que entren en la composición de especialidades farmacéuticas que puedan ser administradas regularmente a lo largo de un período prolongado de la vida del paciente.

Las modalidades de las pruebas se determinarán teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de la presentación de la solicitud.»

10) en el apartado G del capítulo de la Segunda Parte, se insertará el siguiente párrafo tras el cuarto párrafo:

«Para los medicamentos que deban someterse a una evaluación de la biodisponibilidad, los informes deberán incluir datos relativos a la evolución de los resultados en función del tiempo y, más generalmente, indicar la biodisponibilidad del producto o de sus metabolitos.»;

11) el apartado A del Capítulo II de la Tercera Parte será modificado como sigue:

— el título será reemplazado por el texto siguiente:

«A. INFORMES DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA (FARMACOLOGÍA HUMANA Y BIODISPONIBILIDAD)

— se añadira el número siguiente:

«5. La evaluación de la biodisponibilidad deberá ser emprendida en todos los casos en que así lo imponga el interés de los pacientes, por ejemplo, cuando el margen terapéutico sea estrecho o cuando las pruebas anteriores hayan revelado anomalías que pudieran estar en relación con una absorción variables, o bien, en caso de necesidad, para las especialidades farmacéuticas mencionadas en el número 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE.».

Artículo 3

El Capítulo III de la Directiva 75/319/CEE se sustituirá por el texto siguiente:

«CAPÍTULO III

Comité de especialidades farmacéuticas

Artículo 8

1. Para facilitar la adopción por los Estados miembros de una actitud común en lo que concierne a las decisiones de concesión de autorizaciones de comercialización y para favorecer así la libre circulación de las especialidades farmacéuticas, se creará un Comité de especialidades farmacéuticas, en adelante denominado «Comité», que estará compuesto por representantes de los estados miembros y de la Comisión.

2. El Comité tendrá por misión examinar, a solicitud de un Estado miembro o de la Comisión, y de conformidad con lo dispuesto en los artículo 9 a 14, los problemas relativos a la aplicación de los artículos 5, 11 o 20 de la Directiva 65/65/CEE.

3. El Comité establecerá su reglamento interno.

Artículo 9

1. Para facilitar la obtención de una autorización de comercialización en al menos otros dos Estados miembros teniendo debidamente en cuenta una autorización concedida en un Estado miembro según lo dispuesto en el artículo 3 de la Directiva 65/65/CEE, el titular de la citada autorización podrá presentar ante las autoridades competentes de los Estados miembros interesados una solicitud acompañada de los informes y documentos mencionados en los artículo 4, 4 *bis* y 4 *ter* de la Directiva 65/65/CEE. El titular acreditará que dichos informes y documentos son idénticos a los aceptados por el primer Estado miembro, comunicará cualquier complemento que los anteriores pudieran incluir y certificará que todos los expedientes presentados en el marco de este procedimiento son idénticos.

2. El titular de la autorización de comercialización advertirá al Comité de la Solicitud mencionada en el apartado 1, le señalará los Estados miembros intersados y le transmitirá una copia de la autorización. Asimismo informará al Estado miembro que le haya concendido la primera autorización y le transmitirá los posibles complementos al expediente originario; dicho Estado podrá requerir del titular todas las informaciones y documentos que le permitan comprobar que los expedientes presentados son idénticos al expediente que sirvió de base a la concesión de la primera autorización.

3. El titular de la autorización de comercialización notificará las fechas en que los expedientes hayan sido enviados a los Estados miembros interesados. En cuanto llegue a conocimiento del Comité que todos los Estados miembros interesados están en posesión del expediente, el Comité informará sin dilación a todos los Estados miembros y al solicitante de la fecha en que el último Estado miembro interesado haya recibido el expediente. Los Estados miembros interesados concederán una autorización válida para sus respectivos mercados en un plazo de ciento veinte días a partir de la citada fecha, teniendo debidamente en cuenta la autorización concedida de conformidad con el apartado 1, o se opondrán a ello de forma motivada.

Artículo 10

1. Cuando un Estado miembro estime que no puede conceder la autorización de comercialización, transmitirá al Comité y al responsable de la comercialización de la especialidad

farmacéutica su oposición motivada, de conformidad con el artículo 5 de la Directiva 65/65/CEE, en los plazos mencionados en el apartado 3 del artículo 9 de la presente Directiva.

2. Al expirar dicho plazo, el asunto será sometido al Comité y se aplicará el procedimiento mencionado en el artículo 14.

3. Desde la recepción de la oposición motivada mencionada en el apartado 1, el responsable de la comercialización transmitirá inmediatamente al Comité una copia de los informes y documentos mencionados en el apartado 1 del artículo 9.

Artículo 11

Cuando una especialidad farmacéutica haya sido objeto de varias solicitudes de autorización de comercialización presentadas de conformidad con los artículos 4 y 4 *bis* de Directiva 65/65/CEE, y uno o varios Estados miembros hayan concedido la autorización mientras que uno u otros varios Estados miembros la hubieran rechazado, cualquiera de los Estados miembros interesados o la Comisión podrán recurrir al Comité para la aplicación del procedimiento mencionado en el artículo 14 de la presente Directiva.

Lo anterior será también aplicable cuando uno o varios Estados miembros hayan suspendido o retirado una autorización de comercialización, mientras que uno o varios Estados miembros no hubieran procedido a dicha suspensión o a dicha retirada.

En ambos casos, el responsable de la comercialización de la especialidad farmacéutica será informado de cualquier decisión del Comité de aplicar el procedimiento previsto en el artículo 14.

Artículo 12

Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán, en casos concretos que presenten un interés comunitario, someter el asunto al Comité antes de decidir sobre la concesión, la suspensión o la retirada de una autorización de comercialización.

Artículo 13

1. Las autoridades competentes elaborarán un informe de evaluación y un comentario del expediente sobre los resultados de las pruebas analíticas, tóxico-farmacológicas y clínicas de todas las especialidades que contengan una nueva substancia activa, y que sean objeto por primera vez de una solicitud de autorización de comercialización.

2. Desde al recepción de la notificación mencionada en el artículo 9, las autoridades competentes comunicarán inmediatamente a los Estados miembros interesados todo informe de evaluación de la especialidad acompañado de un resumen del expediente relativo a la misma. El citado informe será comunicado igualmente al Comité cuando el asunto le sea sometido de conformidad con el artículo 10.

El informe de evaluación se transmitirá también a los otros Estados miembros interesados y al Comité en cuanto el asunto se someta al Comité de conformidad con el procedimiento previsto en el artículo 11. El informe de evaluación así transmitido será confidencial.

Las autoridades competentes procederán a la actualización del informe de evaluación en cuanto posean informaciones que sean importantes para la apreciación de la relación eficacia/riesgo.

Artículo 14

1. Cuando se haga referencia al procedimiento mencionado en el presente artículo, el Comité deliberará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de sesenta días a partir de la fecha en que el asunto le fue sometido.

En los casos mencionados en el artículo 10, el responsable de la comercialización podrá, a petición propia, explicarse oralmente o por escrito antes de que el Comité emita su dictamen. El Comité podrá prolongar el plazo mencionado en el primer párrafo para dar tiempo al solicitante de explicarse oralmente o por escrito.

En el caso mencionado en el artículo 11, el responsable de la comercialización podrá ser invitado a explicarse oralmente o por escrito.

2. El dictamen del Comité se referirá a los motivos de la oposición prevista en el apartado 1 del artículo 10 y a los motivos por los que la autorización de comercialización haya sido rechazada, suspendida o retirada en los casos mencionados en el artículo 11.

El Comité informará inmediatamente al Estado o a los Estados miembros interesados y al responsable de la comercialización de su dictamen o del dictamen de sus miembros en caso de dictámenes divergentes.

3. El Estado o los Estados miembros interesados se pronunciarán sobre el curso que se deba dar al dictamen del Comité en un plazo que no exceda de sesenta días a partir de la información mencionada en el apartado 2. Los Estados miembros informarán inmediatamente al Comité de su decisión.

Artículo 15

1. La Comisión informará al Consejo, cada dos años, sobre el funcionamiento del procedimiento previsto en el presente capítulo y sobre sus efectos en la evolución de los intercambios intracomunitarios.

2. En función de la experiencia adquirida, y antes de transcurridos cuatro años desde la entrada en vigor de la presente Directiva, la Comisión someterá al Consejo una propuesta que recoja todas las medidas apropiadas tendentes a la eliminación de los obstáculos a la libre circulación de las especialidades farmacéuticas que todavía subsistan.

3. El Consejo se pronunciará sobre la propuesta de la Comisión antes de transcurrido un año desde la presentación de dicha propuesta.»

Artículo 4

Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva en un plazo de veinticuatro días a partir de su notificación (1), e informarán de ello inmediatamente a la Comisión.

Las solicitudes de autorización de comercialización presentadas después de expirado el plazo mencionado en el primer párrafo deberán ajustarse a las disposiciones de la presente Directiva.

(1) La presente Directiva ha sido notificada a los Estados miembros el 31 de octubre de 1983.

Los artículos 1 y 2 de la presente Directiva deberán, en su caso, extenderse progresivamente a las especialidades farmacéuticas existentes antes de que finalice el plazo al que se refiere el apartado 2 del artículo 39 de la Directiva 75/319/CEE.

Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones básicas de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 5

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Luxemburgo, el 26 de octubre de 1983.

Por el Consejo

El presidente

G. MORAITIS