383L0570

28. 11. 83 Jornal Oficial das Comunidades Europeias N.º L 332/1

DIRECTIVA DO CONSELHO

de 26 de Outubro de 1983

que altera as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas

(83/570/CEE)

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 100º,

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Tendo em conta o parecer do Parlamento Europeu(1),

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social(2),

Considerando que as directivas relativas à aproximação das legislações respeitantes às especialidades farmacêuticas devem ser adaptadas ao progresso científico e ter em conta a experiência adquirida após a sua adopção ;

Considerando que a Segunda Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas(3), prevê no nº 2 do seu artigo 15º que a Comissão submeta ao Conselho uma proposta que inclua todas as medidas adequadas tendentes a eliminar os obstáculos que ainda subsistem à livre circulação das especialidades farmacêuticas, o mais tardar quatro anos após a entrada em aplicação da referida directiva ;

Considerando que é necessário, do ponto de vista da saúde pública e da livre circulação dos medicamentos, que as autoridades competentes possam dispor de todas as informções úteis sobre as especialidades autorizadas, em especial com base nos resumos das características dos produtos adoptados nos outros Estados-membros ;

Considerando que é necessário indicar com precisão certas disposições relativas aos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos das especialidades farmacêuticas e introduzir o princípio do ensaio da biodisponibilidade e da mutagénese para a protecção da saúde pública ;

(1) JO nº C 287 de 9.11.1981, p. 127.
(2) JO nº C 189 de 30.7.1981, p. 39.
(3) JO nº L 147 de 9.6.1975, p. 13.

Considerando que a aproximação das legislações efectuada na matéria deve permitir que uma especialidade, fabricada e colocada no mercado num Estado-membro com base nas disposições harmonizadas, seja autorizada nos outros Estados-membros, tomando na devida conta a autorização inicial, salvo em casos excepcionais submetidos ao parecer do Comité das Especialidades Farmacêuticas instituído pela Directiva 75/319/CEE,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA :

Artigo 1º

A Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa a aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas(1), é alterada do seguinte modo :

1) No segundo parágrafo do artigo 4º :
   a) Ponto 6, a expressão « se esta for inferior a três anos » é suprimida ;
   b) Alínea a) do ponto 8 da versão inglesa, a expressão « a list of published references » é substituída pela expressão « a bibliography » ;
   c) O ponto 9 passa a ter a seguinte redacção :
      « 9. Um resumo das características do produto, de acordo com o artigo 4º A, uma ou várias amostras ou reproduções do modelo para venda da especialidade farmacêutica e a nota se está previsto que uma informação seja junta a esta. »

2) É aditado um novo artigo, com a seguinte redacção :

   « *Artigo 4º* A

   O resumo das características do produto, referido no segundo parágrafo, ponto 9, do artigo 4º, incluirá as seguintes informações :

   1. Denominção da especialidade ;
   2. Composição qualitativa e quantitativa em princípios activos, em constituintes do excipiente cujo conhecimento é necessário para uma boa administração do medicamento ; são utilizadas as denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde, sempre que estas denominações existam ou, na sua falta, as denominações comuns usuais ou as denominções químicas ;
   3. Forma farmacêutica ;
   4. Propriedades farmacológicas e, na medida em que estas informações sejam úteis para a utilização terapêutica, elementos de farmacocinética ;
   5. Informações clínicas :
      5.1. Indicações terapêuticas,
      5.2. Contra-indicações,
      5.3. Efeitos indesejáveis (frequência e gravidade),
      5.4. Precauções especiais de utilização,
      5.5. Utilização em caso de gravidez e de lactação,
      5.6. Interacções medicamentosas e outras,
      5.7. Posologia e modo de administração para os adultos e, na medida em que tal for necessário, para as crianças,

(1) JO nº 22 de 9.2.1965, p. 369/65.

5.8. Dosagem excessiva (sintomas, medidas de urgência, antídotos),

5.9. Precauções especiais,

5.1-

0. Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas ;

6. Informações farmacêuticas :

6.1. Incompatibilidades (maiores),

6.2. Duração da estabilidade, se necessário após reconstituição do produto ou quando o recipiente é aberto pela primeira vez,

6.3. Precauções particulares de conservação,

6.4. Natureza e conteúdo do recipiente,

6.5. Nome ou firma e domicílio ou sede social do titular da autorização de colocação no mercado. »

3) É aditado um novo artigo, com a seguinte redacção :

« *Artigo 4º* B

Aquando da concessão da autorização de colocação no mercado referida no artigo 3º, as autoridades competentes do Estado-membro em questão comunicam ao responsável pela colocação no mercado o resumo das características do produto, tal como elas o aprovam. As autoridades competentes tomam todas as medidas adequadas para que as informações que constam do resumo estejam conformes com as que foram fixadas aquando da autorização de colocação no mercado ou posteriormente. »

4) É aditado um novo artigo, com a seguinte redacção :

« *Artigo 9º* A

O responsável pela colocação no mercado deve, após a concessão da autorização, ter em conta, no que respeita aos métodos de controlo previstos no ponto 7 do artigo 4º, o estado de avanço da técnica e do progresso da ciência e introduzir as alterações necessárias para que a especialidade farmacêutica seja controlada de acordo com os métodos científicos geralmente aceites. Estas alterações devem ser aceites pelas autoridades competentes do Estado-membro em questão. »

5) O artigo 10º passa a ter a seguinte redacção :

« *Artigo 10º*

A autorização tem uma duração de validade de cinco anos renovável por período quinquenal a pedido do titular, apresentado pelo menos três meses antes do seu termo. »

6) No artigo 11º, o segundo parágrafo passa a ter a seguinte redacção :

« A autorização é igualmente suspensa ou retirada quando se reconheça que as informações que constam do processo, por força dos artigos 4º e 4º A estão erradas ou não foram alteradas nos termos do artigo 9º A, ou quando os controlos referidos no artigo 8º da presente directiva ou no artigo 27º da Segunda Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeintantes às especialidades farmacêuticas(1) não foram efectuados ;

7) No primeiro parágrafo do artigo 13º, os pontos 1, 2 e 7 passam a ter a seguinte redacção :

« 1. Denominação da especialidade que pode ser, ou uma denominação de fantasia, ou uma denominação comum acompanhada de uma marca ou do nome do fabricante, ou uma denominação científica acompanhada de uma marca ou do nome do fabricante.

(1) JO nº L 147 de 3.6.1975, p. 13. »

Quando a denominação especiab de um medicamento que contém apenas um princípio activo for uma denominação de fantasia, este deve ser seguido, de modo legível, da denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, quando a mesma existir, ou, na sua falta, da denominação comum usual. »

« 2. A composição qualitativa e quantitativa em princípios activos por dose unitária ou segundo a forma de administração para um volume ou um peso determinados, utilizando as denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde, quando as mesmas existirem ou, na sua falta, a denominação comum usual. »

« 7. A data do fim do prazo de validade em evidência. »

Artigo 2º

O Anexo da Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, toxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas(5), é alterado do seguinte modo :

1) No ponto 1 da secção C da parte I, o sétimo parágrafo passa a ter a seguinte redacção :

« Os ensaios de rotina a efectuar em cada lote de matérias-primas devem ser declarados no pedido de autorização de colocação no mercado. Se forem efectuados outros ensaios além dos mencionados na farmacopeia, é necessário fornecer a prova de que as matérias-primas correspondem às exigências de qualidade desta farmacopeia. »

Ao final do oitavo parágrafo é aditado uma nova frase com a seguinte redacção :

« Elas informam de tal facto as autoridades responsáveis da farmacopeia em causa. »

2) A secção C da parte I é aditado um novo ponto, com a seguinte redacção :

« 3. Caracteres fisico-químicos susceptíveis de modificar a biodisponibilidade

As informações seguintes, relativas aos princípios activos inscritos ou não nas farmacopeias, são fornecidas como elementos da descrição geral dos princípios activos, quando condicionam a biodisponibilidade do medicamento :

— forma cristalina e coeficientes de solubilidade,
— tamanho das partículas, se for caso disso, após pulverização,
— estado de hidratação,
— coeficiente de separação óleo/água(1).

Os três primeiros travessões não se aplicam às substâncias utilizadas unicamente em solução.

(1) As autoridades competentes podem pedir igualmente os valores pK/pH se considerarem estas informações indispensáveis. »

3) À secção E de parte I é aditado o seguinte primeiro parágrafo :

« Para o controlo do produto acabado, o lote de uma especialidade farmacêutica é o conjunto das unidades de uma forma farmacêutica provenientes de uma mesma massa inicial e que foram submeti-

(5) JO nº L 147 de 9.6.1975, p. 1.

das a uma única série de operações de fabrico ou a uma única operação de esterilização ou, no caso dum processo de produção contíno, o conjunto das unidades fabricadas num lapso de tempo determinado. »

4) Ao ponto 4 da secção E da parte I é aditado o seguinte parágrafo :

« Além disso, as formas farmacêuticas sólidas, que devem ser administradas por via oral, são submetidas a estudos *in vitro* da libertação, da rapidez de dissolução do ou dos princípios activos ; estes estudos são efectuados igualmente em caso de administração por outra via, se as autoridades competentes do Estado-membro em questão o considerarem necessário. As condições de experiência, a aparelhagem utilizada e as normas são descritas com precisão, enquanto não constarem da farmacopeia europeia ou da farmacopeia nacional dos Estados-membros acontece o mesmo nos casos em que não são aplicáveis os métodos previstos pelas referidas farmacopeias. »

5) No ponto 2 da secção E da parte I, após o segundo parágrafo são aditados novos parágrafos, com a seguinte redacção :

« Salvo justificação adequada, os desvios máximos toleráveis no teor de princípio activo não podem ultrapassar 5 % no produto acabado, no momento de fabrico.

Com base nos ensaios de estabilidade, o fabricante deve propor e justificar os desvios máximos toleráveis no teor de princípio activo no produto acabado, válidos até ao fim do período de validade proposto. »

6) No ponto 3 da secção E da parte I, o terceiro parágrafo passa a ter a seguinte redacção :

« São obrigatoriamente objecto de um ensaio limite superior os conservantes e qualquer outro constituinte do excipiente, susceptíveis de ter uma acção desfavorável sobre as funções orgânicas ; o excipiente é obrigatoriamente objecto de um ensaio limite superior e inferior se for susceptível de ter uma acção sobre a biodisponibilidade de uma substância activa, a menos que a biodisponibilidade seja garantida por outros ensaios adequados. »

7) No ponto 5 da secção E da Parte I :

— o primeiro parágrafo passa a ter a seguinte redacção :

« Se constarem da farmacopeia europeia monografias gerais das formas farmacêuticas ou, na sua falta, da farmacopeia nacional dos Estados-membros, os produtos acabados devem satisfazer as exigências aí enunciadas. No caso contrário, as especificações do produto acabado devem ser objecto das determinações seguintes quando tal for necessário para a formulação. »

— os nono, décimo segundo, décimo terceiro e décimo quinto parágrafos são alterados do seguinte modo :

« *Preparações injectáveis :* o número ««10 ml«« é substituído por ««15 ml««. »

« *Pomadas, cremes, etc. :* cor e consistência ; tamanho das partículas dos princípios activos ; peso e margem tolerados ; natureza do recipiente ; controlo microbiológico, se tal for necessário. »

« *Suspensões :* cor ; velocidade de sedimentação ; quando há formação de depósito, facilidade de o repor em suspensão. »

« *Supositórios e óvulos :* cor ; grandeza das partículas dos princípios activos ; peso e desvios de peso unitário tolerados ; temperatura de fusão ou tempo de desagregação, com método de determinação. »

8) Ao capítulo I da Parte II é aditada uma nova secção, com a seguinte redacção :

« D-A. PODER MUTAGÉNICO

O estudo do poder mutagénico tem por objectivo revelar as alterações provocadas por uma substância no material genético de indivíduos ou de células tendo como efeito tornar os sucessores diferentes, de modo permanente e hereditário, dos seus predecessores. Este estudo é exigido para qualquer substância nova.

O número, os tipos e os critérios de avaliação dos resultados são determinados, tendo em conta o estado dos conhecimentos científicos no momento da entrega do processo. »

9) A secção E do capítulo I da Parte II passa a ter a seguinte redacção :

« E. PODER CANCERÍGENO

Habitualmente são exigidas experimentações, cuja natureza permita revelar efeitos cancerígenos :

1. Para os produtos que apresentam uma estreita analogia química com compostos reconhecidos como cancerígenos ou co-cancerígenos ;

2. Para os produtos que, aquando do estudo toxicológico a longo prazo, provocaram manifestações suspeitas ;

3. Para os produtos que deram resultados suspeitos nos testes do poder mutagénico ou noutros testes curtos de cancerogenese.

Essas experimentações podem igualmente ser pedidas para as substâncias que entram na composição das especialidades farmacêuticas susceptíveis de ser regularmente administradas no decurso dum período prolongado da vida.

As modalidades da experiência são determinadas tendo em conta o estado dos conhecimentos científicos no momento da entrega do processo. »

10) À secção G do capítulo I da Parte II, após o quarto parágrafo, é aditado o seguinte parágrafo :

« Para os medicamentos que devem ser objecto de uma avaliação da biodisponibilidade, as informações devem ter em conta a evolução dos resultados em função do tempo e, de um modo mais geral, informar sobre a biodisponibilidade do produto ou dos seus metabolitos. »

11) A secção A do capítulo II da Parte III é alterada do seguinte modo :

— O título passa a ter a seguinte redacção :

« A. INFORMAÇÕES DE FARMACOLOGIA CLÍNICA (FARMACOLOGIA HUMANA E BIODISPONIBILIDADE) »

— é aditado um novo ponto, com a seguinte redacção :

« 5. A avaliação da biodisponibilidade deve ser efectuada em todos os casos em que a mesma se imponha no interesse dos doentes, por exemplo, quando a margem terapêutica for estreita ou quando os ensaios anteriores fizerem surgir anomalias que podem estar relacionadas com uma absorção variável ou então, se tal se considerar necessário, para as especialidades farmacêuticas referidas no ponto 8 do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE. »

Artigo 3º

O capítulo III da Directiva 75/319/CEE passa a ter a seguinte redacção :

« CAPÍTULO III

Comité das Especialidades Farmacêuticas

Artigo 8º

1. Tendo em vista facilitar a adopção pelos Estados-membros de uma atitude comum no que diz respeito às decisões de emissão de autorizações de colocação no mercado e de favorecer assim a livre circulação das especialidades farmacêuticas, é instituído um Comité das Especialidades Farmacêuticas, a seguir denominado « Comité », composto por representantes dos Estados-membros e da Comissão.

2. Ao Comité, a pedido de um Estado-membro ou da Comissão, cabe examinar, nos termos dos artigos 9º a 14º, as questões relativas à aplicação dos artigos 5º, 11º ou 20º da Directiva 65/65/CEE.

3. O Comité estabelecerá o seu regulamento interno.

Artigo 9º

1. Tendo em vista facilitar a obtenção de uma autorização de colocação no mercado em pelo menos dois outros Estados-membros, tendo devidamente em conta uma autorização emitida num Estado-membro segundo o artigo 3º da Directiva 65/65/CEE, o titular da referida autorização pode introduzir junto das autoridades competentes dos Estados-membros em questão, um pedido acompanhado das informações e documentos referidos nos artigos 4º, 4º-A e 4º-B da Directiva 65/65/CEE. Ele atesta a identidade deste processo com o que foi aceite pelo primeiro Estado-membro, indicando com precisão os eventuais complementos que o mesmo inclui e certificando que são idênticos todos os processos introduzidos no âmbito deste procedimento.

2. O titular da autorização de colocação no mercado avisa o Comité do pedido referido no nº 1, indica-lhe os Estados-membros em questão e entrega-lhe cópia da autorização. Informa de tal facto igualmente o Estado-membro que lhe concedeu a primeira autorização e entrega-lhe os eventuais complementos do processo de origem ; este Estado pode requerer do titular todas as informações e documentos que lhe permitam verificar a identidade dos processos introduzidos com o processo relativamente ao qual deliberou.

3. O titular da autorização de colocação no mercado notifica as datas em que os processos foram enviados aos Estados-membros em questão. Logo que o Comité tome conhecimento de que todos os Estados-membros em questão estão de posse do processo, informará sem demora todos os Estados-membros e o requerente da data em que o último Estado-membro em questão recebeu o processo. Ou os Estados-membros em questão concedem a autorização válida no seu mercado, no prazo de cento e vinte dias a contar da referida data, tendo em devida conta a autorização concedida nos termos do nº 1, ou formulam uma oposição fundamentada.

Artigo 10º

1. Quando um Estado-membro considerar não poder conceder a autorização de colocação no mercado, transmite ao Comité e ao responsável pela colocação no mercado da especialidade farmacêutica

a sua oposição fundamentada, nos termos do artigo 5º da Directiva 65/65/CEE, nos prazos referidos no nº 3 do artigo 9º da presente Directiva.

2. A questão será submetida à apreciação do Comité quando expirar o prazo em causa e será aplicado o procedimento referido no artigo 14º

3. Desde a recepção da oposição fundamentada referida no nº 1, o responsável pela colocação no mercado apresenta imediatamente ao Comité uma cópia das informações e documentos referidos no nº 1 do artigo 9º

Artigo 11º

Quando uma especialidade farmacêutica tiver sido objecto de vários pedidos de autorização de colocação no mercado, apresentados nos termos dos artigos 4º e 4º A da Directiva 65/65/CEE, e um ou vários Estados-membros tiverem concedido a autorização, enquanto que um ou vários outros Estados-membros a recusaram, um dos Estados-membros em questão ou a Comissão podem submeter o assunto à apreciação do Comité para aplicação do procedimento referido no artigo 14º da presente directiva.

Acontece o mesmo quando um ou vários Estados-membros tiverem suspendido ou revogado uma autorização de colocação no mercado, enquanto que um ou vários Estados não procederam a esta suspensão ou a esta revogação.

Nos dois casos, o responsável pela colocação no mercado da especialidade farmacêutica é informado de qualquer decisão do Comité em aplicar o procedimento previsto no artigo 14º

Artigo 12º

As autoridades competentes dos Estados-membros podem, em casos especiais que apresentem um interesse comunitário, submeter o assunto à apreciação do Comité antes de tomarem uma decisão sobre um pedido, uma suspensão ou uma revogação de autorização de colocação no mercado.

Artigo 13º

1. As autoridades competentes estabelecem um relatório de avaliação e um comentário sobre o processo no que diz respeito aos resultados dos ensaios analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos de todas as especialidades que contenham uma nova substância activa, e que sejam objecto, pela primeira vez, de um pedido de autorização de colocação no mercado no Estado-membro em questão.

2. Desde a recepção da notificação referida no artigo 9º, as autoridades competentes comunicam imediatamente aos Estados-membros em questão qualquer relatório de avaliação acompanhado de um resumo do processo referente à mesma especialidade. O referido relatório é igualmente transmitido ao Comité quando o assunto lhe for submetido, nos termos do artigo 10º

Por outro lado, o relatório de avaliação é transmitido aos outros Estados-membros em questão e ao Comité logo que o assunto lhe tiver sido submetido de acordo com o procedimento previsto no artigo 11º O relatório de avaliação assim transmitido permanecerá confidencial.

As autoridades competentes procedem a uma actualização do relatório de avaliação logo que possuam informações que sejam importantes para a apreciação do equilíbrio eficácia/risco.

Artigo 14º

1. Quando se fizer referência ao procedimento referido no presente artigo, o Comité deliberará e formulará um parecer fundamentado no prazo de sessenta dias a contar do recurso.

Nos casos referidos no artigo 10º, o responsável pela colocação no mercado pode, a seu pedido, expor oralmente ou por escrito as suas razões, antes que o Comité formule o seu parecer. O Comité pode prolongar o prazo referido no primeiro parágrafo para dar tempo ao requerente de expor oralmente ou por escrito as suas razões.

No caso referido no artigo 11º, o responsável pela colocação no mercado pode ser convidado a expor oralmente ou por escrito as suas razões.

2. O parecer do Comité diz respeito aos motivos da oposição previstos no nº 1 do artigo 10º, e aos motivos pelos quais a autorização de colocação no mercado foi recusada, suspensa ou revogada nos casos referidos no artigo 11º

O Comité informará imediatamente o ou os Estados-membros em questão e o responsável pela colocação no mercado do seu parecer ou do dos seus membros, em caso de pareceres divergentes.

3. O ou os Estados-membros em questão pronunciar-se-ão sobre o seguimento a dar ao parecer do Comité, num prazo que não exceda sessenta dias a conta da informação referida no nº 2. Eles informarão imediatamente o Comité da sua decisão.

Artigo 15º

1. A Comissão enviará um relatório ao Conselho, de dois em dois anos, sobre o funcionamento do procedimento previsto no presente capítulo e sobre os seus efeitos sobre a evolução do comércio intracomunitário.

2. Em função da experiência adquirida, e o mais tardar quatro anos após a entrada em vigor da presente directiva, a Comissão submeterá à apreciação do Conselho uma proposta contendo todas as medidas adequadas tendentes a eliminar os obstáculos à livre circulação das especialidades farmacêuticas que ainda subsistam.

3. O Conselho pronunciar-se-á sobre a proposta da Comissão o mais tardar um ano após ter sido contactado sobre o assunto. »

Artigo 4º

Os Estados-membros porão em vigor as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para darem cumprimento ao disposto na presente directiva num prazo de vinte e quatro meses a contar da sua notificação(1).

Desse facto informarão imediatamente a Comissão.

Os pedidos de autorização de colocação no mercado apresentados após o termo do prazo referido no primeiro parágrafo devem estar conformes com a presente directiva.

(1) A presente directiva foi notificada aos Estados-membras em 31 de Outubro de 1983.

Os artigos 1º e 2º da presente directiva devem ser, se for caso disso, progressivamente tornados extensivos às especialidades farmacêuticas existentes antes do fim do período referido no nº 2 do artigo 39º da Directiva 75/319/CEE.

Os Estados-membros comunicarão à Comissão o texto das disposições de direito nacional que adoptarem no domínio regulado pela presente directiva.

Artigo 5º

Os Estados-membros são destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas em 26 de Outubro de 1983.

Pelo Conselho

O Presidente

G. MORAITIS