P9_TA(2024)0220

Ενωσιακός κώδικας για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση

Νομοθετικό ψήφισμα του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 10ης Απριλίου 2024 σχετικά με την πρόταση οδηγίας του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί ενωσιακού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και της οδηγίας 2009/35/ΕΚ (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Συνήθης νομοθετική διαδικασία: πρώτη ανάγνωση)

(C/2025/1328)

Το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο,

— έχοντας υπόψη την πρόταση της Επιτροπής προς το Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο (COM(2023)0192),

— έχοντας υπόψη το άρθρο 294 παράγραφος 2, το άρθρο 114 παράγραφος 1 και το άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ) της Συνθήκης για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σύμφωνα με τα οποία του υποβλήθηκε η πρόταση από την Επιτροπή (C9-0143/2023),

— έχοντας υπόψη το άρθρο 294 παράγραφος 3 της Συνθήκης για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

— έχοντας υπόψη τη γνώμη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής, της 25ης Οκτωβρίου 2023 ([1]),

— κατόπιν διαβούλευσης με την Επιτροπή των Περιφερειών,

— έχοντας υπόψη το άρθρο 59 του Κανονισμού του,

— έχοντας υπόψη τη γνωμοδότηση της Επιτροπής Βιομηχανίας, Έρευνας και Ενέργειας,

— έχοντας υπόψη την επιστολή της Επιτροπής Νομικών Θεμάτων,

— έχοντας υπόψη την έκθεση της Επιτροπής Περιβάλλοντος, Δημόσιας Υγείας και Ασφάλειας των Τροφίμων (A9-0140/2024),

1. εγκρίνει τη θέση του σε πρώτη ανάγνωση όπως παρατίθεται κατωτέρω·

2. ζητεί από την Επιτροπή να υποβάλει εκ νέου την πρόταση στο Κοινοβούλιο, αν την αντικαταστήσει με νέο κείμενο, αν της επιφέρει σημαντικές τροποποιήσεις ή αν προτίθεται να της επιφέρει σημαντικές τροποποιήσεις·

3. αναθέτει στην Πρόεδρό του να διαβιβάσει τη θέση του Κοινοβουλίου στο Συμβούλιο, στην Επιτροπή και στα εθνικά κοινοβούλια.

([1]) ΕΕ C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Θέση του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου που καθορίστηκε σε πρώτη ανάγνωση στις 10 Απριλίου 2024 εν όψει της έγκρισης οδηγίας (ΕΕ) 2024/... του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί ενωσιακού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και της οδηγίας 2009/35/ΕΚ

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, και ιδίως τα άρθρο 114 παράγραφος 1 και το άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ),

Έχοντας υπόψη την πρόταση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής,

Κατόπιν διαβίβασης του σχεδίου νομοθετικής πράξης στα εθνικά κοινοβούλια,

Έχοντας υπόψη τη γνώμη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής,

Έχοντας υπόψη τη γνώμη της Επιτροπής των Περιφερειών,

Αποφασίζοντας σύμφωνα με τη συνήθη νομοθετική διαδικασία,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Η γενική φαρμακευτική νομοθεσία της Ένωσης θεσπίστηκε το 1965 με διττό στόχο τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας και την εναρμόνιση της εσωτερικής αγοράς φαρμάκων. Έκτοτε έχει αναπτυχθεί σημαντικά, αλλά οι γενικοί αυτοί στόχοι έχουν αποτελέσει το σημείο αναφοράς για όλες τις αναθεωρήσεις. Η νομοθεσία ρυθμίζει τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, διά του καθορισμού των προϋποθέσεων και των διαδικασιών εισόδου και παραμονής στην αγορά. Μια θεμελιώδης αρχή είναι ότι η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται μόνο για φάρμακα με θετική σχέση οφέλους/κινδύνου μετά από αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους.

(2) Η πιο πρόσφατη διεξοδική αναθεώρηση πραγματοποιήθηκε μεταξύ 2001 και 2004, ενώ στη συνέχεια εγκρίθηκαν στοχευμένες αναθεωρήσεις σχετικά με τη μετεγκριτική παρακολούθηση (φαρμακοεπαγρύπνηση) και τα ψευδεπίγραφα φάρμακα. Κατά τα σχεδόν 20 έτη από την τελευταία διεξοδική αναθεώρηση, ο φαρμακευτικός τομέας έχει αλλάξει και έχει παγκοσμιοποιηθεί, όσον αφορά τόσο την ανάπτυξη όσο και την παρασκευή. Επιπλέον, η επιστήμη και η τεχνολογία εξελίχθηκαν με ταχείς ρυθμούς. Ωστόσο, εξακολουθούν να υφίστανται μη ικανοποιούμενες ιατρικές ανάγκες, δηλαδή ασθένειες για τις οποίες δεν υπάρχει θεραπεία ή υπάρχουν ανεπαρκείς μόνο θεραπείες***, ακατάλληλες ή ιδιαίτερα επιβαρυντικές ή θεραπείες που απευθύνονται μόνο σε υποπληθυσμούς μιας νόσου***. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην επωφελούνται από την καινοτομία, διότι τα φάρμακα μπορεί να είναι οικονομικώς απρόσιτα ή να μη διατίθενται στην αγορά του οικείου κράτους μέλους. Υπάρχει επίσης μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση σχετικά με τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις των φαρμάκων. Πιο πρόσφατα, η πανδημία ***της*** COVID-19 έθεσε υπό δοκιμασία το πλαίσιο αυτό. **[Τροπολογία 1]**

(2α) Η παρούσα οδηγία θα πρέπει να συμβάλει στην εφαρμογή της προσέγγισης «Μία υγεία» τονίζοντας την καθιερωμένη διασύνδεση μεταξύ της υγείας του ανθρώπου, των ζώων και του οικοσυστήματος και την ανάγκη να συμπεριληφθούν αυτές οι τρεις διαστάσεις κατά την αντιμετώπιση των απειλών για τη δημόσια υγεία. Οι πιέσεις που δέχεται το περιβάλλον καθώς και η υποβάθμισή του, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βιοποικιλότητας, συμβάλλουν στη μετάδοση ασθενειών και των επιπτώσεών τους μεταξύ ανθρώπων και ζώων. Επιπλέον, η μόλυνση από δραστικές φαρμακευτικές ουσίες επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα των υδάτων και τα οικοσυστήματα, θέτοντας τη δημόσια υγεία σε κίνδυνο παγκοσμίως. **[Τροπολογία 2]**

(3) Η αναθεώρηση αυτή αποτελεί μέρος της εφαρμογής της φαρμακευτικής στρατηγικής για την Ευρώπη και αποσκοπεί στην προώθηση της καινοτομίας, ιδίως όσον αφορά τις μη ικανοποιούμενες ιατρικές ανάγκες, με παράλληλη μείωση του κανονιστικού φόρτου και των περιβαλλοντικών επιπτώσεων των φαρμάκων· ***στη δημιουργία ελκυστικού περιβάλλοντος για την έρευνα, την ανάπτυξη και την παρασκευή φαρμάκων στην Ένωση***· στη διασφάλιση της πρόσβασης των ασθενών***, μεταξύ άλλων και από οικονομικής απόψεως,*** σε καινοτόμα και καθιερωμένα φάρμακα, με ιδιαίτερη προσοχή στην ενίσχυση της ασφάλειας του εφοδιασμού και την αντιμετώπιση των κινδύνων ελλείψεων, λαμβανομένων υπόψη των προκλήσεων των μικρότερων αγορών της Ένωσης·· και στη δημιουργία ενός ισορροπημένου και ανταγωνιστικού συστήματος που θα διατηρεί τα φάρμακα σε προσιτές τιμές για τα συστήματα υγείας ***και τους ασθενείς***, επιβραβεύοντας παράλληλα την καινοτομία. **[Τροπολογία 3]**

(3α) Παράλληλα με την παρούσα αναθεώρηση, η Ένωση θα πρέπει να ενισχύσει το ευρωπαϊκό φαρμακευτικό οικοσύστημα ώστε να επιταχύνει την έρευνα και την ανάπτυξη νέου φαρμάκου και να στηρίξει την καινοτομία μέσω της εδραίωσης συμπράξεων δημόσιου και ιδιωτικού τομέα, του πολλαπλασιασμού των πανεπιστημιακών νοσοκομείων, των κέντρων αριστείας και των βιοσυσπειρώσεων. **[Τροπολογία 4]**

(3β) Η φαρμακευτική έρευνα μπορεί να χρηματοδοτηθεί από μια σειρά προγραμμάτων της Ένωσης όπως το πρόγραμμα «Ορίζων Ευρώπη», το InvestEU, το EU4Health, η πολιτική συνοχής και το πρόγραμμα «Ψηφιακή Ευρώπη». Η Ένωση θα πρέπει επίσης να τοποθετήσει ψηλά στην ατζέντα της για την έρευνα τη διακρατική συνεργασία που επιτρέπει τη διακρατική έρευνα για την κάλυψη των αναγκών της δημόσιας υγείας. **[Τροπολογία 5]**

(4) Η αναθεώρηση αυτή επικεντρώνεται σε διατάξεις σχετικές με την επίτευξη των ειδικών στόχων της· ως εκ τούτου, καλύπτει όλες τις διατάξεις εκτός από τις διατάξεις που αφορούν τα ψευδεπίγραφα φάρμακα, τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***προϊόντα*** και τα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης. Ωστόσο, για λόγους σαφήνειας, είναι αναγκαίο να αντικατασταθεί η οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([1]) από νέα οδηγία. Ως εκ τούτου, οι διατάξεις για τα ψευδεπίγραφα φάρμακα, τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***προϊόντα*** και τα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης διατηρούνται στην παρούσα οδηγία χωρίς να μεταβάλλεται η ουσία τους σε σύγκριση με προηγούμενες εναρμονίσεις. Ωστόσο, λόγω των αλλαγών στη διακυβέρνηση του Οργανισμού, η επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης αντικαθίσταται από ομάδα εργασίας. **[Τροπολογία 6]**

(5) Κάθε κανόνας που διέπει την αδειοδότηση, την παρασκευή, την εποπτεία, τη διανομή και τη χρήση φαρμάκων πρέπει να έχει ως βασικό στόχο την προστασία της δημόσιας υγείας. Οι κανόνες αυτοί θα πρέπει επίσης να διασφαλίζουν την ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμάκων και την εξάλειψη των εμποδίων στο εμπόριο φαρμάκων για όλους τους ασθενείς στην Ένωση.

(6) Το κανονιστικό πλαίσιο για τη χρήση φαρμάκων ***από ανθρώπους*** θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη τις ανάγκες των επιχειρήσεων του φαρμακευτικού τομέα και του εμπορίου φαρμάκων εντός της Ένωσης, χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. **[Τροπολογία 7]**

(7) Η ΕΕ και όλα τα κράτη μέλη της ως συμβαλλόμενα μέρη της σύμβασης των Ηνωμένων Εθνών για τα δικαιώματα των ατόμων με αναπηρία δεσμεύονται από τις διατάξεις της στο πλαίσιο των αρμοδιοτήτων τους. Στις εν λόγω διατάξεις περιλαμβάνεται το δικαίωμα πρόσβασης σε πληροφορίες, όπως ορίζεται στο άρθρο 21, και το δικαίωμα να απολαμβάνουν το υψηλότερο δυνατό επίπεδο υγείας χωρίς διάκριση λόγω αναπηρίας, όπως ορίζεται στο άρθρο 25.

(8) Η παρούσα αναθεώρηση διατηρεί το επίπεδο εναρμόνισης που έχει επιτευχθεί. Εφόσον είναι αναγκαίο και σκόπιμο, μειώνει περαιτέρω τις εναπομένουσες διαφορές, με τη θέσπιση κανόνων για την εποπτεία και τον έλεγχο των φαρμάκων, καθώς και για τα δικαιώματα και τις υποχρεώσεις των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών με σκοπό τη διασφάλιση της συμμόρφωσης προς τις νομικές απαιτήσεις. Με βάση την πείρα που αποκτήθηκε από την εφαρμογή της φαρμακευτικής νομοθεσίας της Ένωσης και την αξιολόγηση της λειτουργίας της, το κανονιστικό πλαίσιο πρέπει να προσαρμοστεί στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο, στις υφιστάμενες συνθήκες της αγοράς και στην οικονομική πραγματικότητα εντός της Ένωσης. Οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις προωθούν την καινοτομία και την ανάπτυξη φαρμάκων, μεταξύ άλλων και για θεραπευτικούς τομείς όπου υφίστανται ακόμη μη ικανοποιούμενες ιατρικές ανάγκες. Για την αξιοποίηση αυτών των εξελίξεων, το πλαίσιο της Ένωσης για τα φάρμακα θα πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να ανταποκρίνεται στις επιστημονικές εξελίξεις, όπως η γονιδιωματική, να καλύπτει φάρμακα αιχμής, π.χ. τα εξατομικευμένα φάρμακα***, καινοτόμες αγωγές υγείας*** και τον τεχνολογικό μετασχηματισμό, όπως η ανάλυση δεδομένων, τα ψηφιακά εργαλεία και η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης. Οι προσαρμογές αυτές συμβάλλουν επίσης στην ανταγωνιστικότητα της φαρμακευτικής βιομηχανίας της Ένωσης. **[Τροπολογία 8]**

(8α) Στόχος της εν λόγω οδηγίας θα πρέπει να είναι η ενίσχυση της ανοικτής στρατηγικής αυτονομίας της Ένωσης όσον αφορά τους στόχους της για τη δημόσια υγεία. Η αύξηση του αριθμού των κλινικών δοκιμών σε επίπεδο ΕΕ και η ενίσχυση της τοπικής παραγωγής δραστικών φαρμακευτικών συστατικών θα στηρίξει ένα πιο ανθεκτικό και βιώσιμο ευρωπαϊκό οικοσύστημα υγείας. **[Τροπολογία 9]**

(9) Τα φάρμακα για σπάνιες νόσους και για παιδιά θα πρέπει να υπόκεινται στις ίδιες προϋποθέσεις με κάθε άλλο φάρμακο όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, για παράδειγμα όσον αφορά τις διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, την ποιότητα και τις απαιτήσεις φαρμακοεπαγρύπνησης. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των μοναδικών χαρακτηριστικών τους, για τα εν λόγω φάρμακα ισχύουν επίσης ειδικές απαιτήσεις. Οι απαιτήσεις αυτές, οι οποίες επί του παρόντος καθορίζονται σε χωριστές νομοθετικές πράξεις, θα πρέπει να ενσωματωθούν στο γενικό νομοθετικό πλαίσιο για τα φάρμακα, προκειμένου να διασφαλιστεί η σαφήνεια και η συνοχή όλων των μέτρων που ισχύουν για τα εν λόγω φάρμακα. Επιπλέον, δεδομένου ότι ορισμένα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για χρήση σε παιδιά έχουν

([1]) Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67).

εγκριθεί από τα κράτη μέλη, στην παρούσα οδηγία θα πρέπει να ενσωματωθούν ειδικές διατάξεις. ***Θα πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες για την αντιμετώπιση προβλημάτων που αφορούν φάρμακα για παιδιά, όπως η μη έγκαιρη ολοκλήρωση παιδιατρικών κλινικών μελετών και η μη συλλογή των δεδομένων που απαιτούνται για την άδεια κυκλοφορίας, γεγονός που συνεπάγεται σημαντική καθυστέρηση στην έγκριση φαρμάκων για παιδιά σε σύγκριση με τα αντίστοιχα για ενήλικες.*** **[Τροπολογία 10]**

(10) Το σύστημα οδηγίας και κανονισμού για τη γενική φαρμακευτική νομοθεσία θα πρέπει να διατηρηθεί ώστε να αποφευχθεί ο κατακερματισμός της εθνικής νομοθεσίας για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, δεδομένου ότι η νομοθεσία βασίζεται σε ένα σύστημα εθνικών αδειών κυκλοφορίας των κρατών μελών και αδειών κυκλοφορίας της Ένωσης. Η χορήγηση και η διαχείριση των εθνικών αδειών κυκλοφορίας των κρατών μελών υπόκεινται στο εθνικό δίκαιο που εφαρμόζει το φαρμακευτικό δίκαιο της ΕΕ. Από την αξιολόγηση της γενικής φαρμακευτικής νομοθεσίας δεν προέκυψε ότι η επιλογή της νομικής πράξης προκάλεσε συγκεκριμένα προβλήματα ούτε ότι μείωσε τον βαθμό εναρμόνισης. Επιπλέον, γνωμοδότηση της πλατφόρμας REFIT ([2]) του 2019 κατέδειξε ότι τα κράτη μέλη δεν υποστήριξαν τη μετατροπή της οδηγίας 2001/83/ΕΚ σε κανονισμό.

(11) Η οδηγία θα πρέπει να λειτουργεί σε συνέργεια με τον κανονισμό, ώστε να καθίσταται δυνατή η καινοτομία και να προωθείται η ανταγωνιστικότητα της φαρμακευτικής βιομηχανίας της Ένωσης, ιδίως των ΜΜΕ. Στο πλαίσιο αυτό, προτείνεται ένα ισορροπημένο σύστημα κινήτρων που επιβραβεύει την καινοτομία, ιδίως σε τομείς μη ικανοποιούμενων ιατρικών αναγκών, ~~καθώς και~~ την καινοτομία που καθίσταται προσιτή στους ασθενείς και βελτιώνει την πρόσβαση σε ολόκληρη την ***Ένωση, καθώς και την καινοτομία που απορρέει από την ανάπτυξη στην*** Ένωση. Για να καταστεί το κανονιστικό σύστημα πιο αποτελεσματικό και φιλικό προς την καινοτομία, η οδηγία αποσκοπεί επίσης στη μείωση του διοικητικού φόρτου και στην απλούστευση των διαδικασιών για τις επιχειρήσεις. **[Τροπολογία 11]**

(11α) Η εν λόγω οδηγία θα πρέπει να συνάδει με τους στόχους της Ένωσης όσον αφορά την προώθηση της έρευνας, της καινοτομίας, της ψηφιοποίησης, του εμπορίου, της διεθνούς ανάπτυξης και της βιομηχανικής ανταγωνιστικότητας. **[Τροπολογία 12]**

(12) Οι ορισμοί και το πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/83/ΕΚ θα πρέπει να αποσαφηνιστούν προκειμένου να επιτευχθούν υψηλά πρότυπα για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και να αντιμετωπιστούν πιθανά κανονιστικά κενά, χωρίς να μεταβληθεί το συνολικό πεδίο εφαρμογής ***ή να επηρεαστούν οι εθνικές αρμοδιότητες εν προκειμένω***, λόγω των επιστημονικών και τεχνολογικών εξελίξεων, π.χ. προϊόντα μικρών ποσοτήτων, παρακλίνια παρασκευή ή εξατομικευμένα φάρμακα που δεν προϋποθέτουν βιομηχανική διαδικασία παρασκευής. **[Τροπολογία 13]**

(13) Για να αποφευχθεί η αλληλεπικάλυψη των απαιτήσεων για τα φάρμακα στην παρούσα οδηγία και στον κανονισμό, τα γενικά πρότυπα όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια ~~και,~~ την αποτελεσματικότητα ***και τον περιβαλλοντικό κίνδυνο*** των φαρμάκων που ορίζονται στην παρούσα οδηγία εφαρμόζονται στα φάρμακα που καλύπτονται από εθνική άδεια κυκλοφορίας, καθώς και στα φάρμακα που καλύπτονται από κεντρική άδεια κυκλοφορίας. Ως εκ τούτου, οι απαιτήσεις για την υποβολή αίτησης για φάρμακο ισχύουν και για τα δύο προαναφερθέντα είδη φαρμάκων, ενώ και οι κανόνες σχετικά με τη συνταγογράφηση, τις πληροφορίες προϊόντος και την κανονιστική προστασία, καθώς και οι κανόνες σχετικά με την παρασκευή, τον εφοδιασμό, τη διαφήμιση, την εποπτεία και άλλες εθνικές απαιτήσεις, ισχύουν για τα φάρμακα που καλύπτονται από κεντρική άδεια κυκλοφορίας. **[Τροπολογία 14]**

(14) Το εάν ένα φάρμακο εμπίπτει στον ορισμό του φαρμάκου πρέπει να καθορίζεται κατά περίπτωση, λαμβανομένων υπόψη των παραγόντων που ορίζονται στην παρούσα οδηγία, όπως η παρουσίαση του φαρμάκου ή οι φαρμακολογικές, ανοσολογικές ή μεταβολικές ιδιότητες.

(15) Προκειμένου να ληφθεί υπόψη τόσο η εμφάνιση νέων θεραπειών όσο και ο αυξανόμενος αριθμός των λεγόμενων «οριακών» φαρμάκων μεταξύ του τομέα των φαρμάκων και άλλων τομέων, θα πρέπει να τροποποιηθούν ορισμένοι ορισμοί και παρεκκλίσεις, ώστε να αποφεύγεται οποιαδήποτε αμφιβολία ως προς την εφαρμοστέα νομοθεσία***. Σε περιπτώσεις όπου εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη σαφήνειας όσον αφορά το κανονιστικό καθεστώς ενός προϊόντος, οι αρμόδιες αρχές ή ο Οργανισμός και οι σχετικοί συμβουλευτικοί φορείς που είναι υπεύθυνοι για άλλα κανονιστικά πλαίσια, και συγκεκριμένα εκείνα που αφορούν ιατροτεχνολογικά προϊόντα και ουσίες ανθρώπινης προέλευσης, θα πρέπει να συμμετέχουν σε διαβουλεύσεις. Οι συμμετέχοντες στις διαβουλεύσεις αυτές θα πρέπει να συμβουλεύονται την επιτομή για την οποία γίνεται λόγος στον κανονισμό (ΕΕ) 2024/1938 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου*** ([3])***, κατά περίπτωση. Εάν, αφού συμβουλευθούν την επιτομή, εξακολουθούν να υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με το κανονιστικό καθεστώς, οι οικείοι φορείς θα πρέπει να διαβουλευθούν περαιτέρω προκειμένου να το καθορίσουν. Η Επιτροπή και τα κράτη μέλη θα πρέπει να διευκολύνουν τη συνεργασία μεταξύ του Οργανισμού, των εθνικών αρμόδιων αρχών και των συμβουλευτικών οργάνων που έχουν συσταθεί βάσει άλλης ενωσιακής νομοθεσίας. Οι γνώμες και οι συστάσεις του Οργανισμού και των οικείων συμβουλευτικών φορέων σχετικά***

([2]) Προσπάθειες της ΕΕ για την απλούστευση της νομοθεσίας – Ετήσια έρευνα για τον διοικητικό φόρτο (2019), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Κανονισμός (ΕΕ) 2024/1938 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Ιουνίου 2024, σχετικά με τα πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας για τις ουσίες ανθρώπινης προέλευσης που προορίζονται για χρήση στον άνθρωπο και για την κατάργηση των οδηγιών 2002/98/ΕΚ και 2004/23/ΕΚ (ΕΕ L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

με το κανονιστικό καθεστώς του προϊόντος θα πρέπει να καθίστανται δημοσίως διαθέσιμα μετά την ολοκλήρωση των διαβουλεύσεων. Με τον ίδιο στόχο να αποσαφηνιστούν περιπτώσεις στις οποίες ένα προϊόν εμπίπτει πλήρως στον ορισμό του φαρμάκου και ανταποκρίνεται και στον ορισμό άλλων ρυθμιζόμενων προϊόντων, ισχύουν οι κανόνες για τα φάρμακα δυνάμει της παρούσας οδηγίας. Επιπλέον, για να εξασφαλιστεί η σαφήνεια των εφαρμοστέων κανόνων, είναι επίσης σκόπιμο να βελτιωθεί η συνοχή της ορολογίας της φαρμακευτικής νομοθεσίας και να αναφέρονται σαφώς τα φάρμακα που εξαιρούνται από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας. **[Τροπολογία 15]**

(16) Ο νέος ορισμός της ουσίας ανθρώπινης προέλευσης (SoHO) από τον [κανονισμό SoHO] καλύπτει κάθε ουσία που συλλέγεται από το ανθρώπινο σώμα με οποιονδήποτε τρόπο, είτε περιέχει κύτταρα είτε όχι και ανεξάρτητα από το αν ανταποκρίνεται στον ορισμό του «αίματος», του «ιστού» ή του «κυττάρου», για παράδειγμα το ανθρώπινο μητρικό γάλα, το εντερικό μικροβίωμα και κάθε άλλη SoHO που μπορεί να εφαρμοστεί στον άνθρωπο στο μέλλον. Οι εν λόγω ουσίες ανθρώπινης προέλευσης, εκτός από τους ιστούς και τα κύτταρα, μπορούν να μετατραπούν σε φαρμακευτικά προϊόντα με βάση SoHO, εκτός των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών, όταν η SoHO υποβάλλεται σε βιομηχανική διεργασία που περιλαμβάνει συστηματοποίηση, αναπαραγωγιμότητα και εργασίες που εκτελούνται σε τακτική βάση ή κατά παρτίδες και καταλήγουν σε φάρμακο τυποποιημένης σύστασης. Όταν μια διεργασία αφορά την εκχύλιση δραστικής ουσίας από τη SoHO, εκτός από ιστούς και κύτταρα, ή τον μετασχηματισμό μιας SoHO, εκτός των ιστών και των κυττάρων, με τροποποίηση των εγγενών ιδιοτήτων της, η εν λόγω ουσία θα πρέπει επίσης να θεωρείται φάρμακο από SoHO. Όταν μια διεργασία αφορά τη συμπύκνωση, τον διαχωρισμό ή την απομόνωση στοιχείων κατά την παρασκευή συστατικών του αίματος, η εν λόγω διεργασία δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι μεταβάλλει τις εγγενείς ιδιότητές τους.

(17) Προς αποφυγή αμφιβολιών, η ασφάλεια και η ποιότητα των ανθρώπινων οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση ρυθμίζονται μόνο από την οδηγία 2010/53/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([4]), και η ασφάλεια και η ποιότητα των ουσιών ανθρώπινης προέλευσης που προορίζονται για ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ρυθμίζονται μόνο από [τον κανονισμό για τις SoHO ή, εάν δεν ισχύει, την οδηγία 2004/23/ΕΚ].

(18) Τα προϊόντα προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται εκτάκτως, σύμφωνα με συγκεκριμένα πρότυπα ποιότητας, και χρησιμοποιούνται στο ίδιο κράτος μέλος, σε νοσοκομείο, υπό την αποκλειστική επαγγελματική ευθύνη ιατρού ***και νοσοκομειακού φαρμακοποιού***, προκειμένου να συμμορφωθούν με μεμονωμένη ιατρική συνταγή για προϊόν επί παραγγελία για μεμονωμένο ασθενή, θα πρέπει να εξαιρεθούν από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας, παράλληλα δε να διασφαλιστεί ότι δεν θα υπονομεύονται οι σχετικοί ενωσιακοί κανόνες για την ποιότητα και την ασφάλεια («νοσοκομειακή εξαίρεση»). Η πείρα έχει δείξει ότι υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην εφαρμογή της νοσοκομειακής εξαίρεσης μεταξύ των κρατών μελών. Για τη βελτίωση ***και την εναρμόνιση*** της εφαρμογής της νοσοκομειακής εξαίρεσης, η παρούσα οδηγία θεσπίζει μέτρα για τη συλλογή, την υποβολή δεδομένων και την ετήσια επανεξέταση των δεδομένων αυτών από τις αρμόδιες αρχές και τη δημοσίευσή τους σε αποθετήριο από τον Οργανισμό. Επιπλέον, ο Οργανισμός θα πρέπει να υποβάλει έκθεση σχετικά με την εφαρμογή της νοσοκομειακής εξαίρεσης με βάση τις συνεισφορές των κρατών μελών, προκειμένου να εξεταστεί το αν θα πρέπει να θεσπιστεί προσαρμοσμένο πλαίσιο για ορισμένα λιγότερο πολύπλοκα φάρμακα προηγμένων θεραπειών ~~που έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της νοσοκομειακής εξαίρεσης~~. Όταν ανακαλείται άδεια παρασκευής και χρήσης φαρμάκου προηγμένης θεραπείας βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης για λόγους ασφάλειας, οι σχετικές αρμόδιες αρχές ενημερώνουν τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών. ***Οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να στηρίζουν τα ακαδημαϊκά ιδρύματα και άλλες μη κερδοσκοπικές οντότητες μέσω των απαιτήσεων της ρήτρας νοσοκομειακής εξαίρεσης.*** **[Τροπολογία 16]**

(18α) Ο Οργανισμός θα πρέπει να καταρτίσει πρόγραμμα για την καθοδήγηση ακαδημαϊκών και άλλων μη κερδοσκοπικών οντοτήτων στην κεντρική διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Το εν λόγω πρόγραμμα θα πρέπει να μπορεί να βασιστεί στα αποτελέσματα του Οργανισμού για την ενισχυμένη στήριξη των ακαδημαϊκών και μη κερδοσκοπικών φορέων ανάπτυξης φαρμάκων προηγμένων θεραπειών, το οποίο ξεκίνησε τον Σεπτέμβριο του 2022. **[Τροπολογία 17]**

(19) Η παρούσα οδηγία δεν θα πρέπει να θίγει τις διατάξεις της οδηγίας 2013/59/Ευρατόμ του Συμβουλίου ([5]), μεταξύ άλλων όσον αφορά την αιτιολόγηση και τη βελτιστοποίηση της προστασίας των ασθενών και άλλων ατόμων που υπόκεινται σε έκθεση σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες για ιατρικούς λόγους. Στην περίπτωση των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται για θεραπεία, οι άδειες κυκλοφορίας και οι κανόνες δοσολογίας και χορήγησης πρέπει να τηρούν ιδίως τις απαιτήσεις της εν

([4]) Οδηγία 2010/45/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 7ης Ιουλίου 2010, σχετικά με τα πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας των ανθρώπινων οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση (ΕΕ L 207 της 6.8.2010, σ. 14).

([5]) Οδηγία 2013/59/Ευρατόμ του Συμβουλίου, της 5ης Δεκεμβρίου 2013, για τον καθορισμό βασικών προτύπων ασφαλείας για την προστασία από τους κινδύνους που προκύπτουν από ιοντίζουσες ακτινοβολίες και την κατάργηση των οδηγιών 89/618/Ευρατόμ, 90/641/Ευρατόμ, 96/29/Ευρατόμ, 97/43/Ευρατόμ και 2003/122/Ευρατόμ (ΕΕ L 13 της 17.1.2014, σ. 1).

λόγω οδηγίας, σύμφωνα με τις οποίες οι εκθέσεις των όγκων-στόχων πρέπει να σχεδιάζονται σε ατομικό επίπεδο και η χορήγησή τους να επαληθεύεται δεόντως, λαμβανομένου υπόψη ότι οι δόσεις στους υπόλοιπους μη στοχευόμενους όγκους και ιστούς πρέπει να διατηρούνται στα κατώτερα ευλόγως εφικτά επίπεδα σύμφωνα με τον θεραπευτικό σκοπό της έκθεσης.

(20) Για λόγους δημόσιας υγείας, η κυκλοφορία φαρμάκου στην αγορά της Ένωσης θα πρέπει να επιτρέπεται μόνον όταν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στο φάρμακο και έχει αποδειχθεί η ποιότητα, η ασφάλεια ~~και~~**,** η αποτελεσματικότητά του**,** ***καθώς και ο περιβαλλοντικός του κίνδυνος***. Ωστόσο, θα πρέπει να προβλέπεται εξαίρεση από την απαίτηση αυτή σε περιπτώσεις που υφίσταται επείγουσα ανάγκη χορήγησης φαρμάκου για την αντιμετώπιση των ειδικών αναγκών ενός ασθενούς ή επιβεβαιωμένης διασποράς παθογόνων παραγόντων, τοξινών, χημικών παραγόντων ή πυρηνικής ακτινοβολίας που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβη. Ειδικότερα, για την αντιμετώπιση ειδικών αναγκών, θα πρέπει να επιτρέπεται στα κράτη μέλη να εξαιρούν από τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας τα φάρμακα που χορηγήθηκαν κατόπιν καλόπιστης και αζήτητης παραγγελίας και τα οποία παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις προδιαγραφές εξουσιοδοτημένου επαγγελματία του τομέα της υγείας και προορίζονται να χορηγηθούν σε συγκεκριμένο ασθενή, υπό την άμεση προσωπική ευθύνη του επαγγελματία. Τα κράτη μέλη θα πρέπει επίσης να δύνανται να επιτρέπουν προσωρινά τη διανομή ενός φαρμάκου που δεν έχει εγκριθεί, για να αντιδράσουν στην εικαζομένη ή επιβεβαιωμένη διασπορά παθογόνων παραγόντων, τοξινών, χημικών παραγόντων, ή πυρηνικής ακτινοβολίας, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβες. **[Τροπολογία 18]**

(21) Οι αποφάσεις για τη χορήγηση άδειας θα πρέπει να λαμβάνονται με βάση αντικειμενικά επιστημονικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συγκεκριμένου φαρμάκου, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οικονομικές ή άλλες σκοπιμότητες. Ωστόσο, τα κράτη μέλη θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να απαγορεύουν κατ' εξαίρεση τη χρήση φαρμάκων στην επικράτειά τους.

(22) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου αποδεικνύουν ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων. Η σχέση οφέλους/κινδύνου όλων των φαρμάκων θα αξιολογείται κατά τη θέση τους σε κυκλοφορία στην αγορά και σε οποιαδήποτε άλλη χρονική στιγμή κρίνεται σκόπιμο από αρμόδια αρχή.

(22α) Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη σύνθεση των κλινικών δοκιμών για τη διασφάλιση της ισότητας των φύλων και των εμπεριστατωμένων κλινικών δεδομένων. **[Τροπολογία 19]**

(23) Δεδομένου ότι οι δυνάμεις της αγοράς από μόνες τους έχουν αποδειχθεί ανεπαρκείς για την επαρκή τόνωση της έρευνας, της ανάπτυξης και της αδειοδότησης φαρμάκων για τον παιδιατρικό πληθυσμό, έχει τεθεί σε εφαρμογή ένα σύστημα υποχρεώσεων και ανταμοιβών και κινήτρων.

(24) Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να προβλεφθεί απαίτηση σύμφωνα με την οποία, για τα νέα φάρμακα ή σε περίπτωση ανάπτυξης παιδιατρικών ενδείξεων ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων που καλύπτονται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ή από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας, θα πρέπει να υποβάλλονται είτε τα αποτελέσματα των μελετών σε παιδιατρικό πληθυσμό σύμφωνα με συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, είτε απόδειξη απαλλαγής ή αναβολής, ταυτόχρονα με την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας ή την αίτηση για νέα θεραπευτική ένδειξη, νέα φαρμακοτεχνική μορφή ή νέα οδό χορήγησης. Ωστόσο, προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση των παιδιών σε περιττές κλινικές δοκιμές ή λόγω της φύσης των φαρμάκων, η απαίτηση αυτή δεν θα πρέπει να ισχύει για τα γενόσημα ή τα παρεμφερή βιολογικά φάρμακα και τα φάρμακα που εγκρίνονται μέσω της καθιερωμένης διαδικασίας φαρμακευτικής χρήσης, ούτε για τα ομοιοπαθητικά και τα παραδοσιακά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** φυτικής προέλευσης που εγκρίνονται μέσω των απλουστευμένων διαδικασιών καταχώρισης της παρούσας οδηγίας. **[Τροπολογία 20]**

(25) Για να εξασφαλιστεί ότι τα δεδομένα που υποστηρίζουν την άδεια κυκλοφορίας σχετικά με τη χρήση ενός φαρμάκου σε παιδιά που πρόκειται να εγκριθεί βάσει του παρόντος κανονισμού έχουν συγκεντρωθεί ορθά, οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να ελέγχουν τη συμμόρφωση με το συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας και τυχόν απαλλαγές και αναβολές στο στάδιο της επικύρωσης για τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

(26) Προκειμένου να ανταμείβεται η συμμόρφωση με όλα τα μέτρα που περιλαμβάνονται στο συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, για τα φάρμακα που καλύπτονται από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας, εάν στις πληροφορίες του φαρμάκου περιλαμβάνονται σχετικές πληροφορίες για τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν διεξαχθεί, θα πρέπει να χορηγείται ανταμοιβή με τη μορφή εξάμηνης παράτασης του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας που δημιουργήθηκε με τον [κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 469/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([6]) — ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη, όταν εκδοθεί].

([6]) Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 469/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, περί του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας για τα φάρμακα (ΕΕ L 152 της 16.6.2009, σ. 10).

(27) Ορισμένα στοιχεία και έγγραφα τα οποία κανονικά υποβάλλονται με μια αίτηση για άδεια κυκλοφορίας δεν θα πρέπει να απαιτούνται εάν ένα φάρμακο είναι γενόσημο ή παρεμφερές βιολογικό φάρμακο (βιοομοειδές) που διαθέτει ή έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση. Τόσο τα γενόσημα όσο και τα βιοομοειδή φάρμακα είναι σημαντικά για τη διασφάλιση της πρόσβασης στα φάρμακα ευρύτερου πληθυσμού ασθενών ***σε πιο προσιτές τιμές*** και για τη δημιουργία ανταγωνιστικής εσωτερικής αγοράς. Σε κοινή δήλωσή τους, οι αρχές των κρατών μελών επιβεβαίωσαν ότι η πείρα από τα εγκεκριμένα βιοομοειδή φάρμακα κατά τα τελευταία 15 έτη έχει δείξει ότι, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα, είναι συγκρίσιμα με το φάρμακο αναφοράς τους και, ως εκ τούτου, είναι εναλλάξιμα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί του φαρμάκου αναφοράς τους (ή αντιστρόφως) ή να αντικατασταθούν από άλλο βιοομοειδές του ίδιου φαρμάκου αναφοράς. **[Τροπολογία 21]**

(28) Με βάση την αποκτηθείσα πείρα, είναι σκόπιμο να καθοριστούν με σαφήνεια οι περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν είναι αναγκαίο να προσκομίζονται τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή κλινικών μελετών προκειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για φάρμακο που είναι ουσιαστικά παρεμφερές με άλλο φάρμακο που έχει εγκριθεί, χωρίς ωστόσο να θίγονται τα συμφέροντα των καινοτομουσών επιχειρήσεων. Για αυτές τις συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων, μια συντομευμένη διαδικασία επιτρέπει στους αιτούντες να βασίζονται σε στοιχεία που υποβλήθηκαν από προηγούμενους αιτούντες και, ως εκ τούτου, να υποβάλουν μόνο ορισμένα συγκεκριμένα έγγραφα.

(29) Για τα γενόσημα φάρμακα αρκεί να αποδεικνύεται μόνο η ισοδυναμία του γενόσημου φαρμάκου με το φάρμακο αναφοράς. Για τα βιολογικά φάρμακα, παρέχονται στις αρμόδιες αρχές μόνο τα αποτελέσματα των δοκιμών και μελετών συγκρισιμότητας. Για τα υβριδικά φάρμακα, δηλαδή σε περιπτώσεις όπου το φάρμακο δεν εμπίπτει στον ορισμό του γενόσημου φαρμάκου ή έχει υποστεί αλλαγές όσον αφορά τη δοσολογία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την οδό χορήγησης ή τις θεραπευτικές ενδείξεις σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς, παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων μη κλινικών δοκιμών ή κλινικών μελετών στον βαθμό που απαιτείται για την επιστημονική συσχέτιση με τα δεδομένα στα οποία βασίζεται η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου αναφοράς. Το ίδιο ισχύει για τα βιοϋβρίδια, δηλαδή τις περιπτώσεις κατά τις οποίες ένα βιοομοειδές φάρμακο έχει υποστεί αλλαγές στη δοσολογία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την οδό χορήγησης ή τις θεραπευτικές ενδείξεις σε σύγκριση με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς. Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις, η επιστημονική συσχέτιση αποδεικνύει ότι η δραστική ουσία του υβριδίου δεν διαφέρει σημαντικά ως προς τις ιδιότητες όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Όταν διαφέρει σημαντικά ως προς τις εν λόγω ιδιότητες, ο αιτών πρέπει να υποβάλει πλήρη αίτηση.

(30) Η λήψη αποφάσεων ρυθμιστικού χαρακτήρα σχετικά με την ανάπτυξη, τη χορήγηση άδειας και την εποπτεία των φαρμάκων μπορεί να υποστηρίζεται από την πρόσβαση και την ανάλυση δεδομένων υγείας, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από πραγματικές συνθήκες, δηλαδή δεδομένων για την υγεία που παράγονται εκτός κλινικών μελετών, κατά περίπτωση. Οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να είναι σε θέση να χρησιμοποιούν τα εν λόγω δεδομένα, μεταξύ άλλων μέσω της διαλειτουργικής υποδομής του ευρωπαϊκού χώρου δεδομένων για την υγεία. ***Τα δεδομένα που παράγονται μέσω μεθόδων in silico, όπως η μοντελοποίηση και η προσομοίωση μέσω υπολογιστή, η μοριακή μοντελοποίηση, μηχανική μοντελοποίηση, το ψηφιακό δίδυμο και η τεχνητή νοημοσύνη, κατά περίπτωση, θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη στήριξη της λήψης κανονιστικών αποφάσεων.*** **[Τροπολογία 22]**

(31) Η οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([7]) θεσπίζει διατάξεις περί προστασίας των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς με βάση τις απαιτήσεις της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης. Κάθε μελέτη που περιλαμβάνει τη χρήση ζώων και η οποία παρέχει βασικές πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις αρχές της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης όσον αφορά τη φροντίδα και χρήση ζώντων ζώων για επιστημονικούς σκοπούς, ~~και~~ θα πρέπει ***να χρησιμοποιείται μόνο κατά περίπτωση και*** να βελτιστοποιείται ώστε να παρέχει όσο το δυνατόν πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη χρήση του ελάχιστου δυνατού αριθμού ζώων***. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας δεν θα πρέπει να διενεργεί δοκιμές σε ζώα σε περίπτωση που υπάρχουν επιστημονικά ικανοποιητικές μέθοδοι δοκιμών χωρίς τη χρήση ζώων. Όταν δεν υπάρχουν επιστημονικά ικανοποιητικές μέθοδοι δοκιμών χωρίς τη χρήση ζώων, οι αιτούντες που χρησιμοποιούν δοκιμές σε ζώα θα πρέπει να εξασφαλίζουν ότι η αρχή της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης των δοκιμών σε ζώα για επιστημονικούς σκοπούς έχει τηρηθεί όσον αφορά κάθε μελέτη σε ζώα που διεξάγεται με σκοπό την υποστήριξη της αίτησης***. Οι διαδικασίες των εν λόγω δοκιμών θα πρέπει να σχεδιάζονται με τρόπο ώστε να αποφεύγεται η πρόκληση πόνου, ταλαιπωρίας, αγωνίας ή μόνιμης βλάβης στα ζώα και θα πρέπει να συνάδουν με τις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές του ΕΜΑ και της ICH. Ειδικότερα, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας και ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις αρχές που ορίζονται στην οδηγία 2010/63/ΕΕ, συμπεριλαμβανομένης, όπου είναι δυνατόν, της χρήσης μεθοδολογιών νέων προσεγγίσεων αντί των δοκιμών σε ζώα. Σε αυτές περιλαμβάνονται ενδεικτικά τα ακόλουθα: μοντέλα in vitro, όπως συστήματα μικροφυσιολογίας, συμπεριλαμβανομένων συστημάτων «οργάνου επί μικροκυκλώματος» (organ-on-chip), (δισδιάστατων και τρισδιάστατων) μοντέλων κυτταροκαλλιέργειας, οργανοειδών και μοντέλων με βάση ανθρώπινα βλαστοκύτταρα·· εργαλεία ***ή ομαδοποίηση*** in silico ~~ή~~ ***και*** μοντέλα συγκριτικής αξιολόγησης***, μοντέλα με αυγά υδρόβιων ζώων καθώς και ασπόνδυλων ειδών***. **[Τροπολογία 23]**

([7]) Οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 22ας Σεπτεμβρίου 2010, περί προστασίας των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς (ΕΕ L 276 της 20.10.2010, σ. 33).

(32) Θα πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες για τη διευκόλυνση των κοινών δοκιμών σε ζώα, όπου είναι δυνατόν, προκειμένου να αποφεύγεται η ~~περιττή επανάληψη~~ ***διενέργεια περιττών*** δοκιμών με τη χρήση ζώντων ζώων που καλύπτονται από την οδηγία 2010/63/ΕΕ. Οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας και οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας θα πρέπει να καταβάλλουν κάθε δυνατή προσπάθεια για την επαναχρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων των μελετών σε ζώα και τη δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων των μελετών σε ζώα. Για συντομευμένες αιτήσεις, οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να ανατρέχουν στις σχετικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί για το φάρμακο αναφοράς. **[Τροπολογία 24]**

(33) Όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές, ιδίως εκείνες που διεξάγονται εκτός της Ένωσης, σε φάρμακα που προορίζονται να εγκριθούν εντός της Ένωσης, θα πρέπει να επαληθεύεται, κατά την αξιολόγηση της αίτησης άδειας κυκλοφορίας, ότι οι δοκιμές αυτές διενεργήθηκαν σύμφωνα με αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής και δεοντολογικές απαιτήσεις που είναι ισοδύναμες με τις διατάξεις του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([8]).

(34) Υπό ορισμένες συνθήκες, υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης αδειών κυκλοφορίας, με την επιφύλαξη ειδικών υποχρεώσεων ή προϋποθέσεων, υπό όρους ή υπό εξαιρετικές περιστάσεις. Υπό παρόμοιες συνθήκες, η νομοθεσία θα πρέπει να επιτρέπει, υπό όρους ή υπό εξαιρετικές περιστάσεις, να εγκρίνονται για νέες θεραπευτικές ενδείξεις φάρμακα που διαθέτουν κανονική άδεια κυκλοφορίας. Τα φάρμακα που εγκρίνονται υπό όρους ή υπό εξαιρετικές περιστάσεις θα πρέπει καταρχήν να πληρούν τις απαιτήσεις για κανονική άδεια κυκλοφορίας, με εξαίρεση τις ειδικές παρεκκλίσεις ή προϋποθέσεις που περιγράφονται στη σχετική υπό όρους ή κατ' εξαίρεση άδεια κυκλοφορίας, και υπόκεινται σε ειδική επανεξέταση της εκπλήρωσης των επιβαλλόμενων ειδικών προϋποθέσεων ή υποχρεώσεων. Για τις περιπτώσεις αυτές, οι λόγοι άρνησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να ισχύουν κατ' αναλογία.

(34α) 'Οταν η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου είναι ελλιπής ή ανεπαρκώς τεκμηριωμένη για φάρμακο που εγκρίθηκε πριν από τις 30 Οκτωβρίου 2005, θα πρέπει να είναι δυνατή η ανάκληση της εθνικής άδειας κυκλοφορίας. Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται η δέουσα προσοχή ώστε να αποφεύγεται ο περιορισμός της πρόσβασης των ασθενών στα εν λόγω φάρμακα πριν από τη λήψη οποιασδήποτε απόφασης ανάκλησης. **[Τροπολογία 25]**

(35) Με εξαίρεση τα φάρμακα που υπόκεινται στην κεντρική διαδικασία χορήγησης άδειας που θεσπίστηκε με τον [αναθεωρημένο κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 726/2004], η άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου θα πρέπει να χορηγείται από αρμόδια αρχή σε ένα κράτος μέλος. Για να αποφεύγεται η περιττή διοικητική και οικονομική επιβάρυνση για τους αιτούντες και τις αρμόδιες αρχές, μια αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου θα πρέπει να υποβάλλεται μόνο μία φορά σε πλήρη και ενδελεχή αξιολόγηση. Ως εκ τούτου, κρίνεται σκόπιμο να καθοριστούν ειδικές διαδικασίες για την αμοιβαία αναγνώριση των εθνικών αδειών. Επιπλέον, θα πρέπει να είναι δυνατή η παράλληλη υποβολή της ίδιας αίτησης σε περισσότερα κράτη μέλη για τους σκοπούς κοινής αξιολόγησης υπό την καθοδήγηση ενός από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

(36) Επιπλέον, θα πρέπει να θεσπιστούν κανόνες βάσει των εν λόγω διαδικασιών για την επίλυση ενδεχόμενων διαφωνιών μεταξύ των αρμόδιων αρχών σε μια ομάδα συντονισμού των κρατών μελών για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για τα φάρμακα («ομάδα συντονισμού»), χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση. Σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ κρατών μελών ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα φαρμάκου, πρέπει να διενεργείται επιστημονική αξιολόγηση του θέματος σύμφωνα με ενωσιακό πρότυπο, για την έκδοση μιας ενιαίας απόφασης όσον αφορά τα σημεία της διαφωνίας, η οποία είναι δεσμευτική για τα οικεία κράτη μέλη. Η απόφαση αυτή πρέπει να λαμβάνεται με ταχεία διαδικασία που διασφαλίζει τη στενή συνεργασία μεταξύ της Επιτροπής και των κρατών μελών.

(37) Σε ορισμένες περιπτώσεις μείζονος διαφωνίας που δεν μπορεί να επιλυθεί, η υπόθεση θα πρέπει να παραπέμπεται και να υπόκειται σε επιστημονική γνωμοδότηση του Οργανισμού, η οποία στη συνέχεια υλοποιείται με απόφαση της Επιτροπής.

(38) Για την καλύτερη προστασία της δημόσιας υγείας και προς αποφυγή της άσκοπης επανάληψης εργασιών κατά την εξέταση αίτησης για άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου, τα κράτη μέλη πρέπει να καταρτίζουν συστηματικά εκθέσεις αξιολόγησης σχετικά με κάθε φάρμακο που εγκρίνουν, και να τις ανταλλάσσουν εφόσον αυτό ζητείται. Περαιτέρω, ένα κράτος μέλος πρέπει να μπορεί να αναστέλλει την εξέταση αίτησης για άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος με προοπτική να αναγνωρίσει την απόφαση στην οποία θα καταλήξει το δεύτερο αυτό κράτος μέλος.

([8]) Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ (ΕΕ L 158 της 27.5.2014, σ. 1).

(39) Με σκοπό την όσο το δυνατόν ευρύτερη πρόσβαση στα φάρμακα, ένα κράτος μέλος που ενδιαφέρεται να αποκτήσει πρόσβαση σε συγκεκριμένο φάρμακο το οποίο βρίσκεται σε διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας και της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης θα πρέπει να μπορεί να επιλέξει να συμμετάσχει στη διαδικασία αυτή.

(40) Προκειμένου να αυξηθεί η διαθεσιμότητα φαρμάκων, ιδίως σε μικρότερες αγορές, σε περιπτώσεις που ο αιτών δεν υποβάλλει αίτηση για άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης σε ένα συγκεκριμένο κράτος μέλος, το εν λόγω κράτος μέλος θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να εγκρίνει τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά για αιτιολογημένους λόγους δημόσιας υγείας.

(41) Στην περίπτωση γενόσημων φαρμάκων των οποίων το φάρμακο αναφοράς έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να μπορούν να επιλέγουν οποιαδήποτε από τις δύο διαδικασίες, υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Ομοίως, η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή η αποκεντρωμένη διαδικασία θα πρέπει να εξακολουθήσουν να είναι διαθέσιμες ως επιλογή για ορισμένα φάρμακα, ακόμη και αν αυτά αποτελούν θεραπευτική καινοτομία ή είναι επωφελή για την κοινωνία ή τους ασθενείς. Δεδομένου ότι τα γενόσημα φάρμακα αντιπροσωπεύουν σημαντικό μέρος της αγοράς φαρμάκων, η πρόσβασή τους στην αγορά της Ένωσης θα πρέπει να διευκολυνθεί με βάση την αποκτηθείσα πείρα και, ως εκ τούτου, οι διαδικασίες για τη συμμετοχή άλλων ενδιαφερόμενων κρατών μελών στην εν λόγω διαδικασία θα πρέπει να απλουστευθούν περαιτέρω.

(42) Η απλούστευση των διαδικασιών δεν θα πρέπει να επηρεάσει τα πρότυπα ή την ποιότητα της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμάκων, ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα και, ως εκ τούτου, η περίοδος επιστημονικής αξιολόγησης θα πρέπει να εξακολουθήσει να υφίσταται. Ωστόσο, προβλέπεται η μείωση της συνολικής περιόδου για τη διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας από 210 ημέρες σε 180 ημέρες.

(43) Τα κράτη μέλη θα πρέπει να εξασφαλίσουν επαρκή χρηματοδότηση των αρμόδιων αρχών για την εκτέλεση των καθηκόντων τους δυνάμει της παρούσας οδηγίας και του [αναθεωρημένο κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 726/2004]. Επιπλέον, τα κράτη μέλη θα πρέπει να διασφαλίσουν τη διάθεση επαρκών πόρων από τις αρμόδιες αρχές για τους σκοπούς της συνεισφοράς τους στο έργο του Οργανισμού, λαμβάνοντας υπόψη την αμοιβή βάσει του κόστους που λαμβάνουν από τον Οργανισμό.

(44) Όσον αφορά την πρόσβαση σε φάρμακα, προηγούμενες τροποποιήσεις της φαρμακευτικής νομοθεσίας της Ένωσης αντιμετώπισαν το ζήτημα αυτό προβλέποντας ταχεία αξιολόγηση των αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή επιτρέποντας τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους για φάρμακα για μη ικανοποιούμενες ιατρικές ανάγκες. Μολονότι τα μέτρα αυτά επιτάχυναν την αδειοδότηση καινοτόμων και ελπιδοφόρων θεραπειών ***σε ορισμένους τομείς***, ***υφίστανται ακόμη πολλές ανεπίλυτες προτεραιότητες στον τομέα της δημόσιας υγείας και*** τα εν λόγω φάρμακα δεν είναι πάντα προσιτά στους ασθενείς και η πρόσβαση των ασθενών της Ένωσης σε αυτά εξακολουθεί να ποικίλλει. Η πρόσβαση των ασθενών σε φάρμακα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας δεν είναι υποχρεωμένοι να διαθέτουν ένα φάρμακο στην αγορά σε όλα τα κράτη μέλη· μπορούν να αποφασίσουν να μη διαθέσουν ή να αποσύρουν τα φάρμακά τους από την αγορά ενός ή περισσότερων κρατών μελών***, συχνά για εμπορικούς λόγους***. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την κυκλοφορία στην αγορά και την πρόσβαση των ασθενών είναι οι εθνικές πολιτικές τιμολόγησης και επιστροφής δαπανών, το μέγεθος του πληθυσμού, η οργάνωση των συστημάτων υγείας και οι εθνικές διοικητικές διαδικασίες. ***Επιπροσθέτως, ένα περίπλοκο ρυθμιστικό περιβάλλον και η σχετική διοικητική επιβάρυνση μπορούν να αποτρέψουν τις ΜΜΕ, τα ερευνητικά ινστιτούτα και τα πανεπιστημιακά ιδρύματα που αναπτύσσουν πολλά υποσχόμενες καινοτόμες θεραπείες από την υποβολή αίτησης για άδεια κυκλοφορίας υπό όρους.*** **[Τροπολογία 26]**

(44α) Προκειμένου να αυξηθεί η διαθεσιμότητα των φαρμάκων και να αμβλυνθούν οι ανισότητες πρόσβασης εντός της Ένωσης, οι κάτοχοι αδείας κυκλοφορίας φαρμάκων θα πρέπει να υποβάλουν αίτηση για τιμολόγηση και επιστροφή δαπανών στα κράτη μέλη μετά από σχετική αίτηση. **[Τροπολογία 27]**

(45) Η αντιμετώπιση της άνισης πρόσβασης των ασθενών και της οικονομικής προσιτότητας των φαρμάκων έχει καταστεί βασική προτεραιότητα της φαρμακευτικής στρατηγικής για την Ευρώπη, όπως τονίζεται επίσης στα συμπεράσματα του Συμβουλίου ([9]) και σε ψήφισμα του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ([10]). Τα κράτη μέλη ζήτησαν την αναθεώρηση των μηχανισμών και των κινήτρων για την ανάπτυξη φαρμάκων προσαρμοσμένων στο επίπεδο των μη ικανοποιούμενων ιατρικών αναγκών, με παράλληλη διασφάλιση της βιωσιμότητας του συστήματος υγείας, της πρόσβασης των ασθενών και της διαθεσιμότητας οικονομικά προσιτών φαρμάκων σε όλα τα κράτη μέλη. ***Η παρακολούθηση και η αξιολόγηση της πρόσβασης σε φάρμακα σε επίπεδο Ένωσης είναι σημαντική για την κατανόηση των αποτελεσμάτων που επιτυγχάνονται μέσω της παροχής κινήτρων.*** **[Τροπολογία 28]**

([9]) Συμπεράσματα του Συμβουλίου για την ενίσχυση της ισορροπίας των φαρμακευτικών συστημάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης και των κρατών μελών της (ΕΕ C 269 της 23.7.2016, σ. 31). Συμπεράσματα του Συμβουλίου σχετικά με την πρόσβαση σε φάρμακα και ιατροτεχνολογικά προϊόντα για μια ισχυρότερη και ανθεκτική ΕΕ (2021/C 269 I/02).

([10]) Ψήφισμα του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 2ας Μαρτίου 2017 σχετικά με τις επιλογές της ΕΕ για τη βελτίωση της πρόσβασης σε φάρμακα [2016/2057(INI)], Ελλείψεις φαρμάκων [2020/2071(INI)].

(46) Η πρόσβαση περιλαμβάνει επίσης την οικονομική προσιτότητα. Στο πλαίσιο αυτό, η φαρμακευτική νομοθεσία της Ένωσης σέβεται την αρμοδιότητα των κρατών μελών όσον αφορά την τιμολόγηση και την επιστροφή δαπανών. Αποσκοπεί στο να επιτύχει, λειτουργώντας συμπληρωματικά, θετικό αντίκτυπο στην οικονομική προσιτότητα και τη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας, με μέτρα που στηρίζουν τον ανταγωνισμό από γενόσημα και βιοομοειδή φάρμακα. Ο ανταγωνισμός από γενόσημα και βιοομοειδή φάρμακα αναμένεται επίσης, με τη σειρά του, να αυξήσει την πρόσβαση των ασθενών σε φάρμακα.

(46α) Τα κράτη μέλη εφαρμόζουν διαφορετικές διαδικασίες και μέτρα όσον αφορά την τιμολόγηση φαρμάκων και την επιστροφή χρημάτων για την αγορά τους. Οι εν λόγω διαδικασίες και τα εν λόγω μέτρα επηρεάζουν σημαντικά την πρόσβαση στα φάρμακα, ιδίως όσον αφορά τον χρόνο που απαιτείται. Ομοίως, τα κράτη μέλη εφαρμόζουν ειδικές διαδικασίες και μέτρα που αφορούν την προώθηση του ανταγωνισμού από γενόσημα και βιοομοειδή φάρμακα. Λαμβάνοντας υπόψη την αρμοδιότητα των κρατών μελών και αναγνωρίζοντας τις διαφορές που παρατηρούνται όσον αφορά την πρόσβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα σε ολόκληρη την Ένωση, θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προτεραιότητα στην ανταλλαγή βέλτιστων πρακτικών μεταξύ των αρμόδιων εθνικών αρχών στον τομέα αυτό. Στο πλαίσιο αυτό, η Επιτροπή θα πρέπει να διαδραματίσει διακριτό ρόλο στη διευκόλυνση της ανταλλαγής βέλτιστων πρακτικών. **[Τροπολογία 29]**

(47) Για να διασφαλιστεί ο διάλογος μεταξύ όλων των παραγόντων του κύκλου ζωής των φαρμάκων, διεξάγονται συζητήσεις στη φαρμακευτική επιτροπή σχετικά με θέματα πολιτικής που σχετίζονται με την εφαρμογή των κανόνων για την παράταση της κανονιστικής προστασίας των δεδομένων ~~για τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά~~. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή μπορεί να καλεί τους φορείς που είναι αρμόδιοι για την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας, όπως αναφέρεται στον κανονισμό (ΕΕ) 2021/2282, ή τους εθνικούς φορείς που είναι αρμόδιοι για την τιμολόγηση και την επιστροφή δαπανών, όπως απαιτείται, να συμμετάσχουν στις εργασίες της Φαρμακευτικής Επιτροπής. **[Τροπολογία 30]**

(48) Ενώ οι αποφάσεις τιμολόγησης και επιστροφής δαπανών εμπίπτουν στην αρμοδιότητα των κρατών μελών, στο πλαίσιο της φαρμακευτικής στρατηγικής για την Ευρώπη ανακοινώθηκαν δράσεις για τη στήριξη της συνεργασίας των κρατών μελών με σκοπό τη βελτίωση της οικονομικής προσιτότητας**. *Μολονότι η τιμή που καταβάλλεται σε ένα ορισμένο κράτος μέλος αντανακλά την προτίμηση εθνικού συστήματος υγείας, ο μεγαλύτερος συντονισμός όσον αφορά την τιμολόγηση και την προμήθεια θα μπορούσε να συμβάλει σε πιο ισότιμη και έγκαιρη πρόσβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα, μεταξύ άλλων για τα κράτη μέλη με μικρότερη αγοραστική δύναμη. Η Επιτροπή μπορεί να στηρίξει πρωτοβουλίες όπως η πρωτοβουλία Beneluxa για τη φαρμακευτική πολιτική και η δήλωση της Βαλέτας***. Η Επιτροπή μετέτρεψε την ομάδα εθνικών αρμόδιων αρχών για την τιμολόγηση και την επιστροφή δαπανών και δημόσιων φορέων κάλυψης ιατροφαρμακευτικών δαπανών (NCAPR) από ad hoc φόρουμ σε διαρκή οικειοθελή συνεργασία με στόχο την ανταλλαγή πληροφοριών και βέλτιστων πρακτικών σχετικά με τις πολιτικές τιμολόγησης, πληρωμών και προμηθειών με σκοπό τη βελτίωση της οικονομικής προσιτότητας και της οικονομικής αποδοτικότητας των φαρμάκων και της βιωσιμότητας του συστήματος υγείας. Η Επιτροπή δεσμεύεται να εντείνει τη συνεργασία αυτή και να στηρίξει περαιτέρω την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των εθνικών αρχών, μεταξύ άλλων όσον αφορά τις δημόσιες συμβάσεις προμήθειας φαρμάκων, με πλήρη σεβασμό των αρμοδιοτήτων των κρατών μελών στον τομέα αυτό. ***Θα πρέπει να εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον βέλτιστο τρόπο εφαρμογής της κριτηρίου της «πλέον συμφέρουσας από οικονομική άποψη προσφοράς» στις δημόσιες συμβάσεις, που αποσκοπεί στη διασφάλιση της καλύτερης σχέσης ποιότητας/τιμής και μόνο της χαμηλότερης τιμής.*** Η Επιτροπή μπορεί επίσης να καλέσει τα μέλη της NCAPR να συμμετάσχουν στις εργασίες της φαρμακευτικής επιτροπής επί θεμάτων που ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στις πολιτικές τιμολόγησης ή επιστροφής δαπανών, όπως το κίνητρο για τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά. ***Στόχος των κοινών προμηθειών είναι να μην έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην πρόσβαση των χωρών που δεν λαμβάνουν μέρος στην προμήθεια σε φάρμακα.*** **[Τροπολογία 31]**

(49) Οι κοινές προμήθειες, είτε εντός μιας χώρας είτε μεταξύ χωρών, μπορούν να βελτιώσουν την πρόσβαση, την οικονομική προσιτότητα και την ασφάλεια του εφοδιασμού με φάρμακα, ιδίως για τις μικρότερες χώρες. Τα κράτη μέλη που ενδιαφέρονται για την κοινή προμήθεια φαρμάκων μπορούν να κάνουν χρήση της οδηγίας 2014/24/ΕΕ ([11]), η οποία καθορίζει τις διαδικασίες αγοράς για τους δημόσιους αγοραστές, της συμφωνίας κοινής προμήθειας ([12]) και του προτεινόμενου αναθεωρημένου δημοσιονομικού κανονισμού ([13]). Κατόπιν αιτήματος των κρατών μελών, η Επιτροπή μπορεί να στηρίξει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη διευκολύνοντας τον συντονισμό ώστε να καταστεί δυνατή η πρόσβαση των ασθενών στην Ένωση σε φάρμακα, καθώς και η ανταλλαγή πληροφοριών, ιδίως για φάρμακα για σπάνιες και χρόνιες

([11]) Οδηγία 2014/24/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 26ης Φεβρουαρίου 2014, σχετικά με τις διαδικασίες σύναψης δημοσίων συμβάσεων και την κατάργηση της οδηγίας 2004/18/ΕΚ (ΕΕ L 94 της 28.3.2014, σ. 65).

([12]) Κανονισμός (ΕΕ) 2022/2371 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Νοεμβρίου 2022, σχετικά με σοβαρές διασυνοριακές απειλές κατά της υγείας και την κατάργηση της απόφασης αριθ. 1082/2013/ΕΕ.

([13]) COM(2022)0223.

νόσους. ***Σε περίπτωση κοινής προμήθειας φαρμάκων ως ιατρικού αντιμέτρου σε περιπτώσεις σοβαρών διασυνοριακών απειλών κατά της υγείας, εφαρμόζεται ο κανονισμός (ΕΕ) 2022/2371 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου*** [14]**. [Τροπολογία 32]**

(50) Η διατύπωση ορισμού για την έννοια της «μη ικανοποιούμενης ιατρικής ανάγκης» βάσει κριτηρίων είναι απαραίτητη για την παροχή κινήτρων για την ανάπτυξη φαρμάκων σε θεραπευτικούς τομείς που επί του παρόντος δεν καλύπτονται επαρκώς. Για να διασφαλιστεί ότι η έννοια της μη ικανοποιούμενης ιατρικής ανάγκης αντικατοπτρίζει τις επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις και τις υφιστάμενες γνώσεις όσον αφορά τις ανεπαρκώς αντιμετωπιζόμενες ασθένειες ***και αποτρέπει την επέκταση της προστασίας των δεδομένων που δεν συνάδει με τον στόχο αυτό λόγω της ασαφής ερμηνείας της «μη καλυπτόμενης ιατρικής ανάγκης»***, η Επιτροπή θα πρέπει να προσδιορίσει ~~και να επικαιροποιήσει με εκτελεστικές πράξεις~~ τα κριτήρια για τις ικανοποιητικές μεθόδους διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας, της «εναπομένουσας υψηλής νοσηρότητας ή θνησιμότητας» και του «σχετικού πληθυσμού ασθενών» κατόπιν επιστημονικής αξιολόγησης από τον Οργανισμό. Ο Οργανισμός θα επιδιώκει τη συμβολή ευρέος φάσματος αρχών ή φορέων που δραστηριοποιούνται καθ' όλο τον κύκλο ζωής των φαρμάκων στο πλαίσιο της διαδικασίας διαβούλευσης που θεσπίστηκε δυνάμει του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] και θα λαμβάνει επίσης υπόψη επιστημονικές πρωτοβουλίες σε επίπεδο ΕΕ ή μεταξύ κρατών μελών που σχετίζονται με την ανάλυση των μη ικανοποιούμενων ιατρικών αναγκών, το φορτίο νόσου και τον καθορισμό προτεραιοτήτων για την έρευνα και την ανάπτυξη. ***Ο Οργανισμός θα πρέπει επίσης να επιδιώκει τη συμβολή άλλων σχετικών ενδιαφερόμενων μερών, συμπεριλαμβανομένων των σχετικών πληθυσμών ασθενών.*** Τα κριτήρια για τη «μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη» μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν από τα κράτη μέλη για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων θεραπευτικών τομέων ενδιαφέροντος ***αλλά δεν χρειάζεται να έχουν αυτόματα επιπτώσεις στις αποφάσεις των κρατών μελών σχετικά με την τιμολόγηση των φαρμάκων και την επιστροφή σχετικών δαπανών, οι οποίες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη παράγοντες, ιδίως την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας, εκτός από τον ορισμό που θεσπίζεται στην παρούσα οδηγία***. **[Τροπολογία 33]**

(50α) Η έννοια της «νοσηρότητας» στον ορισμό της «μη ικανοποιούμενης ιατρικής ανάγκης» θα πρέπει να περιλαμβάνει πληθώρα παραγόντων. Στην έννοια της «νοσηρότητας» θα πρέπει να περιλαμβάνονται πτυχές της ποιότητας ζωής των ασθενών, η υψηλή επιβάρυνση από νόσους και θεραπείες και η αδυναμία εκτέλεσης δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής. Συνεπώς, η αξιολόγηση της «μη ικανοποιούμενης ιατρικής ανάγκης» θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα σχετικά δεδομένα εμπειρίας των ασθενών. **[Τροπολογία 34]**

(51) Η συμπερίληψη νέων θεραπευτικών ενδείξεων σε εγκεκριμένα φάρμακα συμβάλλει στην πρόσβαση των ασθενών σε πρόσθετες θεραπείες και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να υποστηριχθεί μέσω κινήτρων.

(51α) Θα πρέπει να στηρίζεται η επαναστόχευση φαρμακευτικών προϊόντων που δεν είναι κατοχυρωμένα με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών, καθώς αυτό μπορεί να επεκτείνει την πρόσβαση με οικονομικώς προσιτό τρόπο, παρέχοντας σημαντικά οφέλη στους ασθενείς. **[Τροπολογία 35]**

(52) Όσον αφορά την αίτηση ~~αρχικής~~ άδειας κυκλοφορίας για φάρμακα που περιέχουν νέα δραστική ουσία, θα πρέπει να παρέχονται κίνητρα για την υποβολή κλινικών δοκιμών που περιλαμβάνουν ως δείκτη σύγκρισης υφιστάμενη τεκμηριωμένη θεραπεία, προκειμένου να προωθηθεί η παραγωγή συγκριτικών κλινικών στοιχείων που είναι συναφή και μπορούν, συνεπώς, να στηρίξουν μεταγενέστερες αξιολογήσεις των τεχνολογιών υγείας και αποφάσεις σχετικά με την τιμολόγηση και την επιστροφή δαπανών από τα κράτη μέλη. ***Οι εθνικές αρμόδιες αρχές και ο Οργανισμός θα πρέπει να προωθούν, όπου είναι δυνατόν, τη χρήση συγκριτικών μελετών που συγκρίνουν τη νέα δραστική ουσία με την υφιστάμενη θεραπεία κατά την παροχή κανονιστικών συμβουλών πριν από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων.*** **[Τροπολογία 36]**

(53) Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει***, στο πλαίσιο των αρμοδιοτήτων του,*** να εξασφαλίζει τον κατάλληλο και συνεχή εφοδιασμό με το φάρμακο καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του~~, ανεξάρτητα από το αν το εν λόγω φάρμακο καλύπτεται από κίνητρο εφοδιασμού ή όχι~~. **[Τροπολογία 37]**

(54) Οι πολύ μικρές, μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις («ΜΜΕ»), οι μη κερδοσκοπικές οντότητες ή οι οντότητες με περιορισμένη πείρα στο ενωσιακό σύστημα θα πρέπει να δικαιούνται πρόσθετο χρόνο για ***να υποβάλουν αίτηση τιμολόγησης και επιστροφής δαπανών για την αγορά*** ~~την κυκλοφορία~~ ενός φαρμάκου στα κράτη μέλη στα οποία η άδεια κυκλοφορίας ισχύει ~~για τους σκοπούς της λήψης πρόσθετης κανονιστικής προστασίας των δεδομένων~~ ***και όταν ένα κράτος μέλος την έχει ζητήσει***. **[Τροπολογία 38]**

(55) ~~Κατά την εφαρμογή των διατάξεων σχετικά με τα κίνητρα θέσης σε κυκλοφορία στην αγορά,~~ Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας και τα κράτη μέλη θα πρέπει να καταβάλλουν κάθε δυνατή προσπάθεια για την επίτευξη αμοιβαία αποδεκτού εφοδιασμού με φάρμακα ανάλογα με τις ανάγκες του οικείου κράτους μέλους, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση και χωρίς να εμποδίζεται το άλλο μέρος να απολαύει των δικαιωμάτων που του παρέχει η παρούσα οδηγία. **[Τροπολογία 39]**

---

[14] ***Κανονισμός (ΕΕ) 2022/2371 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Νοεμβρίου 2022, σχετικά με σοβαρές διασυνοριακές απειλές κατά της υγείας και την κατάργηση της απόφασης αριθ. 1082/2013/ΕΕ (ΕΕ L 314 της 6.12.2022, σ. 26).***

~~(56) Τα κράτη μέλη έχουν τη δυνατότητα να άρουν την προϋπόθεση της θέσης σε κυκλοφορία στην επικράτειά τους για τους σκοπούς της παράτασης της προστασίας δεδομένων για τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά. Αυτό μπορεί να γίνεται μέσω δήλωσης μη διατύπωσης αντιρρήσεων για την παράταση της περιόδου κανονιστικής προστασίας των δεδομένων. Αυτό αναμένεται να συμβεί ιδίως σε περιπτώσεις στις οποίες η θέση σε κυκλοφορία σε ένα συγκεκριμένο κράτος μέλος είναι ουσιαστικά αδύνατη ή επειδή υπάρχουν ειδικοί λόγοι για τους οποίους ένα κράτος μέλος επιθυμεί την αναβολή της.~~ **[Τροπολογία 40]**

(57) Η ~~έκδοση εγγράφων από τα~~ ***αίτηση τιμολόγησης και επιστροφής δαπανών στα*** κράτη μέλη ~~όσον αφορά την παράταση της προστασίας των δεδομένων για τον σκοπό της προμήθειας φαρμάκων σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία ισχύει άδεια κυκλοφορίας, και ιδίως η απαλλαγή από τις προϋποθέσεις για την εν λόγω παράταση,~~ δεν επηρεάζει ποτέ τις αρμοδιότητες των κρατών μελών όσον αφορά την προμήθεια, τον καθορισμό των τιμών των φαρμάκων ή την κάλυψη του κόστους τους στο πλαίσιο των εθνικών συστημάτων ασφάλισης υγείας. ~~Τα κράτη μέλη δεν παραιτούνται από τη δυνατότητα να ζητήσουν την αποδέσμευση ή την προμήθεια του σχετικού προϊόντος ανά πάσα στιγμή πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την παράταση της περιόδου προστασίας των δεδομένων.~~ **[Τροπολογία 41]**

(58) Ένας εναλλακτικός τρόπος απόδειξης της προμήθειας αφορά τη συμπερίληψη φαρμάκων σε θετικό κατάλογο φαρμάκων που καλύπτονται από το εθνικό σύστημα ασφάλισης υγείας σύμφωνα με την οδηγία 89/105/ΕΟΚ ***του Συμβουλίου*** ([15]). Οι σχετικές διαπραγματεύσεις μεταξύ των επιχειρήσεων και του κράτους μέλους θα πρέπει να διεξάγονται καλή τη πίστει ***και όλοι οι συμμετέχοντες θα πρέπει να τηρούν τις προθεσμίες που ορίζονται στην οδηγία 89/105/ΕΟΚ***. **[Τροπολογία 42]**

(58α) Η διασυνοριακή υγειονομική περίθαλψη είναι ένας σημαντικός τρόπος χάρη στον οποίο οι ασθενείς μπορούν να έχουν πρόσβαση σε φάρμακα στα οποία ενδέχεται να μην έχουν πρόσβαση με άλλο τρόπο. Για τη στήριξη της πρόσβασης σε φάρμακα, ιδίως στην περίπτωση μικρών πληθυσμών ασθενών, όπως εκείνων που πάσχουν από παιδικές ή σπάνιες νόσους, οι οποίοι συχνά βρίσκονται σε μειονεκτική θέση όσον αφορά την πρόσβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα, ή όταν η χορήγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος απαιτεί ειδικές ικανότητες ή υποδομές, θα πρέπει να υποστηριχθεί η πλήρης εφαρμογή της οδηγίας 2011/24/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([16])***. Από αυτή την άποψη, είναι σημαντικό να εξεταστούν όλες οι εναλλακτικές για τη διάθεση φαρμάκων στους ασθενείς. Επομένως, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα πρέπει να χρησιμοποιούν το δίκτυο αρμόδιων αρχών για την τιμολόγηση και την επιστροφή των δαπανών για την ανταλλαγή βέλτιστων πρακτικών όσον αφορά την εφαρμογή συμφωνιών και διαπραγματεύσεων διασυνοριακής πρόσβασης.*** **[Τροπολογία 43]**

~~(59) Ένα κράτος μέλος που θεωρεί ότι δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις εφοδιασμού για την επικράτειά του θα πρέπει να υποβάλει αιτιολογημένη δήλωση μη συμμόρφωσης, το αργότερο στο πλαίσιο της διαδικασίας της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση, σχετικά με την τροποποίηση που συνδέεται με την παροχή του σχετικού κινήτρου.~~ **[Τροπολογία 44]**

(60) Η Επιτροπή και τα κράτη μέλη παρακολουθούν συνεχώς όλα τα δεδομένα και τα διδάγματα από την εφαρμογή του συστήματος κινήτρων, προκειμένου να βελτιώσουν, μεταξύ άλλων μέσω εκτελεστικών πράξεων, τον τρόπο εφαρμογής των εν λόγω διατάξεων. Η Επιτροπή καταρτίζει σχετικό κατάλογο εθνικών σημείων επαφής.

(61) Όταν έχει χορηγηθεί υποχρεωτική άδεια από αρμόδια αρχή στην Ένωση για την αντιμετώπιση κατάστασης έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας ***υπό τους όρους που προβλέπει το δίκαιο της Ένωσης και σύμφωνα με διεθνείς συμφωνίες***, η κανονιστική προστασία των δεδομένων μπορεί, εάν εξακολουθεί να ισχύει, να εμποδίζει την αποτελεσματική χρήση της υποχρεωτικής άδειας, καθώς εμποδίζει την έγκριση γενόσημων φαρμάκων και, ως εκ τούτου, την πρόσβαση σε φάρμακα απαραίτητα για την αντιμετώπιση της κρίσης. Για τον λόγο αυτόν, η προστασία των δεδομένων και η εμπορική προστασία θα πρέπει να αναστέλλονται ~~όταν εκδίδεται υποχρεωτική άδεια για την αντιμετώπιση κατάστασης έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας~~. Η εν λόγω αναστολή της κανονιστικής προστασίας των δεδομένων θα πρέπει να επιτρέπεται μόνο σε σχέση με τη χορηγούμενη υποχρεωτική άδεια και τον δικαιούχο της. Η αναστολή συμμορφώνεται με τον στόχο, την εδαφική έκταση, τη διάρκεια και το αντικείμενο της χορηγούμενης υποχρεωτικής άδειας. **[Τροπολογία 45]**

(62) Η αναστολή της κανονιστικής προστασίας των δεδομένων θα πρέπει να χορηγείται μόνο για τη διάρκεια ισχύος της υποχρεωτικής άδειας ***και μόνο στα κράτη μέλη στα οποία έχει χορηγηθεί η εν λόγω άδεια***. Η «αναστολή» της προστασίας των δεδομένων και της ~~εμπορικής προστασίας σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας~~ ***αγοράς σύμφωνα με υποχρεωτική άδεια εκμετάλλευσης που χορηγείται από αρμόδια αρχή στην Ένωση υπό τους όρους που καθορίζονται στο δίκαιο της Ένωσης και σε συμμόρφωση με διεθνείς συμφωνίες*** συνεπάγεται ότι η προστασία των δεδομένων και η εμπορική προστασία δεν παράγει αποτελέσματα σε σχέση με τον συγκεκριμένο κάτοχο της υποχρεωτικής άδειας κατά τη διάρκεια ισχύος της εν λόγω υποχρεωτικής άδειας. Όταν λήξει η

([15]) ***Οδηγία 89/105/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 21ης Δεκεμβρίου 1988, σχετικά με τη διαφάνεια των μέτρων που ρυθμίζουν τον καθορισμό των τιμών των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και την κάλυψη του κόστους των στα πλαίσια των εθνικών ασφαλιστικών συστημάτων υγείας (ΕΕ L 40 της 11.2.1989, σ. 8).***

([16]) ***Οδηγία 2011/24/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 9ης Μαρτίου 2011, περί εφαρμογής των δικαιωμάτων των ασθενών στο πλαίσιο της διασυνοριακής υγειονομικής περίθαλψης (ΕΕ L 88 της 4.4.2011, σ. 45).***

υποχρεωτική άδεια εκμετάλλευσης, η προστασία των δεδομένων και η εμπορική προστασία συνεχίζουν να ισχύουν. Η αναστολή δεν θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την παράταση της αρχικής διάρκειας. **[Τροπολογία 46]**

(63) Επί του παρόντος, οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας γενόσημων, βιοομοειδών, υβριδικών και βιοϋβριδικών φαρμάκων έχουν τη δυνατότητα να διεξάγουν μελέτες, δοκιμές και να εκπληρώνουν τις επακόλουθες πρακτικές απαιτήσεις που απαιτούνται για την απόκτηση κανονιστικών εγκρίσεων για τα εν λόγω φάρμακα κατά τη διάρκεια της προστασίας του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας (ΣΠΠ) του φαρμάκου αναφοράς, χωρίς αυτό να θεωρείται παραβίαση διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή ΣΠΠ. Ωστόσο, η εφαρμογή της εν λόγω περιορισμένης εξαίρεσης είναι κατακερματισμένη στην Ένωση και θεωρείται αναγκαίο, προκειμένου να διευκολυνθεί η είσοδος στην αγορά γενόσημων, βιοομοειδών, υβριδικών και βιοϋβριδικών φαρμάκων που βασίζονται σε φάρμακο αναφοράς, να αποσαφηνιστεί το πεδίο εφαρμογής της, προκειμένου να διασφαλιστεί εναρμονισμένη εφαρμογή σε όλα τα κράτη μέλη, τόσο όσον αφορά τους δικαιούχους όσο και όσον αφορά τις καλυπτόμενες δραστηριότητες. Η εξαίρεση πρέπει να περιορίζεται στη διεξαγωγή μελετών και δοκιμών και άλλων δραστηριοτήτων που απαιτούνται για τη διαδικασία κανονιστικής έγκρισης, την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας και τα αιτήματα τιμολόγησης και επιστροφής δαπανών, έστω κι αν αυτό απαιτεί σημαντικές ποσότητες δοκιμαστικής παραγωγής προκειμένου να αποδειχθεί η αξιόπιστη παρασκευή. Κατά τη διάρκεια της προστασίας του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή του ΣΠΠ του φαρμάκου αναφοράς, δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί εμπορική χρήση των τελικών φαρμάκων που προκύπτουν για τους σκοπούς της διαδικασίας κανονιστικής έγκρισης.

(64) Μεταξύ άλλων, θα ~~καταστεί εφικτή η εκπόνηση μελετών~~ ***επιτραπεί η λήψη όλων των αναγκαίων μέτρων για την υποστήριξη της έγκαιρης πρόσβασης σε γενόσημα φάρμακα προκειμένου να πραγματοποιηθούν μελέτες*** για την υποστήριξη της τιμολόγησης και της επιστροφής δαπανών, καθώς και η παρασκευή ή η αγορά δραστικών ουσιών που προστατεύονται με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με σκοπό την επιδίωξη απόκτησης αδειών κυκλοφορίας κατά την εν λόγω περίοδο, συμβάλλοντας στην ~~είσοδο~~ ***έγκαιρη διάθεση φαρμάκων*** στην αγορά***, ιδίως*** γενόσημων και βιοομοειδών φαρμάκων την πρώτη ημέρα απώλειας της προστασίας του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή του ΣΠΠ. **[Τροπολογία 47]**

(65) ***Η έγκαιρη διαθεσιμότητα γενόσημων και βιοομοειδών φαρμάκων επισημάνθηκε ως προτεραιότητες στα συμπεράσματα του Συμβουλίου σχετικά με την ενίσχυση της ισορροπίας στα φαρμακευτικά συστήματα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και των κρατών μελών της*** [17]***, στα συμπεράσματα του Συμβουλίου υ σχετικά με την πρόσβαση σε φάρμακα και ιατροτεχνολογικά προϊόντα για μια ισχυρότερη και ανθεκτική ΕΕ*** [18] ***και στο ψήφισμα του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 2ας Μαρτίου 2017 σχετικά με τις επιλογές της ΕΕ για τη βελτίωση της πρόσβασης στα φάρμακα*** [19]**.** Οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να απορρίπτουν την επικύρωση αίτησης για άδεια κυκλοφορίας που παραπέμπει στα δεδομένα φαρμάκου αναφοράς μόνο για τους λόγους που ορίζονται στην παρούσα οδηγία. Το ίδιο ισχύει για κάθε απόφαση χορήγησης, τροποποίησης, αναστολής, περιορισμού ή ανάκλησης της άδειας κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές δεν μπορούν να θεμελιώνουν την απόφασή τους σε άλλους λόγους. Ειδικότερα, οι αποφάσεις αυτές δεν μπορούν να θεμελιώνονται στο καθεστώς διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή ΣΠΠ του φαρμάκου αναφοράς. ***Συνεπώς κρίνεται σκόπιμο να απαγορευθεί ρητά η πρακτική αυτή.*** **[Τροπολογία 48]**

(65α) Η προσέγγιση «Μία υγεία» είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής, μιας από τις σημαντικότερες υφιστάμενες απειλές για την υγεία. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, κάθε χρόνο χάνουν τη ζωή τους περισσότερα από 35 000 άτομα στην ΕΕ/στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο και περισσότερα από 1,2 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως ως άμεση συνέπεια λοίμωξης που οφείλεται σε βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά [20]***. Απαιτούνται υψηλά επίπεδα συνεργασίας μεταξύ των τομέων και παγκοσμίως. Η παρούσα οδηγία θεσπίζει συντονισμένη δράση προκειμένου να διασφαλίσει την πρόληψη και την ελαχιστοποίηση των περιβαλλοντικών κινδύνων σε ολόκληρη την αλυσίδα εφοδιασμού, τη χρήση και την απόρριψη, την ευαισθητοποίηση των ασθενών, των καταναλωτών και των επαγγελματικών στον τομέα της υγείας και τη συνετή και υπεύθυνη χρήση των αντιμικροβιακών.*** **[Τροπολογία 49]**

(66) Προκειμένου να αντιμετωπιστεί η πρόκληση της μικροβιακής αντοχής, οι αντιμικροβιακές ουσίες θα πρέπει να συσκευάζονται σε ποσότητες κατάλληλες για τον κύκλο θεραπείας που αφορά το εκάστοτε προϊόν***, συμπεριλαμβανομένης, όπου είναι δυνατόν, της χορήγησης ανά μονάδα,*** και οι εθνικοί κανόνες για τα συνταγογραφούμενα αντιμικροβιακά διασφαλίζουν ότι αυτά χορηγούνται με τρόπο που αντιστοιχεί στις ποσότητες που περιγράφονται στη συνταγή. ***Η χορήγηση του ακριβούς αριθμού απαιτούμενων μονάδων θα συνέβαλε στην αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής και των περιβαλλοντικών επιπτώσεων.*** **[Τροπολογία 50]**

([17]) ***ΕΕ C 269 της 23.7.2016, σ. 31.***
([18]) ***ΕΕ C 269 I της 7.7.2021, σ. 3.***
([19]) ***ΕΕ C 263 της 25.7.2018, σ. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., κ.ά. «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis» (Παγκόσμια επιβάρυνση της βακτηριακής μικροβιακής αντοχής το 2019: μια συστηματική ανάλυση), Lancet, τόμος 399, αριθ. 10325, σ. 629.***

(67) Η παροχή πληροφοριών στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και στους ασθενείς σχετικά με την κατάλληλη χρήση, την αποθήκευση και την απόρριψη αντιμικροβιακών ουσιών αποτελεί κοινή ευθύνη των κατόχων αδειών κυκλοφορίας και των κρατών μελών~~, οι οποίοι/τα οποία~~. ***Τα κράτη μέλη*** θα πρέπει να εξασφαλίζουν κατάλληλο σύστημα συλλογής ***και απόρριψης*** για όλα τα φάρμακα. **[Τροπολογία 51]**

(67α) Οι φαρμακοποιοί και άλλοι επαγγελματίες του τομέα υγείας θα πρέπει να διαδραματίσουν ρόλο στη διαχείριση των αντιμικροβιακών, συμπεριλαμβανομένης της παροχής συμβουλών σχετικά, αφενός, με τη συνετή χρήση των αντιβιοτικών και άλλων αντιμικροβιακών και, αφετέρου, με την ορθή απόρριψή τους. **[Τροπολογία 52]**

(68) Ενώ η παρούσα οδηγία περιορίζει τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών με την υπαγωγή ~~ορισμένων κατηγοριών~~ ***των αντιβιοτικών και των*** αντιμικροβιακών ουσιών ***με προσδιορισθέντα κίνδυνο μικροβιακής αντοχής*** υπό καθεστώς συνταγογράφησης, λόγω της αυξανόμενης μικροβιακής αντοχής στην Ένωση, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο λήψης περαιτέρω ***αριθμού*** μέτρων, ~~για παράδειγμα με την επέκταση~~ ***συμπεριλαμβανομένης της επέκτασης*** του καθεστώτος συνταγογράφησης των αντιμικροβιακών ουσιών ~~ή την υποχρεωτική~~***, του περιορισμού της χρήσης ορισμένων αντιμικροβιακών σε νοσοκομεία, της υποχρεωτικής κατάρτισης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις της χρήσης φαρμάκων και της εποπτείας όσον αφορά τη*** χρήση ***αντιμικροβιακών ή της υποχρεωτικής χρήσης*** διαγνωστικών εξετάσεων πριν από τη συνταγογράφηση. ***Τα κράτη μέλη θα πρέπει επίσης να διασφαλίζουν ότι λαμβάνονται μέτρα για την προστασία της συνταγογράφησης αντιβιοτικών από την επίδραση οποιασδήποτε μορφής οικονομικού κινήτρου που προσφέρεται άμεσα ή έμμεσα σε πρόσωπα που συνταγογραφούν φάρμακα, λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων που συνδέονται με τη μικροβιακή αντοχή, και για την αποφυγή κινδύνων για το περιβάλλον, σύμφωνα με τη στρατηγική προσέγγιση της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα φαρμακευτικά προϊόντα στο περιβάλλον. Επιπροσθέτως, η συνδυασμένη χρήση πολλών αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών μπορεί να ενέχει ιδιαίτερο κίνδυνο όσον αφορά την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Η εν λόγω συνδυασμένη χρήση θα πρέπει ως εκ τούτου να χορηγείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις, εφόσον η σχέση οφέλους-κινδύνου του συνδυασμού είναι ευνοϊκή.*** Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα πρέπει ***να προωθούν τη διαθεσιμότητα των δοκιμασιών ταχείας διάγνωσης στα κράτη μέλη και*** να εξετάσουν το ενδεχόμενο λήψης τέτοιων περαιτέρω μέτρων ανάλογα με το επίπεδο μικροβιακής αντοχής στην επικράτειά τους και τις ανάγκες των ασθενών. **[Τροπολογία 53]**

(69) Η ρύπανση των υδάτων και των εδαφών με φαρμακευτικά κατάλοιπα αποτελεί αναδυόμενο περιβαλλοντικό πρόβλημα και υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η παρουσία των εν λόγω ουσιών στο περιβάλλον από την παρασκευή, τη χρήση και την απόρριψή τους συνιστά κίνδυνο για το περιβάλλον και τη δημόσια υγεία. Η αξιολόγηση της νομοθεσίας κατέδειξε ότι απαιτείται ενίσχυση των υφιστάμενων μέτρων για τη μείωση των επιπτώσεων του κύκλου ζωής των φαρμάκων στο περιβάλλον και τη δημόσια υγεία. Τα μέτρα ~~του παρόντος κανονισμού~~ ***της παρούσας οδηγίας*** συμπληρώνουν την κύρια περιβαλλοντική νομοθεσία, ιδίως δε την οδηγία για τα ύδατα (2000/60/ΕΚ ([21])), την οδηγία για τα πρότυπα ποιότητας περιβάλλοντος (2008/105/ΕΚ ([22])), την οδηγία για τα υπόγεια ύδατα (2006/118/ΕC ([23])), την οδηγία για την επεξεργασία των αστικών λυμάτων (91/271/ΕΟΚ ([24])), την οδηγία για το πόσιμο νερό (2020/2184 ([25])) ~~και~~, την οδηγία για τις βιομηχανικές εκπομπές (2010/75/ΕΕ ([26])) ***και την οδηγία πλαίσιο για τα απόβλητα (2008/98/ΕΚ*** ([27])). **[Τροπολογία 54]**

(69α) Οι εκπομπές των δραστικών ουσιών κατά την παρασκευή των φαρμάκων μπορούν να αποτελέσουν απειλή για το περιβάλλον και τη δημόσια υγεία. Επομένως οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής των φαρμάκων, ξεκινώντας από την παρασκευή και φτάνοντας έως στη χρήση και την απόρριψή τους. **[Τροπολογία 55]**

(69β) Μοναδιαία συσκευασία φαρμάκων, ιδίως σε νοσοκομειακά φαρμακεία, όπου τα εν λόγω προϊόντα συσκευάζονται και διανέμονται χύδην, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση των χρησιμοποιούμενων υλικών συσκευασίας και, συνεπώς, να συμβάλει στο περιβαλλοντικό αποτύπωμα των φαρμάκων,

([21]) Οδηγία 2000/60/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Οκτωβρίου 2000, για τη θέσπιση πλαισίου κοινοτικής δράσης στον τομέα της πολιτικής των υδάτων (ΕΕ L 327 της 22.12.2000, σ. 1).

([22]) Οδηγία 2008/105/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Δεκεμβρίου 2008, σχετικά με πρότυπα ποιότητας περιβάλλοντος στον τομέα της πολιτικής των υδάτων καθώς και σχετικά με την τροποποίηση και τη συνακόλουθη κατάργηση των οδηγιών του Συμβουλίου 82/176/ΕΟΚ, 83/513/ΕΟΚ, 84/156/ΕΟΚ, 84/491/ΕΟΚ και 86/280/ΕΟΚ και την τροποποίηση της οδηγίας 2000/60/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 348 της 24.12.2008, σ. 84).

([23]) Οδηγία 2006/118/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, σχετικά με την προστασία των υπόγειων υδάτων από τη ρύπανση και την υποβάθμιση (ΕΕ L 372 της 27.12.2006, σ. 19).

([24]) Οδηγία 91/271/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 21ης Μαΐου 1991, για την επεξεργασία των αστικών λυμάτων (ΕΕ L 135 της 30.5.1991, σ. 40).

([25]) Οδηγία (ΕΕ) 2020/2184 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Δεκεμβρίου 2020, σχετικά με την ποιότητα του νερού ανθρώπινης κατανάλωσης (αναδιατύπωση) (ΕΕ L 435 της 23.12.2020, σ. 1).

([26]) Οδηγία 2010/75/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 24ης Νοεμβρίου 2010, περί βιομηχανικών εκπομπών (ολοκληρωμένη πρόληψη και έλεγχος της ρύπανσης) (αναδιατύπωση) (ΕΕ L 334 της 17.12.2010, σ. 17).

([27]) ***Οδηγία 2008/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 19ης Νοεμβρίου 2008, για τα απόβλητα και την κατάργηση ορισμένων οδηγιών (ΕΕ L 312 της 22.11.2008, σ. 3).***

συμπεριλαμβανομένων των απορριμμάτων τους. Μπορεί επίσης να συμβάλει στον μετριασμό των ελλείψεων φαρμάκων και της μικροβιακής αντοχής. Η χρήση ενιαίας μονάδας δοσολογίας που περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες, σε περιβάλλον νοσοκομείου, θα μπορούσε επίσης να περιορίσει τον κίνδυνο λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής και έτσι να ενισχυθεί η προστασία των ασθενών. Τα κράτη μέλη θα πρέπει να προωθούν τη χρήση μονών δόσεων φαρμάκων, προσυσκευασμένων σε συσκευασία blister, σε νοσοκομεία και, σταδιακά, σε φαρμακεία, όταν είναι αναγκαίο. **[Τροπολογία 56]**

(69γ) Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων σε φάρμακα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση, συμπεριλαμβανομένων των αντιμικροβιακών, έχει αυξήσει τη συγκέντρωσή τους σε πολλές περιβαλλοντικές δεξαμενές, όπως τα εδάφη, τα ιζήματα και τα υδατικά συστήματα κατά τα τελευταία 20 έτη, και η συγκέντρωσή τους στο περιβάλλον μπορεί να συνεχίσει να αυξάνεται λόγω της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού. Η απόρριψη φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον μπορεί όχι μόνο να βλάψει τα οικοσυστήματα και την άγρια πανίδα αλλά και να υπονομεύσει την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων. Η χημική και μεταβολική σταθερότητα ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων συνεπάγεται ότι έως και το 90 % των δραστικών ουσιών τους ελευθερώνονται στο περιβάλλον στην αρχική τους μορφή μετά τη χρήση τους. **[Τροπολογία 57]**

(70) Οι αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για φάρμακα στην Ένωση θα πρέπει να περιλαμβάνουν εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA) και μέτρα μετριασμού του κινδύνου. Εάν ο αιτών δεν υποβάλει πλήρη ή επαρκώς τεκμηριωμένη εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου ή δεν προτείνει μέτρα μετριασμού του κινδύνου για την επαρκή αντιμετώπιση των κινδύνων που εντοπίστηκαν στην εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου, η αίτηση άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να απορρίπτεται. Η ERA θα πρέπει να επικαιροποιείται όταν καθίστανται διαθέσιμα νέα δεδομένα ή γνώσεις για τους σχετικούς κινδύνους.

(70α) Σε εξαιρετικές περιπτώσεις που η ERA είναι ελλιπής λόγω ανεπαρκών στοιχείων και το γεγονός αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί και να τεκμηριωθεί δεόντως από τον κάτοχο αδείας κυκλοφορίας, θα πρέπει να είναι δυνατόν να διατεθεί το φάρμακο στην αγορά προς όφελος της δημόσιας υγείας και με ορισμένους μετεγκριτικούς όρους και υποχρεώσεις. Εάν ένα φάρμακο έχει εγκριθεί και η ERA είναι ελλιπής λόγω ανεπαρκών στοιχείων, ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλει την ολοκληρωμένη ERA εντός της προθεσμίας που θα έχει συμφωνηθεί με τις αρχές και να εκπληρώσει τυχόν άλλες μετεγκριτικές υποχρεώσεις. **[Τροπολογία 58]**

(71) Οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις διαδικασίες εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου άλλων νομικών πλαισίων της ΕΕ που ενδέχεται να ισχύουν για χημικά προϊόντα που εξαρτώνται από τη χρήση τους. Πέραν του παρόντος κανονισμού, υπάρχουν τέσσερα άλλα βασικά πλαίσια: i) βιομηχανικά χημικά προϊόντα [REACH, κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1907/2006]· ii) βιοκτόνα [κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 528/2012]· iii) φυτοφάρμακα [κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1107/2009]· και iv) κτηνιατρικά φάρμακα [κανονισμός (ΕΕ) 2019/6]. Στο πλαίσιο της Πράσινης Συμφωνίας, η Επιτροπή πρότεινε μια προσέγγιση «μία ουσία, μία αξιολόγηση» για τις χημικές ουσίες ([28]), προκειμένου να αυξηθεί η αποδοτικότητα του συστήματος καταχώρισης και να μειωθεί το κόστος και οι περιττές δοκιμές σε ζώα. ***Η ERA καλύπτει τους κινδύνους που συνδέονται με την παραγωγή. Η συμμόρφωση με τη σχετική ενωσιακή και εθνική νομοθεσία από την άποψη της περιβαλλοντικής προστασίας στο στάδιο της παρασκευής θα πρέπει γενικά να θεωρείται ως σχετικό μέτρο μετριασμού του κινδύνου με όρους παραγωγής. Αυτό θα πρέπει να ισχύει επίσης για την παραγωγή σε τρίτες χώρες όπου το επίπεδο περιβαλλοντικής προστασίας είναι ισοδύναμο με αυτό της Ένωσης. Τα φιλικότερα προς το περιβάλλον φαρμακευτικά προϊόντα θα συνέβαλλαν θετικά στην ανθρώπινη υγεία.*** **[Τροπολογία 59]**

(72) Οι εκπομπές και οι απορρίψεις αντιμικροβιακών ουσιών στο περιβάλλον από εγκαταστάσεις παρασκευής μπορεί να οδηγήσουν σε μικροβιακή αντοχή (ΜΑ), η οποία αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα ανεξάρτητα από τον τόπο όπου λαμβάνουν χώρα οι εκπομπές και οι απορρίψεις. Ως εκ τούτου, το πεδίο εφαρμογής της ERA θα πρέπει να επεκταθεί ώστε να καλύπτει τον κίνδυνο επιλογής ΜΑ καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής των αντιμικροβιακών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της παρασκευής. ***Κατά την ημερομηνία έκδοσης της παρούσας οδηγίας, για τους σκοπούς της ERA, δεν υπάρχει επιστημονικά συμφωνημένη μέθοδος μέτρησης της μικροβιακής αντοχής πέραν της αντοχής στα αντιβιοτικά. Επομένως, κατόπιν διαβούλευσης με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΜΑ), το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Περιβάλλοντος (ΕΟΠ), η Επιτροπή θα πρέπει να εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον τρόπο διεξαγωγής των ERA για την επιλογή μικροβιακής αντοχής μικροβίων πλην των βακτηρίων.*** **[Τροπολογία 60]**

(73) Η πρόταση περιλαμβάνει επίσης διατάξεις για μια προσέγγιση βάσει κινδύνου όσον αφορά τις υποχρεώσεις ERA των κατόχων αδειών κυκλοφορίας πριν από τον Οκτώβριο του 2005 και τη δημιουργία ενός συστήματος μονογραφιών ERA για τις δραστικές ουσίες. Το εν λόγω σύστημα μονογραφιών ERA θα πρέπει να είναι διαθέσιμο στους αιτούντες προς χρήση κατά τη διενέργεια ERA για νέα αίτηση.

([28]) Ανακοίνωση της Επιτροπής προς το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο, το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο, το Συμβούλιο, την Ευρωπαϊκή Οικονομική και Κοινωνική Επιτροπή και την Επιτροπή των Περιφερειών, με τίτλο «Η Ευρωπαϊκή Πράσινη Συμφωνία», Βρυξέλλες (2019) [COM(2019)0640].

(74) Για τα φάρμακα που εγκρίθηκαν πριν από τον Οκτώβριο του 2005, χωρίς ERA, θα πρέπει να θεσπιστούν ειδικές διατάξεις για τη θέσπιση προγράμματος ιεράρχησης βάσει κινδύνου για την υποβολή ή την επικαιροποίηση της ERA από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας.

(74α) Σύμφωνα με τη Σύμβαση του Aarhus για την πρόσβαση σε πληροφορίες, τη συμμετοχή του κοινού στη λήψη αποφάσεων και την πρόσβαση στη δικαιοσύνη για περιβαλλοντικά θέματα [29]***, το κοινό έχει δικαίωμα να λαμβάνει πληροφορίες για περιβαλλοντικά θέματα, μεταξύ άλλων σχετικά με την ERA ενός φαρμακευτικού προϊόντος.*** **[Τροπολογία 61]**

(75) Η Κύπρος, η Ιρλανδία, η Μάλτα και η Βόρεια Ιρλανδία βασίζονταν ανέκαθεν στην προμήθεια φαρμάκων από ή μέσω περιοχών του Ηνωμένου Βασιλείου εκτός της Βόρειας Ιρλανδίας. Μετά την αποχώρηση του Ηνωμένου Βασιλείου της Μεγάλης Βρετανίας και της Βόρειας Ιρλανδίας από την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Ευρωπαϊκή Κοινότητα Ατομικής Ενέργειας, για την πρόληψη των ελλείψεων φαρμάκων και, εν τέλει, για τη διασφάλιση υψηλού επιπέδου προστασίας της δημόσιας υγείας, πρέπει να συμπεριληφθούν ειδικές παρεκκλίσεις από την παρούσα οδηγία για τα φάρμακα που προμηθεύεται η Κύπρος, η Ιρλανδία, η Μάλτα και η Βόρεια Ιρλανδία από ή μέσω περιοχών του Ηνωμένου Βασιλείου εκτός της Βόρειας Ιρλανδίας. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ομοιόμορφη εφαρμογή της ενωσιακής νομοθεσίας στα κράτη μέλη, οι παρεκκλίσεις που θα ισχύσουν για την Κύπρο, την Ιρλανδία και τη Μάλτα θα πρέπει να έχουν μόνο προσωρινό χαρακτήρα.

(76) Για να εξασφαλιστεί ότι όλα τα παιδιά στην Ένωση έχουν πρόσβαση στα προϊόντα που έχουν εγκριθεί ειδικά για παιδιατρική χρήση, όταν ένα συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας έχει οδηγήσει στην έγκριση ένδειξης για παιδιατρική χρήση για προϊόν που διατίθεται ήδη στην αγορά για άλλες θεραπευτικές ενδείξεις, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να υποχρεούται να διαθέσει το προϊόν στις ίδιες αγορές εντός δύο ετών από την ημερομηνία έγκρισης της ένδειξης.

(77) Είναι απαραίτητο, προς όφελος της δημόσιας υγείας, να εξασφαλιστεί η συνεχής διαθεσιμότητα ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων με άδεια κυκλοφορίας με ενδείξεις για παιδιατρική χρήση. Συνεπώς, εάν κάτοχος άδειας κυκλοφορίας σκοπεύει να αποσύρει ένα τέτοιο φάρμακο από την αγορά, τότε θα πρέπει να έχουν τεθεί σε ισχύ ρυθμίσεις ώστε ο παιδιατρικός πληθυσμός να εξακολουθήσει να έχει πρόσβαση στο φάρμακο. Προκειμένου να βοηθήσει σε τούτο, ο Οργανισμός θα πρέπει να ενημερώνεται εγκαίρως για κάθε τέτοια πρόθεση και θα πρέπει να τη δημοσιοποιεί.

(78) Για να αποφευχθούν περιττές διοικητικές και οικονομικές επιβαρύνσεις τόσο για τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας όσο και για τις αρμόδιες αρχές, θα πρέπει να θεσπιστούν ορισμένα μέτρα εξορθολογισμού, σύμφωνα με την αρχή «κατά κανόνα ψηφιακά». Θα πρέπει να θεσπιστεί ηλεκτρονική αίτηση για άδεια κυκλοφορίας και για τροποποιήσεις των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

(79) Κατά γενικό κανόνα, δεν θα πρέπει να καταρτίζονται και να υποβάλλονται σχέδια διαχείρισης κινδύνου για γενόσημα και βιοομοειδή φάρμακα, δεδομένου ότι το φάρμακο αναφοράς διαθέτει τέτοιο σχέδιο, εκτός από ειδικές περιπτώσεις στις οποίες θα πρέπει να υποβάλλεται σχέδιο διαχείρισης του κινδύνου. Επιπλέον, κατά γενικό κανόνα, η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να χορηγείται για απεριόριστο χρονικό διάστημα· κατ' εξαίρεση, μία ανανέωση μπορεί να αποφασιστεί μόνο για αιτιολογημένους λόγους που σχετίζονται με την ασφάλεια του φαρμάκου.

(80) Στην περίπτωση κινδύνου για τη δημόσια υγεία, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ή οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να μπορούν να επιβάλλουν επείγοντες περιορισμούς ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας με δική τους πρωτοβουλία. Στην περίπτωση αυτή, όταν κινηθεί η διαδικασία παραπομπής, θα πρέπει να αποφεύγεται οποιαδήποτε επανάληψη της εκτίμησης.

(81) Για την αντιμετώπιση των αναγκών των ασθενών, όλο και περισσότερα καινοτόμα φάρμακα προέρχονται ή συνδυάζονται με άλλα προϊόντα που μπορούν να παρασκευάζονται ή να υποβάλλονται σε δοκιμή και να ρυθμίζονται βάσει περισσότερων του ενός νομικών πλαισίων της Ένωσης. Ομοίως, οι ίδιες εγκαταστάσεις εποπτεύονται όλο και περισσότερο από τις αρχές που έχουν συσταθεί βάσει διαφορετικών νομικών πλαισίων της Ένωσης. Για να εξασφαλιστεί η ασφαλής και αποδοτική παραγωγή και εποπτεία των εν λόγω προϊόντων και να καταστεί δυνατή η κατάλληλη παράδοση στους ασθενείς, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί η συνοχή. Η συνοχή και η επαρκής ευθυγράμμιση μπορούν να διασφαλιστούν μόνο μέσω της κατάλληλης συνεργασίας για την ανάπτυξη των πρακτικών και των αρχών που εφαρμόζονται βάσει των διαφόρων νομικών πλαισίων της Ένωσης. Ως εκ τούτου, η κατάλληλη συνεργασία θα πρέπει να ενσωματωθεί σε διάφορες διατάξεις της παρούσας οδηγίας, όπως εκείνες που αφορούν την παροχή συμβουλών για την ταξινόμηση, την εποπτεία ή την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών.

[29] ***ΕΕ L 124 της 17.5.2005, σ. 4.***

(82) Για τα προϊόντα που συνδυάζουν φάρμακο με ιατροτεχνολογικό προϊόν, θα πρέπει να προσδιοριστεί η δυνατότητα εφαρμογής των δύο αντίστοιχων κανονιστικών πλαισίων και να διασφαλιστεί η κατάλληλη αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο εφαρμοστέων κανονιστικών πλαισίων. Το ίδιο θα πρέπει να ισχύει για συνδυασμούς ιατρικών προϊόντων και προϊόντων εκτός των ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

(83) Για να εξασφαλιστεί ότι οι αρμόδιες αρχές διαθέτουν όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για την αξιολόγησή τους στην περίπτωση αναπόσπαστων συνδυασμών φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή συνδυασμών φαρμάκου με προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στοιχεία που αποδεικνύουν την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του αναπόσπαστου συνδυασμού του φαρμάκου με το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή του συνδυασμού φαρμάκου με το άλλο προϊόν. Η αρμόδια αρχή θα πρέπει να αξιολογεί τη σχέση οφέλους/κινδύνου του αναπόσπαστου συνδυασμού λαμβάνοντας υπόψη την καταλληλότητα της χρήσης του φαρμάκου μαζί με το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το άλλο προϊόν.

(84) Για να εξασφαλιστεί ότι οι αρμόδιες αρχές διαθέτουν όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για την αξιολόγηση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν (δηλαδή των φαρμάκων που παρουσιάζονται σε συσκευασία μαζί με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν με ιατροτεχνολογικό προϊόν που αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος), ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στοιχεία που αποδεικνύουν την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου, λαμβανομένης υπόψη της χρήσης του με το ιατροτεχνολογικό προϊόν. Η αρμόδια αρχή θα πρέπει να αξιολογεί τη σχέση οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τη χρήση του φαρμάκου με το ιατροτεχνολογικό προϊόν.

(85) Η οδηγία διευκρινίζει επίσης ότι ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν που αποτελεί μέρος αναπόσπαστου συνδυασμού πρέπει να συμμορφώνεται με τις γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα I του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([30]). Ιατροτεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν πρέπει να πληροί όλες τις απαιτήσεις του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745. Φάρμακο που χρησιμοποιείται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν και το οποίο δεν συμπληρώνει τη χρήση του ιατροτεχνολογικού προϊόντος συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας και του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], λαμβανομένης υπόψη της χρήσης του με το ιατροτεχνολογικό προϊόν, με την επιφύλαξη των ειδικών απαιτήσεων του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745.

(86) Για όλα τα εν λόγω προϊόντα (αναπόσπαστους συνδυασμούς φαρμάκου και ιατροτεχνολογικού προϊόντος, φάρμακα που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικά προϊόντα και συνδυασμούς φαρμάκου με προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν), η αρμόδια αρχή θα πρέπει επίσης να είναι σε θέση να ζητά από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας να διαβιβάσει τυχόν πρόσθετες πληροφορίες που απαιτούνται και ο αιτών άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να δεσμεύεται να υποβάλει τις πληροφορίες που του ζητούνται. Όσον αφορά φάρμακο που χρησιμοποιείται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν και το οποίο δεν συμπληρώνει τη χρήση του ιατροτεχνολογικού προϊόντος, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει επίσης, κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής, τυχόν συμπληρωματικά στοιχεία σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν, λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση του με το φάρμακο και τα οποία είναι σημαντικά για τη μετεγκριτική παρακολούθηση του φαρμάκου, με την επιφύλαξη των ειδικών απαιτήσεων του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

(87) Όσον αφορά αναπόσπαστο συνδυασμό φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν και συνδυασμούς φαρμάκου με προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει επίσης να φέρει τη συνολική ευθύνη για ολόκληρο το προϊόν ως προς τη συμμόρφωση του φαρμάκου με τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας και του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] και θα πρέπει να διασφαλίζει τον συντονισμό της ροής πληροφοριών μεταξύ των τομέων καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης και του κύκλου ζωής του φαρμάκου.

(88) Προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε όλα τα στάδια της παρασκευής και της διανομής, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος, όταν είναι αναγκαίο, για τον εντοπισμό δραστικής ουσίας, εκδόχου ή κάθε άλλης ουσίας που χρησιμοποιείται στην παρασκευή του φαρμάκου και προορίζεται να αποτελέσει μέρος του φαρμάκου ή αναμένεται να υπάρχει στο φάρμακο, για παράδειγμα προσμείξεις, προϊόντα αποικοδόμησης ή επιμολυντές.

([30]) Κανονισμός (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 5ης Απριλίου 2017, για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 178/2002 και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1223/2009 και για την κατάργηση των οδηγιών του Συμβουλίου 90/385/ΕΟΚ και 93/42/ΕΟΚ (ΕΕ L 117 της 5.5.2017, σ. 1).

(89) Για την προάσπιση της δημόσιας υγείας, οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας θα πρέπει να είναι σε θέση να εξασφαλίζουν την ιχνηλασιμότητα κάθε ουσίας που χρησιμοποιείται, προορίζεται ή αναμένεται να υπάρχει σε ένα φάρμακο, σε όλα τα στάδια της παρασκευής και της διανομής, και να ταυτοποιούν κάθε φυσικό ή νομικό πρόσωπο από το οποίο έχουν προμηθευτεί τις εν λόγω ουσίες. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να θεσπιστούν διαδικασίες και συστήματα για την παροχή των εν λόγω πληροφοριών σε περίπτωση που αυτό είναι αναγκαίο για λόγους ποιότητας, ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας των φαρμάκων.

(90) Αναγνωρίζεται ότι η ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων είναι ένας τομέας στον οποίο τόσο η επιστήμη όσο και η τεχνολογία εξελίσσονται διαρκώς. Τις τελευταίες δεκαετίες εμφανίστηκαν νέες κατηγορίες φαρμάκων, από βιολογικά φάρμακα έως βιοομοειδή φάρμακα ή φάρμακα προηγμένων θεραπειών, ή μελλοντικές φαγοθεραπείες. Οι εν λόγω κατηγορίες προϊόντων ενδέχεται, σε ορισμένες περιπτώσεις, να απαιτούν προσαρμοσμένους κανόνες ώστε να λαμβάνονται πλήρως υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους. Για τον λόγο αυτόν, ένα μελλοντοστρεφές νομικό πλαίσιο θα πρέπει να περιλαμβάνει διατάξεις που θα επιτρέψουν τη διαμόρφωση των εν λόγω προσαρμοσμένων πλαισίων βάσει αυστηρών κριτηρίων και στο πλαίσιο εξουσιοδότησης της Επιτροπής με γνώμονα την επιστημονική συμβολή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

(91) Οι προσαρμογές μπορεί να συνεπάγονται την προσαρμογή, την ενίσχυση, την απαλλαγή ή την αναβολή απαιτήσεων, σε σύγκριση με τα συνήθη φάρμακα. Ειδικότερα, μπορούν να περιλαμβάνουν αλλαγές στις απαιτήσεις φακέλου για τα εν λόγω φάρμακα, τον τρόπο με τον οποίο καταδεικνύεται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους από τους αιτούντες ή προσαρμοσμένες απαιτήσεις ελέγχων παρασκευής και ορθών παρασκευαστικών πρακτικών, καθώς και πρόσθετες μεθόδους ελέγχου πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης και της χρήσης τους. Ωστόσο, οι προσαρμογές δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα αναγκαία όρια για την επίτευξη του στόχου της προσαρμογής στα ειδικά χαρακτηριστικά.

(92) Προκειμένου να αυξηθεί η ετοιμότητα και η ικανότητα αντίδρασης έναντι των απειλών κατά της υγείας, ιδίως της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής, τα προσαρμοσμένα πλαίσια μπορεί να είναι σημαντικά για τη διευκόλυνση της ταχείας αλλαγής της σύνθεσης των αντιμικροβιακών ουσιών, ώστε να διατηρείται η αποτελεσματικότητά τους. Η χρήση καθιερωμένων πλατφορμών θα επιτρέψει την αποτελεσματική και έγκαιρη προσαρμογή των εν λόγω φαρμάκων στο κλινικό πλαίσιο.

(93) Για να βελτιστοποιηθεί η χρήση των πόρων τόσο για τους αιτούντες άδεια κυκλοφορίας όσο και για τις αρμόδιες αρχές και να αποφευχθεί η αλληλεπικάλυψη της αξιολόγησης χημικών δραστικών ουσιών φαρμάκων***, συμπεριλαμβανομένων κυτταρικών και γονιδιακών θεραπειών***, οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να μπορούν να βασίζονται σε πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας ή σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, αντί να υποβάλλουν τα σχετικά δεδομένα όπως απαιτείται σύμφωνα με το παράρτημα ΙΙ. Πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας μπορεί να χορηγείται από τον Οργανισμό όταν τα σχετικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη δραστική ουσία δεν καλύπτονται ήδη από μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή από άλλο πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας. Θα πρέπει να ανατεθεί στην Επιτροπή η εξουσία να θεσπίσει τη διαδικασία για την ενιαία αξιολόγηση κύριου αρχείου δραστικής ουσίας. Για την περαιτέρω βελτιστοποίηση της χρήσης των πόρων, θα πρέπει να ανατεθεί στην Επιτροπή η εξουσία να επιτρέπει τη χρήση συστήματος πιστοποίησης και για πρόσθετα κύρια αρχεία***, μεταξύ άλλων και για κύρια αρχεία*** ποιότητας, δηλαδή για δραστικές ουσίες εκτός των χημικών δραστικών ουσιών, ή για άλλες ουσίες που υπάρχουν ή χρησιμοποιούνται στην παρασκευή ενός φαρμάκου, που απαιτούνται σύμφωνα με το παράρτημα ΙΙ, π.χ. στην περίπτωση νέων εκδόχων, ~~συμπληρωμάτων, πρόδρομων~~ ***ανοσοενισχυτικών*** ουσιών***, πρώτων υλών, ικών φορέων και άλλων αρχικών υλικών, μέσων ανάπτυξης,*** ραδιοφαρμάκων και ενδιάμεσων δραστικών ουσιών, όταν το ενδιάμεσο προϊόν είναι από μόνο του χημική δραστική ουσία ή χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βιολογική ουσία***, καθώς και για πρώτες ύλες και αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή κυτταρικών και γονιδιακών θεραπειών***. **[Τροπολογία 62]**

(94) Για λόγους δημόσιας υγείας και ασφάλειας δικαίου και προκειμένου να μειωθεί ο διοικητικός φόρτος και να αυξηθεί η προβλεψιμότητα εκ μέρους των οικονομικών παραγόντων, οι τροποποιήσεις σε όλα τα είδη αδειών κυκλοφορίας θα πρέπει να υπόκεινται σε εναρμονισμένους κανόνες.

(95) Οι όροι της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου μπορούν να τροποποιηθούν μετά τη χορήγησή της. Ενώ τα βασικά στοιχεία μιας τροποποίησης καθορίζονται στην παρούσα οδηγία, θα πρέπει να ανατεθεί στην Επιτροπή η εξουσία να τα συμπληρώνει με τον καθορισμό περαιτέρω αναγκαίων στοιχείων, να προσαρμόζει το σύστημα στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο, συμπεριλαμβανομένης της ψηφιοποίησης, και να διασφαλίζει την αποφυγή περιττού διοικητικού φόρτου τόσο για τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας όσο και για τις αρμόδιες αρχές.

(96) Η επιστημονική και τεχνολογική πρόοδος στην ανάλυση δεδομένων και στις υποδομές δεδομένων παρέχουν πολύτιμη στήριξη για την ανάπτυξη, την αδειοδότηση και την εποπτεία των φαρμάκων. Ο ψηφιακός μετασχηματισμός έχει επηρεάσει τη λήψη αποφάσεων σε κανονιστικά θέματα, καθιστώντας την περισσότερο βασισμένη στα δεδομένα και πολλαπλασιάζοντας τις δυνατότητες των ρυθμιστικών αρχών να έχουν πρόσβαση σε αποδεικτικά στοιχεία, καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής ενός φαρμάκου. Η παρούσα οδηγία αναγνωρίζει την ικανότητα των αρμόδιων αρχών των

κρατών μελών να αποκτούν πρόσβαση και να αναλύουν δεδομένα που υποβάλλονται ανεξάρτητα από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας ή τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας. Σε αυτή τη βάση, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα πρέπει να αναλαμβάνουν πρωτοβουλία για την επικαιροποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σε περίπτωση που νέα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας επηρεάζουν τη σχέση οφέλους/κινδύνου ενός φαρμάκου.

(97) Η πρόσβαση σε δεδομένα μεμονωμένων ασθενών από κλινικές μελέτες σε δομημένη μορφή που επιτρέπει στατιστικές αναλύσεις είναι πολύτιμη για να βοηθά τις ρυθμιστικές αρχές να κατανοούν τα υποβληθέντα στοιχεία και να τεκμηριώνουν τη λήψη αποφάσεων σε κανονιστικά θέματα σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου ενός φαρμάκου. Η θέσπιση της εν λόγω δυνατότητας στη νομοθεσία είναι σημαντική για την περαιτέρω διευκόλυνση της αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου βάσει δεδομένων σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής ενός φαρμάκου. Ως εκ τούτου, η παρούσα οδηγία εξουσιοδοτεί τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών να ζητούν αυτού του είδους τα δεδομένα στο πλαίσιο της αξιολόγησης των αιτήσεων για αρχική άδεια κυκλοφορίας και μετεγκριτική άδεια κυκλοφορίας. Λόγω της ευαίσθητης φύσης των δεδομένων υγείας, οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να εγγυώνται τις πράξεις επεξεργασίας του και να διασφαλίζουν ότι αυτές σέβονται τις αρχές προστασίας δεδομένων της νομιμότητας, της δικαιοσύνης και διαφάνειας, του περιορισμού του σκοπού, της ελαχιστοποίησης των δεδομένων, της ακρίβειας, του περιορισμού της αποθήκευσης, της ακεραιότητας και του απορρήτου. Όταν η επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα είναι αναγκαία για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, η επεξεργασία αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με το ενωσιακό δίκαιο για την προστασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Οποιαδήποτε επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα βάσει της παρούσας οδηγίας θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2016/679 ([31]) και τον κανονισμό (ΕΕ) 2018/1725 ([32]) του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.

(98) Οι κανόνες φαρμακοεπαγρύπνησης είναι απαραίτητοι για την προστασία της δημόσιας υγείας, προκειμένου να ανιχνεύονται, να αξιολογούνται και να προλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά της Ένωσης, αφού το πλήρες προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων γίνεται γνωστό μόνο μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά.

(99) Προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι τα φάρμακα παραμένουν συνεχώς ασφαλή, απαιτείται συνεχής προσαρμογή των ενωσιακών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην επιστημονική και τεχνική πρόοδο.

(100) Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη οι αλλαγές που συνεπάγεται η διεθνής εναρμόνιση των ορισμών, της ορολογίας και των τεχνολογικών επιτευγμάτων στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

(101) Η ~~εντεινόμενη~~ ***αυξανόμενη*** χρήση ηλεκτρονικών δικτύων επικοινωνίας για τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ~~ενέργειες φαρμάκων~~ ***αντιδράσεις σε φάρμακα*** που κυκλοφορούν στην αγορά της Ένωσης αποβλέπει στο να επιτρέψει στις αρμόδιες αρχές να εξασφαλίζουν ~~ότι υπάρχει ταυτόχρονη κοινολόγηση αυτών των~~ ***την άμεση ανταλλαγή*** πληροφοριών. ***Στο πλαίσιο αυτό, τα κράτη μέλη θα πρέπει να επιδιώκουν να ενημερώνουν απευθείας τα ενδιαφερόμενα μέρη που αναφέρουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε φάρμακα σε περίπτωση επικαιροποίησης του προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων.*** **[Τροπολογία 63]**

(102) Είναι προς το συμφέρον της Ένωσης να εξασφαλίσει την εναρμόνιση των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης που εφαρμόζονται αφενός στα φάρμακα που εγκρίθηκαν με κεντρική διαδικασία και, αφετέρου, σε εκείνα που έγιναν αντικείμενο άλλης διαδικασίας.

(103) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να είναι υπεύθυνοι σε προληπτική βάση για τις διεξαγόμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν τα φάρμακα τα οποία έθεσαν σε κυκλοφορία.

(104) Η χρήση χρωστικών ουσιών σε φάρμακα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση ρυθμίζεται επί του παρόντος από την οδηγία 2009/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([33]) και περιορίζεται σε εκείνα που έχουν εγκριθεί σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1333/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([34]) που αφορά τα πρόσθετα τροφίμων, για τα οποία καθορίζονται προδιαγραφές στον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 231/2012 της

([31]) Κανονισμός (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Απριλίου 2016, για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών και την κατάργηση της οδηγίας 95/46/ΕΚ (Γενικός Κανονισμός για την Προστασία Δεδομένων) (ΕΕ L 119 της 4.5.2016, σ. 1).

([32]) Κανονισμός (ΕΕ) 2018/1725 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Οκτωβρίου 2018, για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα από τα θεσμικά και λοιπά όργανα και τους οργανισμούς της Ένωσης και την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών, και για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 45/2001 και της απόφασης αριθ. 1247/2002/ΕΚ (ΕΕ L 295 της 21.11.2018, σ. 39).

([33]) Οδηγία 2009/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Απριλίου 2009, σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για τον χρωματισμό (ΕΕ L 109 της 30.4.2009, σ. 10).

([34]) Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1333/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Δεκεμβρίου 2008, που αφορά τα πρόσθετα τροφίμων (ΕΕ L 354 της 31.12.2008, σ. 16).

Επιτροπής ([35]). Οι χρήσεις εκδόχων πλην των χρωστικών σε φάρμακα υπόκεινται στους κανόνες της Ένωσης για τα φάρμακα και αξιολογούνται στο πλαίσιο της συνολικής σχέσης οφέλους/κινδύνου ενός φαρμάκου.

(105) Η πείρα έχει δείξει ότι υπάρχει ανάγκη να διατηρηθεί σε κάποιο βαθμό η αρχή της χρήσης, σε φάρμακα, των χρωστικών εκείνων που έχουν εγκριθεί ως πρόσθετα τροφίμων. Ωστόσο, είναι επίσης σκόπιμο να προβλεφθεί ειδική αξιολόγηση για τη χρήση των χρωστικών σε φάρμακα όταν ένα πρόσθετο τροφίμων διαγράφεται από τον ενωσιακό κατάλογο προσθέτων τροφίμων. Ως εκ τούτου, στη συγκεκριμένη περίπτωση, ο ΕΜΑ θα πρέπει να διενεργεί τη δική του αξιολόγηση για τη χρήση των χρωστικών σε φάρμακα, λαμβάνοντας υπόψη τη γνώμη της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και τα υποκείμενα επιστημονικά στοιχεία, καθώς και τυχόν πρόσθετα επιστημονικά στοιχεία και δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση σε φάρμακα. Ο ΕΜΑ θα πρέπει επίσης να είναι υπεύθυνος για την παρακολούθηση τυχόν επιστημονικών στοιχείων για τις χρωστικές που διατηρούνται μόνο για συγκεκριμένη ιατρική χρήση. Συνεπώς, η οδηγία 2009/35/ΕΚ θα πρέπει να καταργηθεί.

(106) Όσον αφορά την εποπτεία και τις επιθεωρήσεις, η παρασκευή και η εισαγωγή αρχικών υλικών ή ενδιάμεσων καθώς και λειτουργικών εκδόχων τελούν υπό επιτήρηση λόγω της συμπληρωματικής προς τη δραστική ουσία δράσης τους και της πιθανής επίδρασής τους στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων.

(107) Κάθε ρύθμιση στον τομέα της παρασκευής και της διανομής των φαρμάκων θα πρέπει να έχει ως κύριο στόχο τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας.

(108) Στα κράτη μέλη θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι η εποπτεία και ο έλεγχος της παρασκευής και της διανομής των φαρμάκων διενεργούνται από εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της δημόσιας αρχής, οι οποίοι πληρούν τις ελάχιστες προϋποθέσεις προσόντων.

(109) Ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η παρασκευή ή η δοκιμή φαρμάκων πρέπει να πραγματοποιείται σε εγκαταστάσεις κοντά στους ασθενείς, για παράδειγμα φάρμακα προηγμένων θεραπειών με βραχεία διάρκεια ζωής. Στις περιπτώσεις αυτές, τα εν λόγω στάδια παρασκευής ή δοκιμής ενδέχεται να χρειαστεί να αποκεντρωθούν σε πολλαπλά σημεία προκειμένου τα φάρμακα να είναι προσιτά σε ασθενείς σε ολόκληρη την Ένωση. Όταν τα στάδια παρασκευής ή δοκιμής είναι αποκεντρωμένα, θα πρέπει να διεκπεραιώνονται υπό την ευθύνη του ειδικευμένου προσώπου εξουσιοδοτημένης κεντρικής εγκατάστασης***. Επίσης, προκειμένου να διασφαλιστεί η απρόσκοπτη λειτουργία των αποκεντρωμένων εγκαταστάσεων βάσει του παρόντος πλαισίου με τις δραστηριότητες που σχετίζονται με άλλα νομικά πλαίσια της Ένωσης, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών που είναι υπεύθυνες για την εποπτεία της αποκεντρωμένης εγκατάστασης θα πρέπει να συντονίζουν τις δραστηριότητες τους και τα εποπτικά τους καθήκοντα με τις αρμόδιες αρχές, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εποπτεία της παρασκευής ή τις δραστηριότητες δοκιμών σύμφωνα με άλλες πράξεις της Ένωσης***. Για τις αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις δεν θα πρέπει να απαιτείται χωριστή άδεια παρασκευής από εκείνη που χορηγείται στη σχετική κεντρική εγκατάσταση, αλλά θα πρέπει να καταχωρίζονται από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένη η αποκεντρωμένη εγκατάσταση. Στην περίπτωση φαρμάκων που περιέχουν, αποτελούνται ή προέρχονται από αυτόλογη SoHO, οι αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις πρέπει να καταχωρίζονται ως φορείς SoHO όπως ορίζεται στον [κανονισμό SoHO] και δυνάμει του [κανονισμού SoHO] για τις δραστηριότητες εξέτασης του δότη και αξιολόγησης της επιλεξιμότητας, δοκιμών και συλλογής δοτών, ή μόνο για συλλογή στην περίπτωση προϊόντων που παρασκευάζονται για αυτόλογη χρήση. **[Τροπολογία 64]**

(110) Η ποιότητα των φαρμάκων που παρασκευάζονται ή διατίθενται στην Ένωση θα πρέπει να διασφαλίζεται διά της απαίτησης οι δραστικές ουσίες οι οποίες περιλαμβάνονται στη σύνθεσή τους να ακολουθούν τις αρχές που διέπουν την ορθή παρασκευαστική πρακτική σε σχέση με τα εν λόγω φάρμακα. Έχει αποδειχθεί αναγκαίο να ενισχυθεί η ενωσιακή νομοθεσία σχετικά με τις επιθεωρήσεις και να δημιουργηθεί ενωσιακή βάση δεδομένων με τα αποτελέσματα των εν λόγω επιθεωρήσεων.

(111) Η επαλήθευση της συμμόρφωσης με τις νομικές απαιτήσεις για την παρασκευή, τη διανομή και τη χρήση φαρμάκων από τους σχετικούς φορείς μέσω ενός συστήματος εποπτείας έχει θεμελιώδη σημασία για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματική επίτευξη των στόχων της παρούσας οδηγίας. Ως εκ τούτου, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα πρέπει να έχουν την εξουσία να διενεργούν επιτόπιες ή εξ αποστάσεως επιθεωρήσεις, στο πλαίσιο του συστήματος εποπτείας σε όλα τα στάδια της παρασκευής, διανομής και χρήσης φαρμάκων ή δραστικών ουσιών, και να βασίζονται στα αποτελέσματα των επιθεωρήσεων που διενεργούνται από αξιόπιστες αρμόδιες αρχές τρίτων χωρών. Για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα των επιθεωρήσεων, οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να πραγματοποιούν κοινές επιθεωρήσεις, καθώς και αιφνιδιαστικές επιθεωρήσεις εφόσον απαιτείται.

([35]) Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 231/2012 της Επιτροπής, της 9ης Μαρτίου 2012, σχετικά με τη θέσπιση προδιαγραφών για τα πρόσθετα τροφίμων που αναφέρονται στα παραρτήματα II και III του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1333/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 83 της 22.3.2012, σ. 1).

(112) Η συχνότητα των ελέγχων θα πρέπει να καθορίζεται από τις αρμόδιες αρχές λαμβανομένων υπόψη του κινδύνου και του επιπέδου συμμόρφωσης που αναμένεται στις διάφορες περιπτώσεις. Η προσέγγιση αυτή θα δώσει τη δυνατότητα στις εν λόγω αρμόδιες αρχές να διαθέτουν πόρους εκεί όπου υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το σύστημα εποπτείας θα πρέπει να εφαρμόζεται ανεξάρτητα από το επίπεδο του κινδύνου ή εικαζόμενης μη συμμόρφωσης, για παράδειγμα πριν από τη χορήγηση αδειών παρασκευής.

(113) Στο πλαίσιο της διαδικασίας «Πιστοποίηση καταλληλότητας στις μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας», η ευρωπαϊκή διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων και της υγειονομικής περίθαλψης επαληθεύει, μέσω επιθεωρήσεων, αν τα οριζόμενα από το Συμβούλιο της Ευρώπης στοιχεία που υπέβαλε ο αιτών επιβεβαιώνουν την καταλληλότητα των μονογραφιών για τον έλεγχο της χημικής καθαρότητας, της μικροβιολογικής ποιότητας και του κινδύνου μεταδοτικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών (ΜΣΕ) (κατά περίπτωση). Επαληθεύει επίσης αν η παρασκευή συμμορφώνεται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις δραστικές ουσίες. Ανάλογα με το αποτέλεσμα της επιθεώρησης, εκδίδεται πιστοποιητικό συμμόρφωσης ή μη συμμόρφωσης με την ορθή παρασκευαστική πρακτική από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και της Υγειονομικής Περίθαλψης ή από το κράτος μέλος που συμμετέχει στην επιθεώρηση.

(114) Κάθε επιχείρηση που παρασκευάζει ή εισάγει φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνει τα απαιτούμενα μέτρα ώστε κάθε πληροφορία που κοινοποιείται σχετικά με ένα φάρμακο να είναι σύμφωνη με τους εγκεκριμένους όρους χρήσης.

(115) Θα πρέπει να εναρμονιστούν οι όροι προμήθειας των φαρμάκων στο κοινό.

(116) Κάθε πρόσωπο που μετακινείται στην Ένωση έχει το δικαίωμα να φέρει μαζί του εύλογη ποσότητα φαρμάκων που έχει λάβει νομίμως για προσωπική του χρήση. Θα πρέπει, επίσης, ένα πρόσωπο εγκατεστημένο σε κράτος μέλος να είναι δυνατόν να παραλάβει εύλογη ποσότητα φαρμάκων που προορίζονται για προσωπική του χρήση και τα οποία αποστέλλονται από άλλο κράτος μέλος.

(117) Δυνάμει του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], ορισμένα φάρμακα πρέπει να λάβουν ενωσιακή άδεια για να διατεθούν στην αγορά. Θα πρέπει, στο πλαίσιο αυτό, να καθοριστεί η υποχρέωση ή μη συνταγογράφησης των φαρμάκων που καλύπτονται από ενωσιακή άδεια κυκλοφορίας. Πρέπει, συνεπώς, να καθοριστούν τα κριτήρια με βάση τα οποία θα λαμβάνονται οι ενωσιακές αποφάσεις.

(118) Είναι, κατά συνέπεια, σκόπιμο να εναρμονιστούν οι βασικές αρχές που εφαρμόζονται όσον αφορά την υποχρέωση ή μη συνταγογράφησης των φαρμάκων στην Ένωση ή στο συγκεκριμένο κράτος μέλος, σύμφωνα με τις αρχές που έχουν ήδη καθιερωθεί για το θέμα αυτό από το Συμβούλιο της Ευρώπης καθώς και από τις εργασίες εναρμόνισης που έχουν πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο των Ηνωμένων Εθνών όσον αφορά τα ναρκωτικά ή τα ψυχοτρόπα φάρμακα - Ενιαία σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών για τα ναρκωτικά, του 1961, και σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών για τις ψυχοτρόπες ουσίες, του 1971.

(119) Πολλές πράξεις χονδρικής πώλησης φαρμάκων είναι πιθανόν να καλύπτουν ταυτόχρονα πολλά κράτη μέλη.

(120) Είναι αναγκαίο να ασκείται έλεγχος σε ολόκληρη την αλυσίδα διανομής φαρμάκων, από την παρασκευή ή την εισαγωγή τους στην Ένωση και μέχρι την προμήθειά τους στο κοινό, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα εν λόγω προϊόντα αποθηκεύονται, μεταφέρονται και διακινούνται υπό κατάλληλες συνθήκες. Οι απαιτήσεις που θα πρέπει να θεσπιστούν για τον σκοπό αυτόν θα διευκολύνουν σημαντικά την απόσυρση των ελαττωματικών προϊόντων από την αγορά και θα επιτρέψουν την αποτελεσματικότερη καταπολέμηση των παραποιημένων προϊόντων.

(121) Κάθε πρόσωπο που συμμετέχει στη χονδρική πώληση των φαρμάκων πρέπει να έχει ειδική άδεια. Ωστόσο, από την υποχρέωση κατοχής της άδειας αυτής θα πρέπει να εξαιρούνται οι φαρμακοποιοί και τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό και που περιορίζονται στη δραστηριότητα αυτή. Ωστόσο, για να διασφαλιστεί ο έλεγχος του συνόλου της αλυσίδας διανομής των φαρμάκων, οι φαρμακοποιοί και τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό πρέπει να τηρούν βιβλία στα οποία θα καταγράφουν τις εισερχόμενες συναλλαγές.

(122) Η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να υπόκειται σε ορισμένες βασικές απαιτήσεις, των οποίων την τήρηση ελέγχει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος· κάθε κράτος μέλος πρέπει να αναγνωρίζει τις άδειες που χορηγούνται από τα άλλα κράτη μέλη.

(123) Ορισμένα κράτη μέλη επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους που προμηθεύουν φάρμακα στους φαρμακοποιούς και στα πρόσωπα που έχουν άδεια να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό ορισμένες υποχρεώσεις παροχής δημόσιας υπηρεσίας. Τα εν λόγω κράτη μέλη θα πρέπει να μπορούν να συνεχίσουν να επιβάλλουν τις υποχρεώσεις αυτές στους χονδρεμπόρους που είναι εγκατεστημένοι στην επικράτειά τους. Θα πρέπει επίσης να μπορούν να τις επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους

άλλων κρατών μελών, υπό τον όρο ότι δεν επιβάλλουν καμία υποχρέωση αυστηρότερη από εκείνες που επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους της χώρας τους και εφόσον οι υποχρεώσεις αυτές μπορούν να θεωρηθούν αιτιολογημένες για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας και είναι ανάλογες προς τον στόχο στον οποίο αποβλέπει η προστασία αυτή.

(123α) Οι φαρμακοποιοί και άλλοι επαγγελματίες του τομέα υγείας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, ειδικά στην παρασκευή, τη χορήγηση και την πώληση των φαρμάκων που χρειάζονται οι ασθενείς, στην παροχή συμβουλών για τη σωστή τους χρήση και για τις πιθανές παρενέργειες και στην υποστήριξη των ασθενών που πάσχουν από οξείες ή χρόνιες νόσους. Σε νοσοκομειακό περιβάλλον, οι νοσοκομειακοί φαρμακοποιοί οργανώνουν φαρμακευτικές διαβουλεύσεις και καταρτίζουν εξατομικευμένα φαρμακευτικά σχέδια, σε συνεργασία με τους επαγγελματίες στον τομέα της υγείας, τους ασθενείς και τους φροντιστές. Οι νοσοκομειακοί φαρμακοποιοί και οι φαρμακοποιοί της ελεύθερης αγοράς θα μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη χρήση ηλεκτρονικών φύλλων οδηγιών, καθώς και στην κατανόηση των πληροφοριών που περιέχονται σε έντυπα φυλλάδια. **[Τροπολογία 65]**

(124) Πρέπει να καθοριστούν κανόνες σύμφωνα με τους οποίους πρέπει να διενεργείται η επισήμανση και να συντάσσεται το φύλλο οδηγιών χρήσης. ***Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να είναι ευανάγνωστο και κατανοητό από τους χρήστες, κυρίως δε από την κατηγορία ασθενών που το φαρμακευτικό σκεύασμα απευθύνεται στοχευμένα, και να παραμένει χαραγμένο στη μνήμη τους. Οι οδηγίες χρήσης ανήκουν στην κατηγορία των συμβουλευτικών κειμένων. Τούτο σημαίνει πρακτικά ότι οι αναγνώστες θα πρέπει να μπορούν να εντοπίζουν τις σχετικές πληροφορίες χωρίς να χρειαστεί να διαβάσουν ολόκληρο το φυλλάδιο. Προκειμένου των κείμενο των οδηγιών χρήσης να είναι ευανάγνωστο μπορεί να αξιοποιηθεί η τυπογραφική ιεραρχία και να χρησιμοποιηθεί μια ευανάγνωστη γραμματοσειρά. Οι επιλογές για τον σχεδιασμόν του εκάστοτε φύλλου οδηγιών θα πρέπει να εξυπηρετούν πρωτίστως τη λειτουργία και την αναγνωσιμότητα του, και όχι την αισθητική.*** **[Τροπολογία 66]**

(125) ***Η σωστή και με ακρίβεια ενημέρωση του κοινού προκειμένου να προάγεται η εμπιστοσύνη στην επιστήμη και το κανονιστικό σύστημα, καθώς και η στήριξη της επιμόρφωσης των ασθενών και των καταναλωτών σε θέματα υγείας έχουν καθοριστική σημασία. Κατά περίπτωση, οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει επίσης να ανταλλάσσουν επικαιροποιημένες πληροφορίες με επαγγελματίες στον τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακοποιών, και την επιστημονική κοινότητα.*** Οι διατάξεις σχετικά με την ενημέρωση των ασθενών πρέπει να διασφαλίζουν υψηλό επίπεδο προστασίας των καταναλωτών ούτως ώστε να είναι δυνατή η σωστή χρήση των φαρμάκων, με βάση πλήρη και κατανοητή ενημέρωση. **[Τροπολογία 67]**

(126) Η κυκλοφορία των φαρμάκων των οποίων η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης έγιναν σύμφωνα με την παρούσα οδηγία δεν πρέπει να απαγορεύεται ή να εμποδίζεται για λόγους που σχετίζονται με την επισήμανση ή με το φύλλο οδηγιών χρήσης.

(127) Η χρήση ηλεκτρονικών και τεχνολογικών δυνατοτήτων εκτός από τα έντυπα φύλλα οδηγιών χρήσης ***που είναι συμπληρωματικά των έντυπων φύλλων οδηγιών χρήσης, τα οποία είναι απαραίτητα για τους ασθενείς με περιορισμένες γνώσεις όσον αφορά τις ψηφιακές εφαρμογές στον τομέα της υγείας,*** μπορεί να διευκολύνει την πρόσβαση σε φάρμακα και τη διανομή φαρμάκων και θα πρέπει πάντα να εγγυάται ίση ~~ή καλύτερη~~ ποιότητα ενημέρωσης σε όλους τους ασθενείς σε σύγκριση με την έντυπη μορφή των πληροφοριών για το προϊόν. ***Στο πλαίσιο αυτό, είναι απαραίτητη η διασφάλιση της προστασίας των προσωπικών δεδομένων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2016/679 και η πρόληψη της αναγνώρισης, της κατάρτισης προφίλ και του εντοπισμού ατόμων.*** **[Τροπολογία 68]**

(128) Τα κράτη μέλη έχουν διαφορετικά επίπεδα ψηφιακού γραμματισμού και πρόσβασης στο διαδίκτυο. Επιπλέον, οι ανάγκες των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας μπορεί να διαφέρουν. Ως εκ τούτου, είναι αναγκαίο τα κράτη μέλη να διαθέτουν διακριτική ευχέρεια όσον αφορά τη θέσπιση μέτρων που θα επιτρέπουν την ηλεκτρονική παροχή πληροφοριών για τα προϊόντα, διασφαλίζοντας παράλληλα ότι κανένας ασθενής δεν θα μείνει στο περιθώριο, λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες των διαφόρων ηλικιακών κατηγοριών και τα διαφορετικά επίπεδα ψηφιακού γραμματισμού του πληθυσμού, και διασφαλίζοντας ότι οι πληροφορίες για το προϊόν είναι εύκολα προσβάσιμες σε όλους τους ασθενείς. ~~Τα κράτη μέλη~~ ***Το φύλλο οδηγιών χρήσης*** θα πρέπει ~~σταδιακά να παρέχουν τη δυνατότητα για ηλεκτρονικές~~ ***να διατίθεται ηλεκτρονικά αλλά και σε έντυπη μορφή, εκτός εάν το κράτος μέλος, μετά από διαβούλευση, αποφασίσει ότι οι*** πληροφορίες ~~σχετικά με τα προϊόντα, διασφαλίζοντας παράλληλα την~~ ***για το εκάστοτε προϊόν θα διατίθενται μόνο ηλεκτρονικά. Οι πληροφορίες για το εκάστοτε προϊόν θα διατίθενται ηλεκτρονικά σε*** πλήρη συμμόρφωση με τους κανόνες για την προστασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα, και να τηρούν τα εναρμονισμένα πρότυπα που έχουν αναπτυχθεί σε επίπεδο ΕΕ. ***Οι πληροφορίες σε ψηφιακή μορφή θα πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμες για όλους τους ασθενείς. Με βάση τα πορίσματα των πιλοτικών σχεδίων σε νοσοκομεία, δεν θα πρέπει να ισχύει η υποχρέωση παροχής έντυπου φύλλου οδηγιών χρήσης στα φάρμακα που δεν προορίζονται για αυτοχορήγηση από τον ασθενή.*** **[Τροπολογία 69]**

(129) ~~Όταν~~ Τα κράτη μέλη ~~αποφασίζουν ότι~~ ***θα πρέπει να μεριμνούν ώστε*** το φύλλο οδηγιών ~~θα πρέπει~~ ***χρήσης*** να διατίθεται ~~καταρχήν~~ ***ηλεκτρονικά αλλά και σε έντυπη μορφή, εκτός εάν το κράτος μέλος αποφασίσει ότι οι πληροφορίες για το εκάστοτε προϊόν θα διατίθενται*** μόνο ηλεκτρονικά~~,~~***. Στην περίπτωση αυτή*** θα πρέπει επίσης να διασφαλίζουν ότι το φύλλο οδηγιών χρήσης διατίθεται σε έντυπη μορφή, εφόσον ζητηθεί και χωρίς πρόσθετο κόστος για τους ασθενείς. Θα πρέπει επίσης να διασφαλίζουν ότι οι πληροφορίες σε ψηφιακή μορφή είναι εύκολα προσβάσιμες σε όλους τους ασθενείς, για παράδειγμα με τη συμπερίληψη στην εξωτερική συσκευασία του προϊόντος ψηφιακά αναγνώσιμου γραμμωτού κώδικα, ο οποίος θα κατευθύνει τον ασθενή στην ηλεκτρονική έκδοση του φύλλου οδηγιών χρήσης. **[Τροπολογία 70]**

(130) Η χρήση πολύγλωσσων συσκευασιών μπορεί να αποτελέσει εργαλείο για την πρόσβαση σε φάρμακα, ιδίως για μικρές αγορές και σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας. Όταν χρησιμοποιούνται πολύγλωσσες συσκευασίες, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν να χρησιμοποιείται στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης μια επίσημη γλώσσα της Ένωσης που είναι ευρέως κατανοητή στα κράτη μέλη στην αγορά των οποίων διατίθεται η πολύγλωσση συσκευασία. ***Παρόλο που οι ηλεκτρονικές πληροφορίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να διευκολύνουν την ανακατανομή πακέτων μεταξύ των κρατών μελών, οι γλωσσικές απαιτήσεις στις ετικέτες εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση. Η χορήγηση εξαίρεσης από την υποχρέωση αναγραφής των πληροφοριών σε επίσημη γλώσσα κράτους μέλους και η υποχρέωση να χρησιμοποιείται η διεθνής κοινόχρηστη ονομασία για τα φάρμακα που δεν προορίζονται για αυτοχορήγηση από τον ασθενή, μαζί με την παροχή ηλεκτρονικών πληροφοριών για το προϊόν, θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων και καταστήσουν ευκολότερη την ανακατανομή των φαρμάκων μεταξύ των κρατών μελών.*** **[Τροπολογία 71]**

(131) Για να εξασφαλιστεί υψηλό επίπεδο διαφάνειας όσον αφορά τη δημόσια στήριξη για την έρευνα και την ανάπτυξη φαρμάκων, η υποβολή εκθέσεων σχετικά με τη δημόσια συνεισφορά για την ανάπτυξη ενός συγκεκριμένου φαρμάκου θα πρέπει να αποτελεί απαίτηση για όλα τα φάρμακα. Ωστόσο, δεδομένης της πρακτικής δυσκολίας να προσδιοριστεί ***σε τρίτες χώρες*** ο τρόπος με τον οποίο τα μέσα έμμεσης δημόσιας χρηματοδότησης, όπως τα φορολογικά πλεονεκτήματα, έχουν στηρίξει ένα συγκεκριμένο προϊόν, η υποχρέωση υποβολής εκθέσεων ***σχετικά με την οικονομική στήριξη από οντότητες εκτός της Ένωσης*** θα πρέπει να αφορά μόνο την άμεση δημόσια χρηματοδοτική στήριξη, όπως άμεσες επιχορηγήσεις ή συμβάσεις. Ως εκ τούτου, οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας διασφαλίζουν, με την επιφύλαξη των κανόνων για την προστασία των δεδομένων εμπιστευτικού και προσωπικού χαρακτήρα, τη διαφάνεια όσον αφορά ~~κάθε άμεση~~ ***τη*** χρηματοδοτική στήριξη που λαμβάνεται από οποιαδήποτε δημόσια αρχή ~~ή~~***,*** δημόσιο φορέα***, φιλανθρωπικό ή μη κερδοσκοπικό οργανισμό ή ταμείο*** για την άσκηση δραστηριοτήτων έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων. **[Τροπολογία 72]**

(132) Για να εξασφαλιστεί η ακρίβεια των πληροφοριών που δημοσιοποιούνται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, οι δηλωθείσες πληροφορίες πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο από ανεξάρτητο ελεγκτή.

(133) Προκειμένου να διασφαλιστεί η εναρμονισμένη και συνεπής υποβολή εκθέσεων σχετικά με τη δημόσια συνεισφορά για την ανάπτυξη συγκεκριμένων φαρμάκων, η Επιτροπή θα πρέπει να είναι σε θέση να εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για την αποσαφήνιση των αρχών και του μορφότυπου που θα πρέπει να τηρεί ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κατά την υποβολή των εν λόγω πληροφοριών.

(134) Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται με την επιφύλαξη της εφαρμογής των μέτρων που θεσπίζονται δυνάμει της οδηγίας 2006/114/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([36]) ή δυνάμει της οδηγίας 2005/29/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([37]). Ως εκ τούτου, οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας σχετικά με τη διαφήμιση φαρμάκων θα πρέπει να θεωρούνται, κατά περίπτωση, lex specialis σε σχέση με την οδηγία 2005/29/ΕΚ.

(135) Η διαφήμιση, ακόμη και για τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, μπορεί να επηρεάσει τη δημόσια υγεία και να στρεβλώσει τον ανταγωνισμό. Ως εκ τούτου, η διαφήμιση φαρμάκων θα πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια. Τα άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν φάρμακα μπορούν να αξιολογήσουν δεόντως τις πληροφορίες που περιέχονται στις διαφημίσεις χάρη στις γνώσεις, την εκπαίδευση και την πείρα που διαθέτουν. Η διαφήμιση φαρμάκων σε άτομα τα οποία δεν μπορούν να αξιολογήσουν δεόντως τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε κακή χρήση ή υπερκατανάλωση φαρμάκων που ενδέχεται να βλάψει τη δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να απαγορεύεται η διαφήμιση στο ευρύ κοινό φαρμάκων που διατίθενται μόνο με ιατρική συνταγή. Επιπλέον, πρέπει να απαγορεύεται η δωρεάν διανομή δειγμάτων στο ευρύ κοινό για διαφημιστικούς σκοπούς, καθώς και η τηλεαγορά φαρμάκων σύμφωνα με την οδηγία 2010/13/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([38]). Θα πρέπει να επιτρέπεται η χορήγηση δωρεάν δειγμάτων φαρμάκων, τηρουμένων ορισμένων περιοριστικών όρων, στα άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν φάρμακα, προκειμένου αυτά να εξοικειώνονται με τα νέα προϊόντα και να αποκτούν κάποια εμπειρία στη χρήση τους.

([36]) Οδηγία 2006/114/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για την παραπλανητική και τη συγκριτική διαφήμιση (ΕΕ L 376 της 27.12.2006, σ. 21).

([37]) Οδηγία 2005/29/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Μαΐου 2005, για τις αθέμιτες εμπορικές πρακτικές των επιχειρήσεων προς τους καταναλωτές στην εσωτερική αγορά και για την τροποποίηση της οδηγίας 84/450/ΕΟΚ του Συμβουλίου, των οδηγιών 97/7/ΕΚ, 98/27/ΕΚ, 2002/65/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 2006/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου («Οδηγία για τις αθέμιτες εμπορικές πρακτικές») (ΕΕ L 149 της 11.6.2005, σ. 22).

([38]) Οδηγία 2010/13/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 10ης Μαρτίου 2010, για τον συντονισμό ορισμένων νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την παροχή υπηρεσιών οπτικοακουστικών μέσων (οδηγία για τις υπηρεσίες οπτικοακουστικών μέσων) (ΕΕ L 95 της 15.4.2010, σ. 1).

(135α) Η σαφής, αμερόληπτη και ανεξάρτητη ενημέρωση του κοινού από επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με ένα φάρμακο και την ορθή χρήση του μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην ενημέρωση των πολιτών και στην καταπολέμηση της παραπληροφόρησης, ιδίως κατά τη διάρκεια καταστάσεων έκτακτης ανάγκης στον τομέα της υγείας, όπως η πανδημία της COVID-19. Τα κράτη μέλη θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι δεν θα πρέπει να παρεμποδίζεται η ικανότητα των επαγγελματιών του τομέα της υγείας να ανταλλάσσουν σαφείς, αμερόληπτες και ανεξάρτητες πληροφορίες, είτε σε άμεση συνομιλία με ασθενή είτε σε ευρύτερη επικοινωνία. **[Τροπολογία 73]**

(136) Η διαφήμιση των φαρμάκων θα πρέπει να αποσκοπεί στη διάδοση αντικειμενικών και αμερόληπτων πληροφοριών σχετικά με το φάρμακο. Για τον σκοπό αυτόν, απαγορεύεται ρητώς να μνημονεύεται αρνητικά ένα άλλο φάρμακο ή να υποδηλώνεται ότι το διαφημιζόμενο φάρμακο μπορεί να είναι ασφαλέστερο ή αποτελεσματικότερο από άλλο φάρμακο. Η σύγκριση φαρμάκων θα πρέπει να επιτρέπεται μόνον εάν οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του διαφημιζόμενου φαρμάκου ***όσον αφορά τις ενδείξεις και την κατηγορία των ασθενών στους οποίους απευθύνεται***. Η απαγόρευση αυτή καλύπτει κάθε φάρμακο, μεταξύ αυτών και τα βιοομοειδή, και, ως εκ τούτου, θα είναι παραπλανητικό να αναφέρεται στη διαφήμιση ότι ένα βιοομοειδές φάρμακο δεν θα είναι εναλλάξιμο με το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο ή με άλλο βιοομοειδές από το ίδιο πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο. Πρόσθετοι αυστηροί κανόνες σχετικά με την αρνητική και τη συγκριτική διαφήμιση ανταγωνιστικών φαρμάκων θα απαγορεύουν ισχυρισμούς που μπορούν να παραπλανήσουν τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να τα συνταγογραφούν, να τα χορηγούν ή να τα προμηθεύουν. **[Τροπολογία 74]**

(137) Η διάδοση πληροφοριών που προωθούν την αγορά φαρμάκων θα πρέπει να θεωρείται ότι εμπίπτει στην έννοια της διαφήμισης φαρμάκων, ακόμη και όταν οι εν λόγω πληροφορίες δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο φάρμακο αλλά σε μη προσδιοριζόμενα φάρμακα.

(138) Η διαφήμιση των φαρμάκων θα πρέπει να υπόκειται σε αυστηρές προϋποθέσεις και σε κατάλληλο και αποτελεσματικό έλεγχο. Είναι σκόπιμο, για τον σκοπό αυτόν, να ληφθούν ως παραδείγματα οι μηχανισμοί ελέγχου που θεσπίζει η οδηγία 2006/114/ΕΟΚ.

(138α) Λόγω της παγκόσμιας εμβέλειας των μέσων κοινωνικής δικτύωσης, οι ασθενείς και οι καταναλωτές εκτίθενται όλο και περισσότερο στις πρακτικές προώθησης που χρησιμοποιούνται διάσημοι για τη διαφήμιση φαρμακευτικών προϊόντων. Η Επιτροπή θα πρέπει να αξιολογήσει την προβολή και τον αντίκτυπο της διαφήμισης και της διαδικτυακής προώθησης φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και να εκδώσει συγκεκριμένους κανόνες για τη ρύθμιση των εν λόγω πρακτικών διαφήμισης και προώθησης. **[Τροπολογία 75]**

(139) Οι ιατρικοί επισκέπτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση των πωλήσεων των φαρμάκων. Θα πρέπει, επομένως, να τους επιβληθούν ορισμένες υποχρεώσεις, και ιδίως η υποχρέωση παροχής της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος στον επισκεπτόμενο.

(139α) Ακόμη και η ελάχιστη προτροπή μπορεί να οδηγήσει σε μεροληπτικές αποφάσεις όσον αφορά τη συμπεριφορά των ιατρών κατά τη συνταγογράφηση. Επομένως, για να αποφευχθεί η σύγκρουση συμφερόντων, τα κράτη μέλη θα πρέπει να τηρούν μητρώο διαφάνειας για τη μεταβίβαση αξίας όσον αφορά τις διαφημιστικές δραστηριότητες που απευθύνονται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές φαρμάκων. Η Επιτροπή θα πρέπει να δημιουργήσει διαδικτυακή πύλη στην οποία θα αναφέρονται όλα τα εθνικά μητρώα μεταφορών αξίας σε άτομα εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν φάρμακα. **[Τροπολογία 76]**

(140) Τα καινοτόμα φάρμακα «συνδυασμού» και άλλα φάρμακα που έχουν ήδη αναπτυχθεί είναι πολύπλοκα όσον αφορά τη σύνθεση και τη χορήγησή τους. Ως εκ τούτου, εκτός από τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν φάρμακα, και τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν φάρμακα πρέπει να είναι εξοικειωμένα με όλα τα χαρακτηριστικά των εν λόγω φαρμάκων, ιδίως με την ασφαλή χορήγηση και χρήση, συμπεριλαμβανομένων των ολοκληρωμένων οδηγιών προς τους ασθενείς. Για τον σκοπό αυτόν, επιτρέπεται επίσης σαφώς η παροχή πληροφοριών σχετικά με φάρμακα για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή σε πρόσωπα που έχουν τα προσόντα να τα χορηγούν.

(141) Τα πρόσωπα που έχουν τα προσόντα να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν φάρμακα θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε ουδέτερη, αντικειμενική πηγή πληροφοριών σχετικά με τα προϊόντα που διατίθενται στην αγορά. Ωστόσο, εναπόκειται στα κράτη μέλη να λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα για τον σκοπό αυτόν, λαμβάνοντας υπόψη την ιδιαίτερη κατάστασή τους.

(142) Ως εκ τούτου, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι λαμβάνονται δεόντως υπόψη οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων σε παιδιά κατά τη στιγμή της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, είναι απαραίτητο να προβλεφθεί απαίτηση σύμφωνα με την οποία, για τα νέα φάρμακα ή σε περίπτωση ανάπτυξης παιδιατρικών ενδείξεων ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων που καλύπτονται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ή από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας, θα πρέπει να υποβάλλονται είτε τα αποτελέσματα των μελετών σε παιδιατρικό πληθυσμό σύμφωνα με συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας είτε απόδειξη χορήγησης απαλλαγής ή αναβολής, ταυτόχρονα με την υποβολή αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή αίτησης για νέα θεραπευτική ένδειξη, νέα φαρμακοτεχνική μορφή ή νέα οδό χορήγησης. Για να

εξασφαλιστεί ότι τα δεδομένα που υποστηρίζουν την άδεια κυκλοφορίας σχετικά με τη χρήση ενός φαρμάκου σε παιδιά, οι αρμόδιες για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου αρχές θα πρέπει να ελέγχουν τη συμμόρφωση με το συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας και τυχόν απαλλαγές και αναβολές στο στάδιο της επικύρωσης για τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

(143) Για να παρέχονται στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και στους ασθενείς πληροφορίες σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα αποτελέσματα των μελετών που διεξάγονται σύμφωνα με πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, ανεξάρτητα από το αν υποστηρίζουν ή όχι τη χρήση του φαρμάκου σε παιδιά, θα πρέπει να περιλαμβάνονται κατάλληλες πληροφορίες στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, κατά περίπτωση, στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Οι πληροφορίες σχετικά με τις απαλλαγές θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στις πληροφορίες για το προϊόν. Σε περίπτωση συμμόρφωσης με όλα τα μέτρα του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, αυτό θα πρέπει να καταγράφεται στην άδεια κυκλοφορίας και στη συνέχεια, βάσει αυτού του γεγονότος, οι επιχειρήσεις θα μπορούν να λαμβάνουν ανταμοιβές.

(144) Τα σχετικά δεδομένα και οι πληροφορίες που συλλέγονται μέσω κλινικών μελετών που διενεργήθηκαν πριν από τη θέσπιση κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα στην Ένωση και λαμβάνονται από τις αρμόδιες αρχές θα πρέπει να αξιολογούνται χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση και να λαμβάνονται υπόψη για ενδεχόμενη τροποποίηση των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας.

(145) Προκειμένου να διασφαλιστούν ενιαίοι όροι για την εφαρμογή ~~του παρόντος κανονισμού~~ ***της παρούσας οδηγίας***, θα πρέπει να ανατεθούν στην Επιτροπή εκτελεστικές αρμοδιότητες. Οι εν λόγω αρμοδιότητες θα πρέπει να ασκούνται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 182/2011 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([39]). **[Τροπολογία 77]**

(146) Λόγω της ανάγκης να μειωθεί ο συνολικός χρόνος έγκρισης των φαρμάκων, το χρονικό διάστημα μεταξύ της γνωμοδότησης της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) και της τελικής απόφασης σχετικά με οποιαδήποτε απόφαση της Επιτροπής σχετικά με τις εθνικές άδειες κυκλοφορίας, ιδίως όσον αφορά τις παραπομπές, θα πρέπει να μειωθεί, καταρχήν, σε 46 ημέρες.

(147) Βάσει της γνώμης του Οργανισμού, η Επιτροπή θα πρέπει να εκδίδει απόφαση σχετικά με την παραπομπή μέσω εκτελεστικών πράξεων. Σε αιτιολογημένες περιπτώσεις, η Επιτροπή μπορεί να επιστρέψει τη γνώμη προς περαιτέρω εξέταση ή να αποκλίνει στην απόφασή της από τη γνώμη του Οργανισμού. Λαμβανομένης υπόψη της ανάγκης ταχείας διάθεσης φαρμάκων στους ασθενείς, θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι ο πρόεδρος της Μόνιμης Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση θα χρησιμοποιεί τους διαθέσιμους μηχανισμούς βάσει του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011 και ιδίως τη δυνατότητα να λαμβάνει τη γνώμη των επιτροπών με γραπτή διαδικασία και εντός σύντομων προθεσμιών, οι οποίες, καταρχήν, δεν θα υπερβαίνουν τις 10 ημερολογιακές ημέρες.

(148) Η Επιτροπή θα πρέπει να εξουσιοδοτηθεί να θεσπίζει κάθε αναγκαία μεταβολή στο παράρτημα ΙΙ για να το προσαρμόζει στην επιστημονική και την τεχνική πρόοδο.

(149) Για τη συμπλήρωση ή την τροποποίηση ορισμένων μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θα πρέπει να ανατεθεί στην Επιτροπή η εξουσία έκδοσης πράξεων σύμφωνα με το άρθρο 290 ΣΛΕΕ όσον αφορά τον καθορισμό της διαδικασίας εξέτασης της αίτησης πιστοποιητικού κύριου αρχείου δραστικής ουσίας, της δημοσίευσης των εν λόγω πιστοποιητικών, της διαδικασίας τροποποίησης του κύριου αρχείου δραστικής ουσίας και του πιστοποιητικού του, της πρόσβασης στο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας και την έκθεση αξιολόγησής του· τον καθορισμό πρόσθετων κύριων αρχείων ~~ποιότητας~~ για την παροχή πληροφοριών σχετικά με συστατικό του φαρμάκου, της διαδικασίας εξέτασης της αίτησης πιστοποιητικού κύριου φακέλου ποιότητας ***ή μιας τεχνολογικής πλατφόρμας πιστοποιητικού κύριου αρχείου***, της δημοσίευσης των εν λόγω πιστοποιητικών, της διαδικασίας τροποποίησης του κύριου αρχείου ~~ποιότητας~~ και του πιστοποιητικού του, καθώς και της πρόσβασης στο κύριο αρχείο ~~ποιότητας~~ και την έκθεση αξιολόγησής του· τον καθορισμό των περιπτώσεων στις οποίες ενδέχεται να απαιτούνται μετεγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας·· τον προσδιορισμό των κατηγοριών φαρμάκων για τα οποία θα μπορούσε να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας που υπόκειται σε ειδικές υποχρεώσεις και τον καθορισμό των διαδικασιών και των απαιτήσεων για τη χορήγηση της εν λόγω άδειας κυκλοφορίας και για την ανανέωσή της· τον καθορισμό εξαιρέσεων από την τροποποίηση και τις κατηγορίες στις οποίες θα πρέπει να ταξινομηθούν οι τροποποιήσεις και τον καθορισμό διαδικασιών για την εξέταση των αιτήσεων τροποποίησης των όρων των αδειών κυκλοφορίας, καθώς και τον προσδιορισμό των προϋποθέσεων και των διαδικασιών συνεργασίας με τρίτες χώρες και διεθνείς οργανισμούς για την εξέταση των αιτήσεων για τις εν λόγω τροποποιήσεις. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό η Επιτροπή να διεξάγει, κατά τις προπαρασκευαστικές της εργασίες, τις κατάλληλες διαβουλεύσεις, μεταξύ άλλων σε επίπεδο

([39]) Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 182/2011 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Φεβρουαρίου 2011, για τη θέσπιση κανόνων και γενικών αρχών σχετικά με τους τρόπους ελέγχου από τα κράτη μέλη της άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων από την Επιτροπή (ΕΕ L 55 της 28.2.2011, σ. 13).

εμπειρογνωμόνων, και οι διαβουλεύσεις αυτές να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις αρχές που ορίζονται στη διοργανική συμφωνία της 13ης Απριλίου 2016 για τη βελτίωση του νομοθετικού έργου ([40]). Πιο συγκεκριμένα, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ίση συμμετοχή στην προετοιμασία των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο λαμβάνουν όλα τα έγγραφα κατά τον ίδιο χρόνο με τους εμπειρογνώμονες των κρατών μελών, και οι εμπειρογνώμονές τους έχουν συστηματικά πρόσβαση στις συνεδριάσεις των ομάδων εμπειρογνωμόνων της Επιτροπής που ασχολούνται με την προετοιμασία κατ' εξουσιοδότηση πράξεων. **[Τροπολογία 78]**

(150) Η παρούσα οδηγία επιδιώκει να εξασφαλίσει το δικαίωμα πρόσβασης στην πρόληψη σε θέματα υγείας και σε ιατρική περίθαλψη, σύμφωνα με τις προϋποθέσεις που ορίζονται στις εθνικές νομοθεσίες και πρακτικές, καθώς και να εξασφαλίσει υψηλό επίπεδο προστασίας της υγείας του ανθρώπου κατά τον καθορισμό και την εφαρμογή όλων των πολιτικών και δράσεων της Ένωσης, όπως ορίζεται στο άρθρο 35 του Χάρτη των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

(151) Δεδομένου ότι οι στόχοι της παρούσας οδηγίας, και συγκεκριμένα η θέσπιση κανόνων για τα φάρμακα με στόχο την εξασφάλιση της προστασίας της δημόσιας υγείας και του περιβάλλοντος, καθώς και της λειτουργίας της εσωτερικής αγοράς, είναι αδύνατον να επιτευχθούν επαρκώς από τα κράτη μέλη, διότι οι εθνικοί κανόνες θα οδηγήσουν σε απεναρμόνιση, άνιση πρόσβαση των ασθενών σε φάρμακα, και εμπόδια για την εσωτερική αγορά, μπορούν όμως, λόγω των αποτελεσμάτων της οδηγίας, να επιτευχθούν καλύτερα σε ενωσιακό επίπεδο, η Ένωση μπορεί να λάβει μέτρα, σύμφωνα με την αρχή της επικουρικότητας όπως αυτή καθορίζεται στο άρθρο 5 της Συνθήκης για την Ευρωπαϊκή Ένωση. Σύμφωνα με την αρχή της αναλογικότητας του ίδιου άρθρου, η παρούσα οδηγία δεν υπερβαίνει τα αναγκαία όρια για την επίτευξη των στόχων αυτών.

(152) Σύμφωνα με την κοινή πολιτική δήλωση, της 28ης Σεπτεμβρίου 2011, των κρατών μελών και της Επιτροπής σχετικά με τα επεξηγηματικά έγγραφα ([41]), τα κράτη μέλη ανέλαβαν να συνοδεύουν, όταν αυτό δικαιολογείται, την κοινοποίηση των μέτρων μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο με ένα ή περισσότερα έγγραφα στα οποία θα επεξηγείται η σχέση μεταξύ των επιμέρους διατάξεων της οδηγίας που μεταφέρεται στο εθνικό δίκαιο και των αντίστοιχων διατάξεων των πράξεων μεταφοράς. Όσον αφορά την παρούσα οδηγία, ο νομοθέτης θεωρεί ότι η διαβίβαση τέτοιων εγγράφων είναι δικαιολογημένη,

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Κεφάλαιο I

Αντικείμενο, πεδίο εφαρμογής και ορισμοί

Άρθρο 1

Αντικείμενο και πεδίο εφαρμογής

1. Η παρούσα οδηγία θεσπίζει κανόνες για τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά, την παρασκευή, την εισαγωγή, την εξαγωγή, την προμήθεια, τη διανομή, τη φαρμακοεπαγρύπνηση, τον έλεγχο και τη χρήση των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.

2. Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται μόνο στα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση τα οποία προορίζονται να κυκλοφορήσουν ~~στην αγορά~~ ***στις αγορές των κρατών μελών***. **[Τροπολογία 79]**

3. Εκτός από τα προϊόντα που αναφέρονται στην παράγραφο 2, το κεφάλαιο XI εφαρμόζεται επίσης στα αρχικά υλικά, τις δραστικές ουσίες, τα έκδοχα και τα ενδιάμεσα προϊόντα.

4. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες, λαμβανομένων υπόψη όλων των χαρακτηριστικών του, ένα προϊόν εμπίπτει στον ορισμό του «φαρμάκου» και στον ορισμό προϊόντος που καλύπτεται από άλλη ενωσιακή νομοθεσία και υπάρχει σύγκρουση μεταξύ της παρούσας οδηγίας και άλλης ενωσιακής νομοθεσίας, υπερισχύουν οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας.

Στις περιπτώσεις στις οποίες, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα χαρακτηριστικά της, ανακύπτουν ζητήματα σχετικά με το κανονιστικό καθεστώς μιας ουσίας ή ενός προϊόντος, η αρμόδια αρχή ή, στην περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, ο Οργανισμός διαβουλεύεται με άλλους σχετικούς συμβουλευτικούς και ρυθμιστικούς φορείς με σκοπό τη λήψη απόφασης σχετικά με το κανονιστικό καθεστώς της συγκεκριμένης ουσίας ή προϊόντος. Σε κάθε απόφαση επί του θέματος αυτού, η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός δημοσιοποιεί τις απόψεις άλλων αρχών ή φορέων των οποίων ζητήθηκε η γνώμη. **[Τροπολογία 80]**

([40]) ΕΕ L 123 της 12.5.2016, σ. 1.
([41]) ΕΕ C 369 της 17.12.2011, σ. 14.

5. Η οδηγία δεν εφαρμόζεται:

α) στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με συνταγή προορισμένη για συγκεκριμένο ασθενή («γαληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιίας»)·

β) στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με φαρμακοποιία και προορίζονται να χορηγηθούν απευθείας στους ασθενείς που προμηθεύονται φάρμακα από το φαρμακείο αυτό ***ή σε άλλο φαρμακείο που έχει ως στόχο να προμηθεύει το φάρμακο απευθείας στον ασθενή*** [«γαληνικό σκεύασμα της (ισχύουσας) φαρμακοποιίας»]· **[Τροπολογία 81]**

γ) στα υπό έρευνα φάρμακα όπως ορίζονται στο άρθρο 2 σημείο 5 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014·

γα) στα φάρμακα που παρασκευάζονται εκ των προτέρων, σε δεόντως αιτιολογημένες περιπτώσεις, από το φαρμακευτικό τμήμα νοσοκομείου («νοσοκομειακός χημικός τύπος») που παρέχεται με ιατρική συνταγή σε έναν ή περισσότερους ασθενείς από το φαρμακευτικό τμήμα του νοσοκομείου. **[Τροπολογία 82]**

6. Τα φάρμακα που αναφέρονται στην παράγραφο 5 ~~στοιχείο~~ ***στοιχεία*** α) ***και β***) μπορούν να παρασκευάζονται εκ των προτέρων σε δεόντως αιτιολογημένες περιπτώσεις από φαρμακείο που εξυπηρετεί νοσοκομείο, βάσει των εκτιμώμενων ιατρικών συνταγών εντός του εν λόγω νοσοκομείου για τις επόμενες επτά ημέρες ***ή όταν δικαιολογείται δεόντως βάσει της σταθερότητας του φαρμάκου εντός διαφορετικής προθεσμίας***. **[Τροπολογία 83]**

7. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για την ανάπτυξη της παραγωγής και της χρήσης φαρμάκων που προκύπτουν από ουσίες ανθρώπινης προέλευσης που προέρχονται από εθελοντικές μη αμειβόμενες δωρεές ***σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2024/1938.*** **[Τροπολογία 84]**

8. Η παρούσα οδηγία και όλοι οι κανονισμοί στους οποίους αναφέρεται δεν θίγουν την εφαρμογή εθνικής νομοθεσίας που απαγορεύει ή περιορίζει τη χρήση οποιουδήποτε συγκεκριμένου είδους ουσίας ανθρώπινης προέλευσης ή ζωικών κυττάρων ή την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που περιέχουν, αποτελούνται ή προέρχονται από αυτά τα ζωικά κύτταρα ή ουσίες ανθρώπινης προέλευσης για λόγους που δεν εξετάζονται από την προαναφερθείσα ενωσιακή νομοθεσία. Τα κράτη μέλη γνωστοποιούν τη σχετική εθνική νομοθεσία στην Επιτροπή.

9. Οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας δεν θίγουν τις αρμοδιότητες των αρχών των κρατών μελών ούτε όσον αφορά τον καθορισμό των τιμών των φαρμάκων ούτε όσον αφορά την υπαγωγή τους στο πεδίο εφαρμογής των εθνικών συστημάτων ασφάλισης υγείας, βάσει υγειονομικών, οικονομικών και κοινωνικών προϋποθέσεων.

10. Η παρούσα οδηγία δεν θίγει την εφαρμογή εθνικών νομοθεσιών που απαγορεύουν ή περιορίζουν τα ακόλουθα:

~~α) την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν ως αντισυλληπτικά ή για τη διακοπή της κύησης.~~ **[Τροπολογία 85]**

β) τη χρήση οποιουδήποτε συγκεκριμένου είδους ουσίας ανθρώπινης προέλευσης ή ζωικών κυττάρων, για λόγους που δεν εξετάζονται από την προαναφερθείσα ενωσιακή νομοθεσία·

γ) την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που περιέχουν, αποτελούνται ή προέρχονται από αυτά τα ζωικά κύτταρα ή ουσίες ανθρώπινης προέλευσης, για λόγους που δεν εξετάζονται από την ενωσιακή νομοθεσία.

Άρθρο 2

Φάρμακα προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται στο πλαίσιο νοσοκομειακής εξαίρεσης

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 1 παράγραφος 1, μόνο το παρόν άρθρο εφαρμόζεται στα φάρμακα προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται εκτάκτως σύμφωνα με τις απαιτήσεις της παραγράφου 3 και χρησιμοποιούνται εντός του ίδιου κράτους μέλους σε νοσοκομείο υπό την αποκλειστική επαγγελματική ευθύνη ιατρού ***και, κατά περίπτωση, νοσοκομειακού φαρμακοποιού. Για να πληρούνται τα κριτήρια της «έκτακτης ανάγκης», η εξαίρεση γίνεται μόνο για τη συμμόρφωση,*** ~~προκειμένου να συμμορφώνονται~~ με ατομική ιατρική συνταγή εξατομικευμένου προϊόντος για ~~συγκεκριμένο~~ ***τις ειδικές ανάγκες συγκεκριμένου*** ασθενή («φάρμακα προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης»). **[Τροπολογία 86]**

2. Για την παρασκευή φαρμάκου προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζεται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης απαιτείται έγκριση από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους («έγκριση βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης»). Τα κράτη μέλη κοινοποιούν κάθε τέτοια έγκριση, καθώς και μεταγενέστερες αλλαγές, στον Οργανισμό.

Αίτηση έγκρισης νοσοκομειακής εξαίρεσης υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους όπου βρίσκεται το νοσοκομείο. ***Η αίτηση περιλαμβάνει αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης.*** **[Τροπολογία 87]**

3. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης συμμορφώνονται με ~~απαιτήσεις ισοδύναμες με~~ τις ***ορθές πρακτικές παρασκευής φαρμάκων που προσαρμόζονται στις νοσοκομειακές διαδικασίες και ταυτόχρονα βασίζονται στις*** ορθές παρασκευαστικές πρακτικές και ~~την~~ ***στην*** ιχνηλασιμότητα για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών που αναφέρονται στα άρθρα 5 και 15 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 ***του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου*** [42] αντίστοιχα, καθώς και με απαιτήσεις φαρμακοεπαγρύπνησης ισοδύναμες με εκείνες που προβλέπονται σε επίπεδο Ένωσης σύμφωνα με τον [αναθεωρημένο κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. ***Αυτό επιτυγχάνεται, μεταξύ άλλων, με επιτόπιες επιθεωρήσεις και με σχέδια ιχνηλασιμότητας και φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς και με την αξιολόγηση των προκλινικών και των κλινικών δεδομένων που παράγονται από τον αιτούντα.*** **[Τροπολογία 88]**

4. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης***, καθώς και τυχόν σχετικά δεδομένα που προκύπτουν από την παρακολούθηση της κατάστασης ασθενών για επαρκές χρονικό διάστημα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου προηγμένης θεραπείας,*** συλλέγονται και υποβάλλονται από τον κάτοχο της έγκρισης νοσοκομειακής εξαίρεσης στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους τουλάχιστον ετησίως***. Τα δεδομένα συλλέγονται και υποβάλλονται με δομημένο και τυποποιημένο τρόπο που επιτρέπει να εξαχθούν ισχυρά, αξιόπιστα και συγκρίσιμα αποτελέσματα και συμπεράσματα***. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εξετάζει τα δεδομένα αυτά και επαληθεύει τη συμμόρφωση των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης προς τις απαιτήσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 3. ***Οι αρμόδιες αρχές εξασφαλίζουν ότι παρέχονται επιστημονικές και ρυθμιστικές συμβουλές σε μη κερδοσκοπικά ιδρύματα και σε πανεπιστημιακά ιδρύματα προκειμένου να διασφαλίζεται η ύπαρξη κατάλληλων μηχανισμών αναφοράς.*** **[Τροπολογία 89]**

5. Εάν η έγκριση νοσοκομειακής εξαίρεσης ανακληθεί λόγω ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα, η αρμόδια αρχή των κρατών μελών που ενέκρινε τη νοσοκομειακή εξαίρεση ενημερώνει σχετικά τον Οργανισμό και τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών.

6. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους διαβιβάζει ετησίως στον Οργανισμό τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα φαρμάκου προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζεται βάσει έγκρισης νοσοκομειακής εξαίρεσης. Ο Οργανισμός***,*** σε συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και την Επιτροπή***,*** δημιουργεί και ~~συντηρεί~~ ***διατηρεί, με τακτικές ενημερώσεις,*** αποθετήριο με τα εν λόγω δεδομένα***, καθώς και με πληροφορίες σχετικά με την αδειοδότηση, την αναστολή ή την ανάκληση των εγκρίσεων νοσοκομειακών εξαιρέσεων, οι οποίες επικαιροποιούνται τακτικά. Το κοινό θα έχει σχεδόν πλήρη πρόσβαση σε αυτό εκτός από τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα και τις πληροφορίες εμπορικού απορρήτου.*** **[Τροπολογία 90]**

7. Η Επιτροπή εκδίδει εκτελεστικές πράξεις με σκοπό να προσδιοριστούν τα ακόλουθα:

~~α) λεπτομέρειες της αίτησης για την έγκριση νοσοκομειακής εξαίρεσης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο, συμπεριλαμβανομένων των αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης για την έγκριση και των επακόλουθων αλλαγών.~~ **[Τροπολογία 91]**

β) ο μορφότυπος για τη συλλογή και την υποβολή των δεδομένων που αναφέρονται στην παράγραφο 4·

γ) οι λεπτομέρειες για την ανταλλαγή γνώσεων μεταξύ κατόχων έγκρισης νοσοκομειακής εξαίρεσης εντός του ίδιου κράτους μέλους ή διαφορετικών κρατών μελών·

γα) οι λεπτομέρειες για την καθοδήγηση των πανεπιστημιακών και άλλων μη κερδοσκοπικών ιδρυμάτων σχετικά με τις απαιτήσεις της ρήτρας νοσοκομειακής εξαίρεσης. **[Τροπολογία 92]**

~~δ) οι λεπτομέρειες για την παρασκευή και τη χρήση φαρμάκων προηγμένων θεραπειών στο πλαίσιο νοσοκομειακής εξαίρεσης σε έκτακτη βάση.~~ **[Τροπολογία 93]**

Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2.

Έως... [24 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για να συμπληρώσει την παρούσα οδηγία θεσπίζοντας:

α) λεπτομέρειες της αίτησης για την έγκριση νοσοκομειακής εξαίρεσης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο, συμπεριλαμβανομένων των αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης για την έγκριση και των επακόλουθων αλλαγών·

β) τον τρόπο για την εναρμονισμένη εφαρμογή σχετικά με την παρασκευή και τη χρήση φαρμάκων προηγμένων θεραπειών στο πλαίσιο νοσοκομειακής εξαίρεσης σε έκτακτη βάση. **[Τροπολογία 94]**

[42] Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 1).

8. Ο Οργανισμός υποβάλλει στην Επιτροπή έκθεση σχετικά με την πείρα που αποκτήθηκε από τις εγκρίσεις νοσοκομειακής εξαίρεσης με βάση τις συνεισφορές των κρατών μελών και τα δεδομένα που αναφέρονται στην παράγραφο 4. Η ***έκθεση δημοσιοποιείται. Η*** πρώτη έκθεση υποβάλλεται τρία έτη από την **…** [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] και στη συνέχεια ανά πενταετία. **[Τροπολογία 95]**

8α. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν τη διασυνοριακή ανταλλαγή φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που παρασκευάζονται βάσει νοσοκομειακής εξαίρεσης σε αιτιολογημένες περιπτώσεις ιατρικής ανάγκης και ελλείψει άλλων λύσεων για συγκεκριμένο ασθενή. Ένας δεύτερος ιατρός και ένας νοσοκομειακός φαρμακοποιός στο κράτος μέλος υποδοχής ορίζονται για την αποκλειστική επαγγελματική ευθύνη της χρήσης και της συλλογής δεδομένων παρακολούθησης για το φάρμακο προηγμένων θεραπειών. Οι πληροφορίες σχετικά με τη διασυνοριακή ανταλλαγή υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές αμφότερων των κρατών μελών και κοινοποιούνται στο δημόσιο αποθετήριο που αναφέρεται στην παράγραφο 6 από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους προέλευσης του φαρμάκου προηγμένων θεραπειών. **[Τροπολογία 96]**

Άρθρο 3

Εξαιρέσεις υπό ορισμένες περιστάσεις

1. Ένα κράτος μέλος μπορεί, για να ανταποκριθεί σε ειδικές ανάγκες, να εξαιρέσει από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας τα φάρμακα που χορηγήθηκαν κατόπιν καλόπιστης και αζήτητης παραγγελίας, τα οποία παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις προδιαγραφές εγκεκριμένου επαγγελματία του τομέα της υγείας και προορίζονται να χορηγηθούν σε συγκεκριμένο ασθενή, υπό την άμεση προσωπική ευθύνη του επαγγελματία ***ή να παρασκευαστούν σύμφωνα με τις προδιαγραφές αρμόδιας αρχής***. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή, τα κράτη μέλη ~~προτρέπουν~~ ***θεσπίζουν διαύλους για*** τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς ***και τους προτρέπουν*** να υποβάλλουν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης των εν λόγω προϊόντων στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 97. **[Τροπολογία 97]**

Για τα αλλεργιογόνα φάρμακα που παρέχονται σύμφωνα με την παρούσα παράγραφο, οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους μπορούν να ζητήσουν την υποβολή σχετικών πληροφοριών σύμφωνα με το παράρτημα ΙΙ.

2. Με την επιφύλαξη του άρθρου 30 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], τα κράτη μέλη δύνανται να επιτρέπουν προσωρινά τη χρήση και διανομή μη εγκεκριμένου φαρμάκου, ως αντίδραση σε εικαζομένη ή επιβεβαιωμένη διασπορά παθογόνων παραγόντων, τοξινών, χημικών παραγόντων ή πυρηνικής ακτινοβολίας, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβες.

3. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας, οι παρασκευαστές και οι επαγγελματίες του τομέα υγείας δεν υπέχουν αστική ή διοικητική ευθύνη για συνέπειες που απορρέουν από τη χρήση φαρμάκου εκτός των επιτρεπομένων θεραπευτικών ενδείξεων ή τη χρήση μη εγκεκριμένου φαρμάκου, όταν η χρήση αυτή συνιστάται ή απαιτείται από αρμόδια αρχή προς αντιμετώπιση της εικαζομένης ή επιβεβαιωμένης διασποράς παθογόνων παραγόντων, τοξινών, χημικών παραγόντων, ή πυρηνικής ακτινοβολίας που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβες. Οι διατάξεις αυτές εφαρμόζονται ανεξαρτήτως του αν έχει χορηγηθεί άδεια, εθνική ή κεντρική.

4. Η ευθύνη για ελαττωματικά προϊόντα, όπως προβλέπεται στην [οδηγία 85/374/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([43]) – ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη COM(2022)0495 όταν εκδοθεί], δεν επηρεάζεται από την παράγραφο 3.

Άρθρο 4

Ορισμοί

1. Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

1) «φάρμακο»: κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που πληροί τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

   α) κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που χαρακτηρίζεται ως έχουσα/έχων θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών του ανθρώπου· ή

([43]) Οδηγία 85/374/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 25ης Ιουλίου 1985, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σε θέματα ευθύνης λόγω ελαττωματικών προϊόντων (ΕΕ L 210 της 7.8.1985, σ. 29).

β) κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών δυναμένη/-ος να χρησιμοποιηθεί ή να χορηγηθεί σε άνθρωπο με σκοπό είτε να αποκατασταθούν, να διορθωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες με την άσκηση φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης, είτε να τεθεί ιατρική διάγνωση·

2) «ουσία»: κάθε ουσία ανεξαρτήτως προελεύσεως, που μπορεί να είναι:

α) ανθρώπινη, όπως ιστοί και κύτταρα, το ανθρώπινο αίμα, ανθρώπινες εκκρίσεις και παράγωγα ανθρώπινου αίματος·

β) ζωική, όπως ολόκληρα ζώα, όργανα ζώων και τμήματα αυτών, ζωικοί ιστοί και κύτταρα, εκκρίσεις ζώων, τοξίνες, εκχυλίσματα, αίμα ζώων και παράγωγα αίματος ζώων·

γ) φυτική, όπως φυτά, συμπεριλαμβανομένων των φυκών, τμήματα φυτών, φυτικές εκκρίσεις και εξιδρώματα, εκχυλίσματα·

δ) χημική, όπως χημικά στοιχεία, χημικές ύλες που απαντούν στη φύση και χημικά προϊόντα λαμβανόμενα εκ μετατροπής και συνθέσεως·

ε) μικροοργανισμοί, όπως βακτήρια, ιοί και πρωτόζωα·

στ) μύκητες, συμπεριλαμβανομένων των μικρομυκήτων (ζύμη)·

3) «δραστική ουσία»: κάθε ουσία ή μείγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή ενός φαρμάκου και η οποία/το οποίο, όταν χρησιμοποιείται στην παραγωγή του, γίνεται ενεργό συστατικό του εν λόγω προϊόντος που προορίζεται να ασκήσει φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση με σκοπό να αποκατασταθούν, να διορθωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες ή να τεθεί ιατρική διάγνωση·

4) «αρχικό υλικό»: κάθε υλικό από το οποίο παρασκευάζεται ή εκχυλίζεται δραστική ουσία·

5) «έκδοχο»: οιοδήποτε συστατικό φαρμάκου εκτός από τη δραστική ουσία·

6) «λειτουργικό έκδοχο»: έκδοχο που συμβάλλει ή ενισχύει τις επιδόσεις ενός φαρμάκου ή επιτελεί δράση συμπληρωματική της δραστικής ουσίας, αλλά δεν έχει από μόνο του θεραπευτική συμβολή·

7) «φάρμακο προηγμένων θεραπειών»: φάρμακο προηγμένων θεραπειών κατά την έννοια του άρθρου 2 παράγραφος 1 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007·

8) «αλλεργιογόνο προϊόν»: κάθε φάρμακο το οποίο προορίζεται για την αναγνώριση ή την πρόκληση μιας ειδικής επίκτητης τροποποίησης της ανοσολογικής απόκρισης σε κάποιον αλλεργιογόνο παράγοντα·

9) «αρμόδιες αρχές»: ο Οργανισμός και οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών·

10) «Οργανισμός»: ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων·

11) «μη κλινική»: μελέτη ή δοκιμή που διεξάγεται in vitro***, ex vivo***, in silico ή in chemico, ή δοκιμή in vivo που δεν αφορά τον άνθρωπο και σχετίζεται με τη διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου. Η δοκιμή αυτή μπορεί να περιλαμβάνει απλές και σύνθετες δοκιμασίες με βάση ανθρώπινα κύτταρα, συστήματα μικροφυσιολογίας συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων «οργάνου επί μικροκυκλώματος» (organ-on-chip), της μοντελοποίησης ~~με υπολογιστή~~ ***και άλλων in silico μεθόδων***, άλλων μεθόδων δοκιμών που βασίζονται στη βιολογία του ανθρώπου ή σε μη ανθρώπινη βιολογία, ***όπως μεταξύ άλλων τα μοντέλα με αυγά υδρόβιων οργανισμών,*** καθώς και δοκιμές με βάση ***ασπόνδυλα είδη*** και ζώα· **[Τροπολογία 98]**

12) «φάρμακο αναφοράς»: φάρμακο το οποίο έχει ή είχε άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση δυνάμει του άρθρου 5, σύμφωνα με το άρθρο 6·

13) «γενόσημο φάρμακο»: φάρμακο που έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το φάρμακο αναφοράς·

14) «βιολογικό φάρμακο»: φάρμακο του οποίου η δραστική ουσία παράγεται ή εξάγεται από βιολογική πηγή και το οποίο, λόγω της πολυπλοκότητάς του, του χαρακτηρισμού του και του προσδιορισμού της ποιότητάς του, μπορεί να απαιτεί συνδυασμό φυσικοχημικών-βιολογικών δοκιμών, καθώς και τη στρατηγική ελέγχου του·

15) «έγγραφο πρόσβασης»: το πρωτότυπο εγγράφου, υπογεγραμμένο από τον κύριο των δεδομένων ή τον εκπρόσωπό του, το οποίο δηλώνει ότι τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπέρ τρίτου από αρμόδια αρχή, τον Οργανισμό ή από την Επιτροπή για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας·

16) «φάρμακο συνδυασμού σταθερής δόσης»: φάρμακο που αποτελείται από συνδυασμό δραστικών ουσιών οι οποίες προορίζονται να τεθούν σε κυκλοφορία στην αγορά ως ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή·

17) «συσκευασία πολλαπλών φαρμάκων»: συσκευασία που περιέχει περισσότερα του ενός φάρμακα υπό ενιαία επινοημένη ονομασία και προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε ιατρική αγωγή, όταν τα επιμέρους φάρμακα που περιέχονται στη συσκευασία χορηγούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά για ιατρικούς σκοπούς·

18) «ραδιοφάρμακο»: κάθε φάρμακο το οποίο, όταν είναι έτοιμο προς χρήση, περιέχει ένα ή περισσότερο ραδιονουκλεΐδια (ραδιενεργά ισότοπα) για ιατρικούς σκοπούς·

19) «γεννήτρια ραδιονουκλεϊδίων»: κάθε σύστημα που περιλαμβάνει ένα σταθερό μητρικό ραδιονουκλεΐδιο από το οποίο παράγεται ένα θυγατρικό ραδιονουκλεΐδιο το οποίο λαμβάνεται με έκλουση ή με οποιαδήποτε άλλη μέθοδο και χρησιμοποιείται σε ένα ραδιοφάρμακο·

20) «κιτ»: κάθε παρασκεύασμα το οποίο επανασυνιστάται ή συνδυάζεται με ραδιονουκλεΐδια στο τελικό ραδιοφάρμακο, συνήθως πριν από τη χορήγησή του·

21) «πρόδρομος ραδιονουκλεϊδίων»: κάθε άλλο ραδιονουκλεΐδιο που παρασκευάζεται για τη ραδιενεργό σήμανση μιας άλλης ουσίας πριν από τη χορήγηση·

22) «αντιμικροβιακό»: κάθε φάρμακο με άμεση δράση επί μικροοργανισμών, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη λοιμώξεων ή λοιμωδών νόσων, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, ***των*** αντιιικών***, των*** ~~και~~ αντιμυκητιασικών ***και των αντιπρωτοζωικών***· **[Τροπολογία 99]**

23) «αναπόσπαστος συνδυασμός φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν»: συνδυασμός φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν, όπως ορίζεται στον κανονισμό (ΕΕ) 2017/745, στον οποίο:

α) τα δύο στοιχεία αποτελούν αδιάσπαστο προϊόν και η δράση του φαρμάκου είναι κύρια και όχι συμπληρωματική εκείνης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος· ή

β) το φάρμακο προορίζεται να χορηγηθεί με το ιατροτεχνολογικό προϊόν και τα δύο στοιχεία τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά με τρόπο ώστε να αποτελούν ενιαίο αδιάσπαστο προϊόν που προορίζεται αποκλειστικά για χρήση στον συγκεκριμένο συνδυασμό και το ιατροτεχνολογικό προϊόν δεν μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί·

24) «συνδυασμένο φάρμακο προηγμένης θεραπείας»: προϊόν όπως ορίζεται στο άρθρο 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων όπου ένα φάρμακο γονιδιακής θεραπείας αποτελεί μέρος του συνδυασμένου φαρμάκου προηγμένης θεραπείας·

25) «φάρμακο που χρησιμοποιείται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν»: φάρμακο που παρουσιάζεται σε συσκευασία με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή προορίζεται να χρησιμοποιηθεί μαζί με συγκεκριμένο ιατροτεχνολογικό προϊόν, όπως ορίζεται στον κανονισμό (ΕΕ) 2017/745, και αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος·

26) «συνδυασμός φαρμάκου με προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν»: συνδυασμός φαρμάκου με προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν [όπως ορίζεται ~~στον κανονισμό~~ ***στους κανονισμούς*** (ΕΕ) 2017/745 ***και (ΕΕ) 2017/746 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου*** [44]] όταν αμφότερα προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στον συγκεκριμένο συνδυασμό σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος· **[Τροπολογία 100]**

27) «ανοσολογικό φάρμακο»:

α) κάθε εμβόλιο ή αλλεργιογόνο προϊόν, ή

β) κάθε φάρμακο που αποτελείται από τοξίνες ή ορούς που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση παθητικής ανοσοποίησης ή για τη διάγνωση του βαθμού ανοσίας·

28) «εμβόλιο»: κάθε φάρμακο που προορίζεται να επάγει ανοσολογική απόκριση με σκοπό την πρόληψη, συμπεριλαμβανομένης της προφύλαξης μετά την έκθεση, και για τη θεραπεία νόσων που προκαλούνται από μολυσματικό παράγοντα·

29) «φάρμακο γονιδιακής θεραπείας»: φάρμακο~~, εξαιρουμένων των εμβολίων κατά λοιμωδών νόσων, το οποίο περιέχει ή αποτελείται από:~~ ***τύπου 1 ή τύπου 2***·

~~α) ουσία ή συνδυασμό ουσιών που προορίζεται για την επεξεργασία του γονιδιώματος ξενιστή σε συγκεκριμένες αλληλουχίες ή που περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα που έχουν υποστεί τέτοια τροποποίηση· ή~~

~~β) ανασυνδυασμένο ή συνθετικό νουκλεϊνικό οξύ που χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ανθρώπους με σκοπό τη ρύθμιση, την αντικατάσταση ή την προσθήκη γενετικής αλληλουχίας που επιτελεί την επίδρασή της με μεταγραφή ή μετάφραση του μεταφερόμενου γενετικού υλικού ή που περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα που έχουν υποστεί τις εν λόγω τροποποιήσεις.~~ **[Τροπολογία 101]**

[44] ***Κανονισμός (ΕΕ) 2017/746 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 5ης Απριλίου 2017, για τα in vitro διαγνωστικά ιατροτεχνολογικά προϊόντα και για την κατάργηση της οδηγίας 98/79/ΕΚ και της απόφασης 2010/227/ΕΕ της Επιτροπής (ΕΕ L 117 της 5.5.2017, σ. 176).***

***29α) «φάρμακο τύπου 1 για γονιδιακή θεραπεία»: φαρμακευτικό σκεύασμα που περιέχει ή αποτελείται από ουσία ή συνδυασμό ουσιών για την επεξεργασία του γονιδιώματος ξενιστή σε συγκεκριμένες αλληλουχίες ή που περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα που έχουν υποστεί τέτοια τροποποίηση·* [Τροπολογία 102]**

***29β) «φάρμακο τύπου 2 για γονιδιακή θεραπεία»: φαρμακευτικό σκεύασμα, εκτός από εμβόλιο για προστασία από λοιμώδες νόσημα, που περιέχει ή αποτελείται από ανασυνδυασμένο ή συνθετικό νουκλεϊνικό οξύ που χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ανθρώπους με σκοπό τη ρύθμιση, την αντικατάσταση ή την προσθήκη γενετικής αλληλουχίας που επιδρά μεταγράφοντας ή μεταφράζοντας το μεταφερόμενο γενετικό υλικό ή που περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα που έχουν υποστεί τις εν λόγω τροποποιήσεις·* [Τροπολογία 103]**

30) «θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων»: βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποστεί ουσιώδη τροποποίηση, έτσι ώστε βιολογικά χαρακτηριστικά, φυσιολογικές λειτουργίες ή δομικές ιδιότητες που έχουν σημασία για την προβλεπόμενη κλινική χρήση του προϊόντος έχουν αλλοιωθεί, ή το οποίο περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την ίδια ουσιώδη λειτουργία/-ες στον λήπτη με αυτή που επιτελούν στον δότη·

β) παρουσιάζεται να έχει ιδιότητες, ή χρησιμοποιείται, ή χορηγείται σε ανθρώπους για τη θεραπεία, την πρόληψη ή τη διάγνωση νόσου χάρη στη φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση των κυττάρων ή των ιστών του.

Για τους σκοπούς του στοιχείου α), οι τροποποιήσεις που παρατίθενται στο παράρτημα Ι του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, ειδικότερα, δεν θεωρούνται ουσιώδεις τροποποιήσεις.

***30α) «τεχνολογία πλατφόρμας»: τεχνολογία ή σύνολο τεχνολογιών που είναι περιεκτικές, επακριβώς χαρακτηρισμένες, αναπαραγώγιμες και χρησιμοποιούνται για τη στήριξη της ανάπτυξης, τη διαδικασία παρασκευής, τον έλεγχο της ποιότητας ή τη δοκιμή φαρμάκων ή των συστατικών τους, βασίζονται σε προηγούμενες γνώσεις και έχουν καθοριστεί σύμφωνα με τις ίδιες υποκείμενες επιστημονικές αρχές·* [Τροπολογία 104]**

***30β) «κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας»: έγγραφο που συντάσσεται από τον ιδιοκτήτη της τεχνολογίας πλατφόρμας, το οποίο περιέχει δεδομένα μιας τεχνολογίας πλατφόρμας για την οποία υπάρχει επιστημονική εύλογη βεβαιότητα ότι οι υποκείμενες επιστημονικές αρχές στις οποίες βασίζεται η τεχνολογία πλατφόρμας θα παραμείνουν αμετάβλητες ανεξάρτητα από το φάρμακο και θα ισχύουν ανεξάρτητα από τα συστατικά που προστίθενται στην πλατφόρμα για το φαρμακευτικό προϊόν·* [Τροπολογία 105]**

31) «φάρμακο από SoHO πλην των φαρμάκων προηγμένης θεραπείας»: κάθε φάρμακο που περιέχει, αποτελείται ή προέρχεται από ουσία ανθρώπινης προέλευσης (SoHO), όπως ορίζεται στον κανονισμό [κανονισμός SoHO], εκτός από ιστούς και κύτταρα, και το οποίο έχει τυποποιημένη σύσταση και παρασκευάζεται με:

α) μέθοδο που περιλαμβάνει βιομηχανική διεργασία, η οποία περιλαμβάνει τη συγκέντρωση υλικού από δωρεές ~~ή~~***, για σκοπούς πέραν της επεξεργασίας ουσιών ανθρώπινης προέλευσης για συμπυκνώματα ή για την αδρανοποίηση των παθογόνων· ή*** [Τροπολογία 106]**

β) διεργασία εξαγωγής δραστικού συστατικού από την ουσία ανθρώπινης προέλευσης ή μετατροπής της ουσίας ανθρώπινης προέλευσης με τροποποίηση των εγγενών ιδιοτήτων της·

32) «σχέδιο διαχείρισης κινδύνου»: λεπτομερής περιγραφή του συστήματος διαχείρισης του κινδύνου·

33) «εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου»: η αξιολόγηση των κινδύνων για το περιβάλλον ή των κινδύνων για τη δημόσια υγεία που ενέχει η ελευθέρωση του φαρμάκου στο περιβάλλον από ***την παρασκευή,*** τη χρήση και την απόρριψη του φαρμάκου και ο προσδιορισμός των μέτρων πρόληψης, περιορισμού και μετριασμού του κινδύνου. Για τα φάρμακα με αντιμικροβιακό τρόπο δράσης, η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου περιλαμβάνει επίσης αξιολόγηση του κινδύνου για την επιλογή μικροβιακής αντοχής στο περιβάλλον λόγω της παρασκευής, της χρήσης και της απόρριψης του εν λόγω φαρμάκου· [Τροπολογία 107]

34) «μικροβιακή αντοχή»: η ικανότητα μικροοργανισμού να επιβιώνει ή να αναπτύσσεται παρουσία μιας συγκέντρωσης αντιμικροβιακού παράγοντα η οποία ~~κανονικά~~ ***συνήθως*** είναι ***ή ήταν στο παρελθόν*** ικανή να αναστείλει την ανάπτυξη του εν λόγω μικροοργανισμού ή να επιφέρει τη νέκρωσή του· [Τροπολογία 108]

35) «κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση του φαρμάκου»: κάθε κίνδυνος:

α) συνδεόμενος με την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όσον αφορά την υγεία των ασθενών ή τη δημόσια υγεία·

β) ανεπιθύμητων επιδράσεων του φαρμάκου στο περιβάλλον·

γ) ανεπιθύμητων επιδράσεων στη δημόσια υγεία λόγω της ελευθέρωσης του φαρμάκου στο περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένης της μικροβιακής αντοχής·

36) «κύριο αρχείο δραστικής ουσίας»: έγγραφο που περιέχει λεπτομερή περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής, του ελέγχου ποιότητας κατά την παρασκευή και της επικύρωσης της διαδικασίας, το οποίο καταρτίζεται ως χωριστό έγγραφο από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας·

37) «πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας»: πρόγραμμα έρευνας και ανάπτυξης που έχει σκοπό να εξασφαλίσει ότι θα παραχθούν τα απαραίτητα δεδομένα τα οποία θα καθορίσουν τους όρους έγκρισης φαρμάκων προοριζόμενων για τον παιδιατρικό πληθυσμό·

38) «παιδιατρικός πληθυσμός»: το τμήμα του πληθυσμού μεταξύ γεννήσεως και 18 ετών·

39) «ιατρική συνταγή»: κάθε συνταγή φαρμάκων που εκδίδεται από επαγγελματία που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα·

40) «κατάχρηση φαρμάκου»: η συνεχής ή σποραδική, εσκεμμένη υπερβολική χρήση φαρμάκου η οποία συνοδεύεται από επιβλαβείς σωματικές και ψυχολογικές επενέργειες·

41) «σχέση οφέλους/κινδύνου»: αξιολόγηση των θετικών θεραπευτικών επιδράσεων του φαρμάκου σε σχέση με τους κινδύνους όπως αναφέρονται στο σημείο 35) στοιχείο α)·

42) «αντιπρόσωπος κατόχου άδειας κυκλοφορίας»: πρόσωπο, κοινώς γνωστό ως τοπικός αντιπρόσωπος, που ορίζεται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για να εκπροσωπεί τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στο οικείο κράτος μέλος·

43) «φύλλο οδηγιών χρήσης»: το ενημερωτικό έντυπο για τον χρήστη, το οποίο συνοδεύει το φάρμακο·

44) «εξωτερική συσκευασία»: η συσκευασία μέσα στην οποία τοποθετείται η στοιχειώδης συσκευασία·

45) «στοιχειώδης συσκευασία»: ο περιέκτης ή κάθε άλλη μορφή συσκευασίας που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το φάρμακο·

46) «επισήμανση»: οι ενδείξεις επί της στοιχειώδους συσκευασίας ή επί της εξωτερικής συσκευασίας·

47) «ονομασία φαρμάκου»: η ονομασία, που μπορεί να είναι είτε επινοημένη ονομασία, που δεν πρέπει να επιφέρει σύγχυση με την κοινή ονομασία, είτε κοινή ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από εμπορικό σήμα ή την επωνυμία του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας·

48) «κοινή ονομασία»: η διεθνής κοινόχρηστη ονομασία που προτείνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για μια δραστική ουσία·

49) «περιεκτικότητα φαρμάκου»: η περιεκτικότητα ενός φαρμάκου σε δραστικές ουσίες, εκφρασμένη ποσοτικά ανά μονάδα δόσης, ανά μονάδα όγκου ή ανά μονάδα βάρους ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή·

50) «ψευδεπίγραφο φάρμακο»: κάθε φάρμακο με ψευδή παρουσίαση:

α) της ταυτότητάς του, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας και της επισήμανσής του, του ονόματός του ή της σύνθεσής του όσον αφορά οποιοδήποτε από τα συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των εκδόχων ή της περιεκτικότητας των εν λόγω συστατικών·

β) της προέλευσής του, συμπεριλαμβανομένων του παρασκευαστή του, της χώρας παραγωγής του, της χώρας προέλευσής του ή του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας· ή

γ) του ιστορικού του, συμπεριλαμβανομένων των αρχείων και των εγγράφων σχετικά με τους διαύλους διανομής που χρησιμοποιήθηκαν.

Ο ορισμός αυτός δεν περιλαμβάνει αθέλητα ελαττώματα ποιότητας και τελεί υπό την επιφύλαξη των παραβιάσεων των σχετικών με τα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας·

51) «κατάσταση έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας»: κατάσταση έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας η οποία αναγνωρίζεται σε επίπεδο Ένωσης από την Επιτροπή σύμφωνα με το άρθρο 23 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) 2022/2371 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([45])·

52) «οντότητα που δεν ασκεί οικονομική δραστηριότητα»: κάθε νομικό ή φυσικό πρόσωπο που δεν ασκεί οικονομική δραστηριότητα και το οποίο:

α) δεν είναι επιχείρηση ούτε ελέγχεται από επιχείρηση· και

β) δεν έχει συνάψει συμφωνίες με καμία επιχείρηση σχετικά με τη χορηγία ή τη συμμετοχή στην ανάπτυξη φαρμάκων·

53) «πολύ μικρές, μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις»: πολύ μικρές, μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις όπως ορίζονται στο άρθρο 2 της σύστασης 2003/361/ΕΚ της Επιτροπής ([46])·

([45]) Κανονισμός (ΕΕ) 2022/2371 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Νοεμβρίου 2022, σχετικά με σοβαρές διασυνοριακές απειλές κατά της υγείας και την κατάργηση της απόφασης αριθ. 1082/2013/ΕΕ (ΕΕ L 314 της 6.12.2022, σ. 26).

([46]) Σύσταση 2003/361/ΕΚ της Επιτροπής, της 6ης Μαΐου 2003, σχετικά με τον ορισμό των πολύ μικρών, των μικρών και των μεσαίων επιχειρήσεων (ΕΕ L 124 της 20.5.2003, σ. 36).

54) «τροποποίηση» ή «τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας»: κάθε τροποποίηση:

α) του περιεχομένου των στοιχείων και των εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 6 παράγραφος 2, στα άρθρα 9 έως 14 και στο άρθρο 62, στο παράρτημα I και στο παράρτημα II, καθώς και στο άρθρο 6 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]· ή

β) στους όρους της απόφασης για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου, περιλαμβανομένων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και τυχόν προϋποθέσεων, υποχρεώσεων ή περιορισμών που επηρεάζουν την άδεια κυκλοφορίας, ή αλλαγών της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών χρήσης που σχετίζονται με αλλαγές στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος·

55) «μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας»: οποιαδήποτε μελέτη σχετικά με ένα εγκεκριμένο φάρμακο, που διεξάγεται με σκοπό την ανίχνευση, τον χαρακτηρισμό ή την ποσοτικοποίηση μιας πηγής κινδύνου για την ασφάλεια, την επιβεβαίωση του προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου ή τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων διαχείρισης του κινδύνου·

56) «σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης»: σύστημα που χρησιμοποιείται από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας και από τα κράτη μέλη για την εκπλήρωση των καθηκόντων και αρμοδιοτήτων που απαριθμούνται στο κεφάλαιο IX, και το οποίο έχει σχεδιαστεί για να παρακολουθεί την ασφάλεια των εγκεκριμένων φαρμάκων και να εντοπίζει οποιαδήποτε μεταβολή της σχέσης οφέλους/κινδύνου·

57) «κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης»: λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που χρησιμοποιείται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για ένα ή περισσότερα εγκεκριμένα φάρμακα·

58) «σύστημα διαχείρισης κινδύνου»: ένα σύνολο δραστηριοτήτων και παρεμβάσεων φαρμακοεπαγρύπνησης που αποσκοπούν στην ανίχνευση, τον χαρακτηρισμό, την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που συνδέονται με ένα φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των εν λόγω δραστηριοτήτων και παρεμβάσεων·

59) «ανεπιθύμητη ενέργεια»: μια απόκριση σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια·

60) «σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια»: ανεπιθύμητη ενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, επιβάλλει νοσηλεία ή παράταση νοσηλείας, οδηγεί σε διαρκή ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία / διαμαρτία διαπλάσεως·

61) «απροσδόκητη ανεπιθύμητη ενέργεια»: ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η βαρύτητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος·

62) «ομοιοπαθητικό ~~φάρμακο~~ ***σκεύασμα***»: φάρμακο που παρασκευάζεται από ομοιοπαθητικές πηγές, σύμφωνα με μέθοδο ομοιοπαθητικής παρασκευής περιγραφόμενη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, ελλείψει αυτής, στις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως στα κράτη μέλη· **[Τροπολογία 109]**

63) «παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης»: φάρμακο φυτικής προέλευσης το οποίο πληροί τους όρους που ορίζονται στο άρθρο 134 παράγραφος 1·

64) «φάρμακο φυτικής προέλευσης»: φάρμακο το οποίο περιέχει αποκλειστικά ως δραστικά συστατικά μία ή περισσότερες φυτικές ουσίες ή ένα ή περισσότερα φυτικά παρασκευάσματα ή συνδυασμό μίας ή περισσοτέρων φυτικών ουσιών με ένα ή περισσότερα φυτικά παρασκευάσματα·

65) «φυτικές ουσίες»: όλα τα κατά κύριο λόγο ακέραια, τεμαχισμένα ή κομμένα φυτά, μέρη φυτών, φύκη, μύκητες και λειχήνες, τα οποία είναι αμεταποίητα, συνήθως αποξηραμένα ή νωπά, ενώ ως φυτικές ουσίες θεωρούνται επίσης ορισμένα εξιδρώματα τα οποία δεν έχουν υποστεί ειδική επεξεργασία. Οι φυτικές ουσίες προσδιορίζονται επακριβώς από το χρησιμοποιούμενο μέρος του φυτού και τη βοτανική ονομασία κατά το διωνυμικό σύστημα (γένος, είδος, ποικιλία και συγγραφέας)·

66) «φυτικά παρασκευάσματα»: τα παρασκευάσματα που λαμβάνονται διά της υποβολής φυτικών ουσιών σε επεξεργασία, όπως εκχύλιση, απόσταξη, έκθλιψη, κλασμάτωση, καθαρισμό, συμπύκνωση ή ζύμωση, συμπεριλαμβανομένων των τεμαχισμένων ή κονιοποιημένων φυτικών ουσιών, των βαμμάτων, των εκχυλισμάτων, των αιθέριων ελαίων, των χυμών που προέρχονται από έκθλιψη και των μεταποιημένων εξιδρωμάτων·

67) «αντίστοιχο παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης»: παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης με τις ίδιες δραστικές ουσίες, ανεξαρτήτως των χρησιμοποιουμένων εκδόχων, την αυτή ή παρόμοια σκοπούμενη χρήση, ισοδύναμη περιεκτικότητα και ποσολογία και τον ίδιο ή παρόμοιο τρόπο χορήγησης, όπως το παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης για το οποίο υποβάλλεται αίτηση·

68) «χονδρική διανομή φαρμάκων»: όλες οι δραστηριότητες που συνίστανται στην αγορά, κατοχή, προμήθεια ή εξαγωγή φαρμάκων, είτε με σκοπό το κέρδος είτε όχι, εκτός από την προμήθεια φαρμάκων στο κοινό. Οι δραστηριότητες αυτές ασκούνται με τους παρασκευαστές ή τους αντιπροσώπους τους, τους εισαγωγείς, άλλους χονδρεμπόρους ή με τους φαρμακοποιούς και τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό σ' ένα κράτος μέλος·

69) «πρακτόρευση φαρμάκων»: κάθε δραστηριότητα σε σχέση με πώληση ή αγορά φαρμάκων, εξαιρουμένης της χονδρικής διανομής, η οποία δεν περιλαμβάνει φυσικό χειρισμό και συνίσταται σε ανεξάρτητη διαπραγμάτευση για λογαριασμό άλλου νομικού ή φυσικού προσώπου·

70) «υποχρέωση παροχής δημόσιας υπηρεσίας»: η υποχρέωση ~~εγγυημένης~~ ***διασφαλισμένης*** μόνιμης διάθεσης μιας επαρκούς ποικιλίας φαρμάκων καταλλήλων για την κάλυψη των απαιτήσεων ενός γεωγραφικά καθορισμένου εδάφους και παράδοσης των απαιτούμενων προμηθειών σε πολύ σύντομα χρονικά διαστήματα σ' όλη την έκταση του εν λόγω εδάφους. **[Τροπολογία 110]**

2. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215, για την τροποποίηση των ορισμών που περιέχονται στην παράγραφο 1 σημεία 2) έως 6), 8), 14), 16) έως ~~31~~ ***28) και 30***) βάσει της τεχνικής και επιστημονικής προόδου και λαμβανομένων υπόψη ορισμών που συμφωνούνται σε ενωσιακό και διεθνές επίπεδο, χωρίς να επεκτείνεται το πεδίο εφαρμογής των ορισμών. **[Τροπολογία 111]**

Κεφάλαιο ΙΙ

Απαιτήσεις για τις αιτήσεις εθνικών και κεντρικών αδειών κυκλοφορίας

Τμήμα 1

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 5

Άδειες κυκλοφορίας

1. Κανένα φάρμακο δεν μπορεί να τεθεί σε κυκλοφορία στην αγορά σε κράτος μέλος παρά μόνο αν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους σύμφωνα με το κεφάλαιο ΙΙΙ («εθνική άδεια κυκλοφορίας») ή αν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον [αναθεωρημένο κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004] («κεντρική άδεια κυκλοφορίας»).

2. Όταν έχει χορηγηθεί αρχική άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την παράγραφο 1, για κάθε εξέλιξη που αφορά το φάρμακο που καλύπτεται από την άδεια, όπως πρόσθετη θεραπευτική ένδειξη, περιεκτικότητες, φαρμακοτεχνικές μορφές, οδοί χορήγησης και παρουσιάσεις, καθώς και για κάθε τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, χορηγείται επίσης άδεια σύμφωνα με την παράγραφο 1 ή περιλαμβάνεται στην αρχική άδεια κυκλοφορίας. Όλες αυτές οι άδειες κυκλοφορίας θεωρούνται ότι ανήκουν στην ίδια γενική άδεια κυκλοφορίας, ιδίως για τους σκοπούς των αιτήσεων για άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 9 έως 12, μεταξύ άλλων όσον αφορά τη λήξη της κανονιστικής περιόδου προστασίας των δεδομένων για τις αιτήσεις στις οποίες χρησιμοποιείται φάρμακο αναφοράς.

Άρθρο 6

Γενικές απαιτήσεις για τις αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας

1. Για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, υποβάλλεται ηλεκτρονική αίτηση άδειας κυκλοφορίας στην οικεία αρμόδια αρχή σε κοινό μορφότυπο. Ο Οργανισμός καθιστά διαθέσιμο τον εν λόγω μορφότυπο αφού ζητήσει τη γνώμη των κρατών μελών.

2. Η αίτηση άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει τα στοιχεία και τα έγγραφα που απαριθμούνται στο παράρτημα Ι, τα οποία υποβάλλονται σύμφωνα με το παράρτημα ΙΙ.

2α. Άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί για ένα φαρμακευτικό προϊόν βάσει κύριου αρχείου δραστικής ουσίας, πρόσθετου κύριου αρχείου ποιότητας ή κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας, εφόσον υπάρχει τέτοιο αρχείο και αναφέρεται στην αίτηση. **[Τροπολογία 112]**

3. Τα έγγραφα και οι πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών και μη κλινικών δοκιμών και των κλινικών μελετών που αναφέρονται στο παράρτημα Ι συνοδεύονται από λεπτομερείς περιλήψεις σύμφωνα με το άρθρο 7 και υποστηρικτικά ανεπεξέργαστα δεδομένα.

4. Το σύστημα διαχείρισης κινδύνου που αναφέρεται στο παράρτημα Ι πρέπει να είναι ανάλογο προς τους προσδιορισθέντες κινδύνους και τους δυνητικούς κινδύνους του φαρμάκου ***για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον***, καθώς και στην ανάγκη για μετεγκριτικά στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια. **[Τροπολογία 113]**

5. Η αίτηση άδειας κυκλοφορίας για φάρμακο που δεν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση κατά την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας και για νέες θεραπευτικές ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των παιδιατρικών ενδείξεων, των νέων φαρμακοτεχνικών μορφών, των νέων περιεκτικοτήτων και των νέων οδών χορήγησης εγκεκριμένων φαρμάκων που προστατεύονται είτε από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας δυνάμει του [κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 469/2009 - ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη όταν εκδοθεί] είτε από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που πληροί τις προϋποθέσεις για τη χορήγηση συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας, περιλαμβάνει ένα από τα ακόλουθα:

α) τα αποτελέσματα όλων των μελετών που διεξήχθησαν και λεπτομέρειες όλων των πληροφοριών που συλλέχθηκαν σύμφωνα με συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας·

β) απόφαση του Οργανισμού για τη χορήγηση απαλλαγής για συγκεκριμένο προϊόν σύμφωνα με το άρθρο 75 παράγραφος 1 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]·

γ) απόφαση του Οργανισμού για τη χορήγηση απαλλαγής σε κατηγορία προϊόντων σύμφωνα με το άρθρο 75 παράγραφος 2 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]·

δ) απόφαση του Οργανισμού για τη χορήγηση αναβολής σύμφωνα με το άρθρο 81 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]·

ε) απόφαση του Οργανισμού που λαμβάνεται σε διαβούλευση με την Επιτροπή σύμφωνα με το άρθρο 83 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] για προσωρινή παρέκκλιση από τη διάταξη που αναφέρεται στα στοιχεία α) έως δ) ανωτέρω σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης στον τομέα της υγείας.

Τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με τα στοιχεία α) έως δ) καλύπτουν αθροιστικά όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού.

Ελλείψει προγράμματος παιδιατρικής έρευνας σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο στοιχείο α), ή σε περίπτωση που δεν έχει διενεργηθεί συγκριτική μελέτη, υποβάλλεται αιτιολόγηση και, κατά περίπτωση, λαμβάνονται επίσης αποδεικτικά στοιχεία από μακροπρόθεσμες μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά. **[Τροπολογία 114]**

6. Οι διατάξεις της παραγράφου 5 δεν εφαρμόζονται στα φάρμακα που εγκρίνονται βάσει των άρθρων 9, 11, 13 και 125 έως 141 και στα φάρμακα που εγκρίνονται βάσει των άρθρων 10 και 12, τα οποία δεν προστατεύονται ούτε από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας δυνάμει του [κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 469/2009 - ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη όταν εκδοθεί] ούτε από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που πληροί τις προϋποθέσεις για τη χορήγηση συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας.

7. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας αποδεικνύει ότι η αρχή της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης των δοκιμών σε ζώα για επιστημονικούς σκοπούς εφαρμόζεται σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ όσον αφορά κάθε μελέτη σε ζώα που διεξάγεται προς υποστήριξη της αίτησης.

Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας δεν διενεργεί δοκιμές σε ζώα σε περίπτωση που υπάρχουν επιστημονικά ικανοποιητικές μέθοδοι δοκιμών χωρίς τη χρήση ζώων. ***Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν επιστημονικά ικανοποιητικές μέθοδοι δοκιμών χωρίς τη χρήση ζώων, οι αιτούντες που διεξάγουν δοκιμές σε ζώα εξασφαλίζουν ότι εφαρμόζεται η αρχή της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης των δοκιμών σε ζώα για επιστημονικούς σκοπούς σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ όσον αφορά κάθε μελέτη που διεξάγεται σε ζώα για την υποστήριξη της αίτησης.*** **[Τροπολογία 115]**

Άρθρο 7

Επαλήθευση από εμπειρογνώμονες

1. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας μεριμνά ώστε, πριν υποβληθεί στις αρμόδιες αρχές, η λεπτομερής περίληψη που προβλέπεται στο άρθρο 6 παράγραφος 3 συντάσσεται και υπογράφεται από άτομα που έχουν τα απαραίτητα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα. Τα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα των εμπειρογνωμόνων θα πρέπει να εκτίθενται σε ένα σύντομο βιογραφικό σημείωμα.

2. Οι εμπειρογνώμονες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 πρέπει να αιτιολογούν τυχόν προσφυγή στην επιστημονική βιβλιογραφία όπως αναφέρεται στο άρθρο 13, σύμφωνα με τις απαιτήσεις που προβλέπονται στο παράρτημα II.

Άρθρο 8

Φάρμακα που παρασκευάζονται εκτός της Ένωσης

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε:

α) οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών να ελέγχουν αν οι παρασκευαστές και οι εισαγωγείς φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών είναι σε θέση να πραγματοποιήσουν την παραγωγή τηρώντας τις ενδείξεις που παρέχονται κατ' εφαρμογή του παραρτήματος Ι ή και να διενεργήσουν τους ελέγχους κατά τις μεθόδους που περιγράφονται στον φάκελο σύμφωνα με το παράρτημα Ι·

β) οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών να δύνανται να επιτρέπουν στους παρασκευαστές και στους εισαγωγείς φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών να αναθέτουν, σε δικαιολογημένες περιπτώσεις, την πραγματοποίηση ορισμένων φάσεων της παραγωγής ή ορισμένων ελέγχων που προβλέπονται στο στοιχείο α) σε τρίτους· στην περίπτωση αυτή η επαλήθευση που γίνεται από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών πραγματοποιείται επίσης στην οριζόμενη επιχείρηση.

Τμήμα 2

Ειδικές απαιτήσεις για συντομευμένες αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας

Άρθρο 9

Αιτήσεις που αφορούν γενόσημα φάρμακα

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 6 παράγραφος 2, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας γενόσημου φαρμάκου δεν υποχρεούται να παρέχει στις αρμόδιες αρχές τα αποτελέσματα των μη κλινικών δοκιμών και των κλινικών μελετών, εάν αποδεικνύεται η ισοδυναμία του γενόσημου φαρμάκου με το φάρμακο αναφοράς.

2. Για τον σκοπό της απόδειξης της ισοδυναμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1, ο αιτών υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές μελέτες ισοδυναμίας, ή αιτιολόγηση των λόγων για τους οποίους δεν διενεργήθηκαν οι μελέτες αυτές, και αποδεικνύει ότι το γενόσημο φάρμακο πληροί τα σχετικά κριτήρια που ορίζονται στις κατάλληλες λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές.

3. Η παράγραφος 1 ισχύει επίσης εάν το φάρμακο αναφοράς δεν έχει άδεια κυκλοφορίας στο κράτος μέλος στο οποίο υποβάλλεται η αίτηση για το γενόσημο φάρμακο. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών πρέπει να αναφέρει στην αίτηση το όνομα του κράτους μέλους στο οποίο το φάρμακο αναφοράς έχει ή είχε άδεια κυκλοφορίας. Αιτήσει της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους στο οποίο υποβάλλεται η αίτηση, η αρμόδια αρχή του άλλου κράτους μέλους διαβιβάζει, εντός ενός μηνός, επιβεβαίωση ότι το φάρμακο αναφοράς έχει ή είχε άδεια κυκλοφορίας, καθώς και την πλήρη σύνθεση του φαρμάκου αναφοράς και, εάν απαιτείται, τυχόν λοιπή τεκμηρίωση.

Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης θεωρούνται η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.

4. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θεωρούνται μία και η αυτή δραστική ουσία, εκτός εάν οι ιδιότητές τους διαφέρουν σημαντικά από άποψη ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αιτών υποβάλλει συμπληρωματικά στοιχεία για να αποδείξει ότι τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς τις ιδιότητες αυτές.

5. Όταν υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς τις ιδιότητες που αναφέρονται στην παράγραφο 4, ο αιτών υποβάλλει συμπληρωματικά στοιχεία προκειμένου να αποδείξει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αλάτων, εστέρων, αιθέρων, ισομερών, μειγμάτων ισομερών, συμπλόκων ή παραγώγων της εγκεκριμένης δραστικής ουσίας του φαρμάκου αναφοράς σε αίτηση δυνάμει του άρθρου 10.

Άρθρο 10

Αιτήσεις που αφορούν υβριδικά φάρμακα

Σε περιπτώσεις όπου το φάρμακο δεν εμπίπτει στον ορισμό του γενόσημου φαρμάκου ή έχει υποστεί αλλαγές όσον αφορά την περιεκτικότητα, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την οδό χορήγησης ή τις θεραπευτικές ενδείξεις, σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς, παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα αποτελέσματα των κατάλληλων μη κλινικών δοκιμών ή κλινικών μελετών στον βαθμό που απαιτείται για την επιστημονική συσχέτιση με τα δεδομένα στα οποία βασίζεται η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου αναφοράς, καθώς και προκειμένου να αποδειχθούν τα χαρακτηριστικά ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του υβριδικού φαρμάκου. ***Ο Οργανισμός εκδίδει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις κατάλληλες δοκιμές και τις κλινικές μελέτες για την άδεια κυκλοφορίας υβριδικών φαρμάκων.*** **[Τροπολογία 116]**

Άρθρο 11

Αιτήσεις που αφορούν βιοομοειδή φάρμακα

Για βιολογικό φάρμακο που είναι παρεμφερές με βιολογικό φάρμακο αναφοράς («βιοομοειδές φάρμακο»), παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα αποτελέσματα των κατάλληλων δοκιμών και μελετών συγκρισιμότητας. Το είδος και η ποσότητα των προς υποβολή συμπληρωματικών στοιχείων πρέπει να πληρούν τα κριτήρια του παραρτήματος ΙΙ και τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Τα αποτελέσματα άλλων δοκιμών και μελετών από τον φάκελο του φαρμάκου αναφοράς δεν παρέχονται.

Άρθρο 12

Αιτήσεις που αφορούν βιοϋβριδικά φάρμακα

Σε περιπτώσεις όπου βιοομοειδές φάρμακο έχει υποστεί αλλαγές όσον αφορά την περιεκτικότητα, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την οδό χορήγησης ή τις θεραπευτικές ενδείξεις, σε σύγκριση με το βιολογικό φάρμακο αναφοράς («βιοϋβριδικό»), παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα αποτελέσματα των κατάλληλων μη κλινικών δοκιμών ή κλινικών μελετών στον βαθμό που απαιτείται για την επιστημονική συσχέτιση με τα δεδομένα στα οποία βασίζεται η άδεια κυκλοφορίας του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς, καθώς και προκειμένου να αποδειχθούν τα χαρακτηριστικά ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας του βιοομοειδούς φαρμάκου. ***Ο Οργανισμός εκδίδει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις κατάλληλες δοκιμές και τις κλινικές μελέτες για την άδεια κυκλοφορίας βιοϋβριδικών φαρμάκων.*** **[Τροπολογία 117]**

Άρθρο 13

Αιτήσεις βάσει βιβλιογραφικών στοιχείων

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν έχει ούτε είχε εγκριθεί φάρμακο για τη δραστική ουσία του οικείου φαρμάκου, ο αιτών, κατά παρέκκλιση από το άρθρο 6 παράγραφος 2, δεν υποχρεούται να προσκομίζει τα αποτελέσματα των μη κλινικών δοκιμών ή κλινικών μελετών όταν μπορεί να αποδείξει ότι οι δραστικές ουσίες του φαρμάκου βρίσκονται σε καθιερωμένη φαρμακευτική χρήση από δεκαετίας και πλέον στην Ένωση για την ίδια θεραπευτική χρήση και οδό χορήγησης και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτά επίπεδα ασφάλειας βάσει των όρων που προβλέπονται στο παράρτημα ΙΙ. Σ' αυτή την περίπτωση, τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών αντικαθίστανται από κατάλληλα βιβλιογραφικά στοιχεία με τη μορφή επιστημονικής βιβλιογραφίας. ***Πρέπει να παρέχεται αιτιολόγηση όσον αφορά τη συνάφεια της εν λόγω βιβλιογραφίας με το φάρμακο.*** **[Τροπολογία 118]**

Άρθρο 14

Αιτήσεις με συγκατάθεση

Μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να συναινέσει στη χρήση του συνόλου της τεκμηρίωσης που αναφέρεται στο άρθρο 6 παράγραφος 2 προκειμένου να εξεταστεί μεταγενέστερη αίτηση για άλλο φάρμακο που έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή.

Τμήμα 3

Ειδικές απαιτήσεις για τις αιτήσεις για ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων

Άρθρο 15

Φάρμακο συνδυασμού σταθερής δόσης, ~~τεχνολογίες πλατφόρμας~~ ***άδεια κυκλοφορίας σε πλατφόρμα*** και συσκευασίες πολλαπλών φαρμάκων **[Τροπολογία 119]**

1. Όταν αυτό δικαιολογείται για θεραπευτικούς σκοπούς, μπορεί να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για φάρμακο συνδυασμού σταθερής δόσης.

2. Όταν αυτό δικαιολογείται για ***προληπτικούς λόγους ή*** θεραπευτικούς σκοπούς, μπορεί να χορηγείται άδεια κυκλοφορίας~~, σε εξαιρετικές περιπτώσεις,~~ για φάρμακο που αποτελείται από ένα σταθερό συστατικό και ένα μεταβλητό συστατικό που είναι προκαθορισμένο προκειμένου, κατά περίπτωση, να στοχεύονται διαφορετικές παραλλαγές ενός μολυσματικού παράγοντα ή, όποτε χρειάζεται, να προσαρμόζεται το φάρμακο στα χαρακτηριστικά ενός μεμονωμένου ασθενούς ή μιας ομάδας ασθενών (~~τεχνολογία πλατφόρμας~~ «***άδεια κυκλοφορίας σε πλατφόρμα***»). **[Τροπολογία 120]**

Ο αιτών που προτίθεται να υποβάλει αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για ένα τέτοιο φάρμακο ζητεί εκ των προτέρων τη συμφωνία της οικείας αρμόδιας αρχής σχετικά με την υποβολή της εν λόγω αίτησης.

3. Όταν αυτό δικαιολογείται για λόγους δημόσιας υγείας και όταν οι δραστικές ουσίες δεν μπορούν να συνδυαστούν ως φάρμακο συνδυασμού σταθερής δόσης, μπορεί, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, να χορηγείται άδεια κυκλοφορίας σε συσκευασία πολλαπλών φαρμάκων.

Ο αιτών που προτίθεται να υποβάλει αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για ένα τέτοιο φάρμακο ζητεί εκ των προτέρων τη συμφωνία της οικείας αρμόδιας αρχής σχετικά με την υποβολή της εν λόγω αίτησης.

Άρθρο 16

Ραδιοφάρμακα

1. Απαιτείται άδεια κυκλοφορίας για γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, κιτ ***για ραδιοφαρμακευτικά παρασκευάσματα*** και πρόδρομες ουσίες ραδιονουκλεϊδίων, εκτός εάν χρησιμοποιούνται ως αρχικό υλικό, δραστική ουσία ή ενδιάμεσο ραδιοφαρμάκων που καλύπτονται από άδεια κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 5 παράγραφος 1. **[Τροπολογία 121]**

2. Δεν απαιτείται άδεια για ραδιοφάρμακα που παρασκευάζονται τη στιγμή της χρήσης, από άτομα ή κέντρα που, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία, είναι εξουσιοδοτημένα να χρησιμοποιούν τέτοια ραδιοφάρμακα σε εγκεκριμένο υγειονομικό κέντρο, αποκλειστικά από εγκεκριμένες γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, κιτ ή πρόδρομους ραδιονουκλεϊδίων, σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή.

Άρθρο 17

Αντιμικροβιακά

1. Όταν η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας αφορά αντιμικροβιακό, η αίτηση περιλαμβάνει, εκτός από τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 6, τα ακόλουθα:

α) σχέδιο διαχείρισης αντιμικροβιακών ***και σχέδιο πρόσβασης σε αντιμικροβιακά***, όπως αναφέρεται στο παράρτημα Ι· **[Τροπολογία 122]**

β) περιγραφή των ειδικών απαιτήσεων παροχής πληροφοριών που αναφέρονται στο άρθρο 69 και απαριθμούνται στο παράρτημα Ι.

1α. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δημοσιοποιεί, μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, τα έγγραφα που αναφέρονται στην παράγραφο 1. **[Τροπολογία 123]**

2. Η αρμόδια αρχή ~~μπορεί να επιβάλει~~ ***επανεξετάζει τις πληροφορίες που υποβάλλονται σύμφωνα με την παράγραφο 1 στοιχείο β). Η αρμόδια αρχή επιβάλλει*** υποχρεώσεις στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας εάν κρίνει ότι τα μέτρα μετριασμού του κινδύνου που περιέχονται στο σχέδιο επιστασίας αντιμικροβιακών ουσιών ***και στο σχέδιο πρόσβασης σε αντιμικροβιακές ουσίες*** δεν είναι ικανοποιητικά. **[Τροπολογία 124]**

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει ότι το μέγεθος συσκευασίας του αντιμικροβιακού αντιστοιχεί στη συνήθη ποσολογία και διάρκεια της θεραπείας. ***Εάν δεν υπάρχει δυνατότητα χορήγησης ενός αντιμικροβιακού ανά μονάδα, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει ότι το μέγεθος συσκευασίας του αντιμικροβιακού αντιστοιχεί στη συνήθη ποσολογία και διάρκεια της θεραπείας.*** **[Τροπολογία 125]**

Άρθρο 18

Αναπόσπαστοι συνδυασμοί φαρμάκων και ιατροτεχνολογικών προϊόντων

1. Για τους αναπόσπαστους συνδυασμούς φαρμάκου και ιατροτεχνολογικού προϊόντος, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στοιχεία που αποδεικνύουν την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του αναπόσπαστου συνδυασμού του φαρμάκου και του ιατροτεχνολογικού προϊόντος.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης, σύμφωνα με το άρθρο 29, του αναπόσπαστου συνδυασμού φαρμάκου και ιατροτεχνολογικού προϊόντος, οι αρμόδιες αρχές αξιολογούν τη σχέση οφέλους/κινδύνου του αναπόσπαστου συνδυασμού φαρμάκου και ιατροτεχνολογικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη την καταλληλότητα της χρήσης του φαρμάκου μαζί με το ιατροτεχνολογικό προϊόν***, κατά περίπτωση ιδίως για παιδιατρικούς ασθενείς, περιλαμβάνοντας πτυχές όπως η αποθήκευση, η συναρμολόγηση, η υγιεινή και οι απαιτούμενες τεχνικές εφαρμογής ή πρόσληψης***.* **[Τροπολογία 126]**

2. Οι σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα I του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745 ισχύουν στον βαθμό που αφορούν την ασφάλεια και τις επιδόσεις του τμήματος του αναπόσπαστου συνδυασμού φαρμάκου και ιατροτεχνολογικού προϊόντος που συνιστά ιατροτεχνολογικό προϊόν.

3. Η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για αναπόσπαστο συνδυασμό φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν περιλαμβάνει την τεκμηρίωση βάσει της οποίας στοιχειοθετείται η συμμόρφωση του τμήματος που συνιστά ιατροτεχνολογικό προϊόν με τις γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που αναφέρονται στην παράγραφο 2 σύμφωνα με το παράρτημα II, συμπεριλαμβανομένης, κατά περίπτωση, της έκθεσης αξιολόγησης της συμμόρφωσης από κοινοποιημένο οργανισμό.

4. Κατά την αξιολόγηση του αναπόσπαστου συνδυασμού φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν, οι αρμόδιες αρχές αναγνωρίζουν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της συμμόρφωσης του τμήματος του εν λόγω αναπόσπαστου συνδυασμού που συνιστά ιατροτεχνολογικό προϊόν με τις γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων σύμφωνα με το παράρτημα I του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745, συμπεριλαμβανομένων, κατά περίπτωση, των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης από κοινοποιημένο οργανισμό.

5. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει, κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής, τυχόν συμπληρωματικά στοιχεία σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν τα οποία είναι σημαντικά για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του αναπόσπαστου συνδυασμού φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

Άρθρο 19

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικά προϊόντα

1. Για τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στοιχεία που αποδεικνύουν την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου, λαμβανομένης υπόψη της χρήσης του με το ιατροτεχνολογικό προϊόν.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης, σύμφωνα με το άρθρο 29, του φαρμάκου που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, οι αρμόδιες αρχές αξιολογούν τη σχέση οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση του φαρμάκου μαζί με το ιατροτεχνολογικό προϊόν.

2. Για τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν, το ιατροτεχνολογικό προϊόν πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΕ) 2017/745.

3. Η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για φάρμακο που χρησιμοποιείται αποκλειστικά με ιατροτεχνολογικό προϊόν περιλαμβάνει την τεκμηρίωση βάσει της οποίας στοιχειοθετείται η συμμόρφωση του ιατροτεχνολογικού προϊόντος με τις γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που αναφέρονται στην παράγραφο 2 σύμφωνα με το παράρτημα II, συμπεριλαμβανομένης, κατά περίπτωση, της έκθεσης αξιολόγησης της συμμόρφωσης από κοινοποιημένο οργανισμό.

4. Κατά την αξιολόγηση του φαρμάκου που αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι αρμόδιες αρχές αναγνωρίζουν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της συμμόρφωσης του συγκεκριμένου ιατροτεχνολογικού προϊόντος με τις γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων σύμφωνα με το παράρτημα I του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745, συμπεριλαμβανομένων, κατά περίπτωση, των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης από κοινοποιημένο οργανισμό.

5. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει, κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής, τυχόν συμπληρωματικά στοιχεία σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν τα οποία είναι σημαντικά για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου που αναφέρεται στην παράγραφο 1, λαμβανομένης υπόψη της χρήσης του φαρμάκου με το ιατροτεχνολογικό προϊόν.

6. Εάν η δράση του φαρμάκου δεν είναι συμπληρωματική προς τη δράση του εν λόγω ιατροτεχνολογικού προϊόντος, το φάρμακο συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας και του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], λαμβανομένης υπόψη της χρήσης του με το ιατροτεχνολογικό προϊόν, με την επιφύλαξη των ειδικών απαιτήσεων του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745.

Σε αυτή την περίπτωση, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει επίσης, κατόπιν αιτήματος των αρμόδιων αρχών, τυχόν συμπληρωματικά στοιχεία σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν, λαμβανομένης υπόψη της χρήσης του με το φάρμακο, τα οποία είναι σημαντικά για τη μετεγκριτική παρακολούθηση του φαρμάκου, με την επιφύλαξη των ειδικών απαιτήσεων του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

Άρθρο 20

Συνδυασμοί φαρμάκων με προϊόντα εκτός των ιατροτεχνολογικών προϊόντων

1. Για τους συνδυασμούς φαρμάκου και προϊόντος εκτός των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στοιχεία που αποδεικνύουν την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του συνδυασμού του φαρμάκου και του άλλου προϊόντος.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης, σύμφωνα με το άρθρο 29, του συνδυασμού φαρμάκου και προϊόντος εκτός των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, η αρμόδια αρχή αξιολογεί τη σχέση οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού φαρμάκου και προϊόντος εκτός των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση του φαρμάκου μαζί με το άλλο προϊόν.

2. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει, κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής, τυχόν συμπληρωματικά στοιχεία σχετικά με το προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν, τα οποία είναι σημαντικά για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού φαρμάκου με το προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν, λαμβανομένης υπόψη της καταλληλότητας της χρήσης του φαρμάκου με το προϊόν που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

Τμήμα 4

Ειδικές απαιτήσεις φακέλου

Άρθρο 21

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου που αναφέρεται στα άρθρα 9 και 11 δεν υποχρεούται να υποβάλει σχέδιο διαχείρισης κινδύνου και περίληψή του, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για το φάρμακο αναφοράς και ότι η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου αναφοράς δεν έχει ανακληθεί πριν από την υποβολή της αίτησης.

Άρθρο 22

Εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου και άλλες περιβαλλοντικές πληροφορίες

1. Κατά την εκπόνηση της εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA) που πρέπει να υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 2, ο αιτών λαμβάνει υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές για την εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση, όπως αναφέρεται στην παράγραφο ~~6~~ ***5***, ή αιτιολογεί ***δεόντως*** τυχόν αποκλίσεις από τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές στον Οργανισμό ή, κατά περίπτωση, στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους, εγκαίρως. Εφόσον υπάρχουν, ο αιτών λαμβάνει υπόψη τις υφιστάμενες ERA που έχουν εκπονηθεί βάσει άλλης ενωσιακής νομοθεσίας. **[Τροπολογία 127]**

2. Στην ERA αναφέρεται εάν το φάρμακο ή οποιοδήποτε από τα συστατικά του ή άλλα συστατικά στοιχεία ανήκει σε κάποια από τις ακόλουθες κατηγορίες ουσιών σύμφωνα με τα κριτήρια του παραρτήματος Ι του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1272/2008:

α) ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική ουσία (ΑΒΤ)·

β) άκρως ανθεκτική και άκρως βιοσυσσωρεύσιμη ουσία (αΑαΒ)·

γ) ανθεκτική, ευκίνητη και τοξική (ΑΕΤ) ή άκρως ανθεκτική και άκρως ευκίνητη (αΑαΕ) ουσία·

ή είναι ενδοκρινικά ενεργός παράγοντας.

3. Ο αιτών περιλαμβάνει επίσης στην ERA μέτρα μετριασμού του κινδύνου για την αποφυγή ή, όταν αυτό δεν είναι εφικτό, τον περιορισμό των εκπομπών στην ατμόσφαιρα, τα ύδατα και το έδαφος ρύπων που απαριθμούνται στην οδηγία 2000/60/ΕΚ, την οδηγία 2006/118/ΕΚ, την οδηγία 2008/105/ΕΚ και την οδηγία 2010/75/ΕΕ ***κατά την παρασκευή, τη χρήση και τη διάθεση του φαρμάκου***. Ο αιτών παρέχει λεπτομερείς διευκρινίσεις για να τεκμηριώσει ότι τα προτεινόμενα μέτρα μετριασμού είναι κατάλληλα και επαρκή για την αντιμετώπιση των εντοπισθέντων κινδύνων για το περιβάλλον. ***'Οταν κρίνεται αναγκαίο, ο αιτών περιλαμβάνει επίσης πληροφορίες σχετικά με τις διαθέσιμες τεχνικές και τις τεχνικές που θα χρησιμοποιηθούν για τη μείωση των απορρίψεων και των εκπομπών του φαρμάκου, ειδικότερα σε λύματα από μονάδες παρασκευής, προτού τα λύματα απομακρυνθούν από τις εγκαταστάσεις παρασκευής.*** **[Τροπολογία 128]**

4. Στην ERA για τα αντιμικροβιακά περιλαμβάνεται εκτίμηση του κινδύνου για επιλογή μικροβιακής αντοχής στο περιβάλλον λόγω ολόκληρης της αλυσίδας εφοδιασμού παρασκευής εντός και εκτός της Ένωσης, τη χρήση και την απόρριψη***, μεταξύ άλλων από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και ασθενείς,*** του αντιμικροβιακού, λαμβανομένων υπόψη, κατά περίπτωση, των υφιστάμενων διεθνών προτύπων όπου καθορίζεται προβλεπόμενη συγκέντρωση χωρίς επιπτώσεις (PNEC) ειδικά για τα αντιβιοτικά. **[Τροπολογία 129]**

4α. Έως τις... [12 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή, κατόπιν διαβούλευσης με τον Οργανισμό, τον ΕΟΠ και το ECDC, εκδίδει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον τρόπο διεξαγωγής της ERA για αντιμικροβιακά πλην των αντιβιοτικών. **[Τροπολογία 130]**

5. Ο Οργανισμός καταρτίζει επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνα με το άρθρο 138 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], για τον καθορισμό τεχνικών λεπτομερειών σχετικά με τις απαιτήσεις της ERA για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Κατά περίπτωση, ο Οργανισμός ζητεί τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Χημικών Προϊόντων (ECHA), της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) ~~και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Περιβάλλοντος (ΕΕΑ)~~***, του ΕΟΠ, του ECDC και άλλων σχετικών ενδιαφερόμενων μερών, συμπεριλαμβανομένων των φορέων εκμετάλλευσης πόσιμου νερού και λυμάτων,*** σχετικά με την κατάρτιση των εν λόγω επιστημονικών κατευθυντήριων γραμμών. **[Τροπολογία 131]**

6. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας επικαιροποιεί την ERA που έχουν στη διάθεσή τους οι σχετικές αρμόδιες αρχές με νέες πληροφορίες χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, σύμφωνα με το άρθρο 90 παράγραφος 2, σε περίπτωση που καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες σχετικά με τα κριτήρια εκτίμησης κινδύνου που αναφέρονται στο άρθρο 29, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αλλαγή των συμπερασμάτων της ERA. Η επικαιροποίηση περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες από την περιβαλλοντική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης βάσει της οδηγίας 2000/60/ΕΚ, από μελέτες οικοτοξικότητας, από νέες ή επικαιροποιημένες εκτιμήσεις κινδύνου βάσει άλλης ενωσιακής νομοθεσίας, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1, και από δεδομένα περιβαλλοντικής έκθεσης.

Για ERA που εκπονείται πριν από **…** [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες ~~μετά~~ ***από*** την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η αρμόδια αρχή ζητεί από τον κάτοχο της άδειας ***κυκλοφορίας να επικαιροποιήσει την ERA για να συμπεριλάβει μέτρα μετριασμού του κινδύνου όπως αναφέρεται στην παράγραφο 3. Η αρμόδια αρχή ζητεί επίσης από τον κάτοχο της αδείας*** κυκλοφορίας να επικαιροποιήσει την ERA, σε περίπτωση που έχουν εντοπιστεί ελλιπείς πληροφορίες για φάρμακα δυνητικά επιβλαβή για το περιβάλλον. **[Τροπολογία 132]**

7. Για τα φάρμακα που αναφέρονται στα άρθρα 9 έως 12, ο αιτών μπορεί να ανατρέξει στις μελέτες ERA που εκπονήθηκαν για το φάρμακο αναφοράς κατά την εκπόνηση της ERA ***και παρέχει οποιαδήποτε άλλα δεδομένα και επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου***. **[Τροπολογία 133]**

7α. Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης της εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που υποβάλλονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, δημοσιοποιείται από τον Οργανισμό ή, κατά περίπτωση, από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους. **[Τροπολογία 134]**

7β. Κατά τη δημοσιοποίηση των πληροφοριών της ERA, συμπεριλαμβανομένων του σχεδίου επιστασίας αντιμικροβιακών ουσιών και του σχεδίου πρόσβασης σε αντιμικροβιακές ουσίες που αναφέρονται στο άρθρο 17, η αρμόδια αρχή διαγράφει κάθε πληροφορία εμπορικού εμπιστευτικού χαρακτήρα. **[Τροπολογία 135]**

Άρθρο 23

Εκτίμηση περιβαλλοντικών επιπτώσεων φαρμάκων που έχουν εγκριθεί πριν από την 30ή Οκτωβρίου 2005

1. Έως τις **…** [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία***: 24*** = ~~30~~ μήνες ~~μετά~~ ***από*** την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], ο Οργανισμός, αφού ζητήσει τη γνώμη των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών, ***του ECDC*** του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Χημικών Προϊόντων (ECHA), της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Περιβάλλοντος (ΕΕΑ), καταρτίζει πρόγραμμα για την ERA, που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 22, των φαρμάκων για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας πριν από την 30ή Οκτωβρίου 2005, τα οποία δεν έχουν αποτελέσει αντικείμενο ERA και τα οποία ο Οργανισμός έχει χαρακτηρίσει δυνητικά επιβλαβή για το περιβάλλον σύμφωνα με την παράγραφο 2. **[Τροπολογία 136]**

Το εν λόγω πρόγραμμα δημοσιοποιείται από τον Οργανισμό.

2. Ο Οργανισμός καθορίζει τα επιστημονικά κριτήρια για τον προσδιορισμό των φαρμάκων ως δυνητικά επιβλαβών για το περιβάλλον και για την ιεράρχηση της ERA τους, χρησιμοποιώντας προσέγγιση βάσει κινδύνου. Για την εργασία αυτή, ο Οργανισμός ***διαβουλεύεται με τα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη, συμπεριλαμβανομένων των φορέων που διαχειρίζονται τα κατάλοιπα φαρμάκων και την παραγωγή τους στο περιβάλλον, και*** μπορεί να ζητήσει από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να υποβάλουν σχετικά δεδομένα ή πληροφορίες. **[Τροπολογία 137]**

3. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων που προσδιορίζονται στο πρόγραμμα που αναφέρεται στην παράγραφο 1 υποβάλλουν την ERA στον Οργανισμό. Το αποτέλεσμα της ERA, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων ***και της περίληψης των μελετών ERA και των αποτελεσμάτων τους,*** που υποβάλλονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, δημοσιοποιείται από τον Οργανισμό. **[Τροπολογία 138]**

4. Όταν στο πρόγραμμα που αναφέρεται στην παράγραφο 1 προσδιορίζονται διάφορα φάρμακα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία και αναμένεται να εγκυμονούν τους ίδιους κινδύνους για το περιβάλλον, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ή ο Οργανισμός προτρέπουν τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να εκπονήσουν κοινές μελέτες για την ERA, ώστε να ελαχιστοποιείται η περιττή επικάλυψη δεδομένων και η χρήση ζώων.

Άρθρο 24

Σύστημα μονογραφιών ERA για τα δεδομένα εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου σχετικά με τις δραστικές ουσίες

1. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, δημιουργεί ένα σύστημα επανεξέτασης των δεδομένων ERA βάσει δραστικών ουσιών («μονογραφίες ERA») για εγκεκριμένα φάρμακα ***και δημοσιοποιεί σχετικές πληροφορίες σχετικά με το εν λόγω σύστημα***. Μια μονογραφία ERA περιλαμβάνει ένα ολοκληρωμένο σύνολο φυσικοχημικών δεδομένων, δεδομένων για την πορεία του φαρμάκου στο περιβάλλον και δεδομένων σχετικά με τις επιπτώσεις που βασίζονται σε εκτίμηση αρμόδιας αρχής. **[Τροπολογία 139]**

2. Η δημιουργία του συστήματος μονογραφιών ERA βασίζεται σε ιεράρχηση των δραστικών ουσιών ***και των απαιτήσεων δεδομένων*** βάσει κινδύνου ***και των δεδομένων που ζητήθηκαν***. **[Τροπολογία 140]**

3. Κατά την εκπόνηση της μονογραφίας ERA που αναφέρεται στην παράγραφο 1, ο Οργανισμός μπορεί να ζητεί πληροφορίες, μελέτες και δεδομένα από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας.

4. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, υλοποιεί πιλοτικό πρόγραμμα απόδειξης αρχικής ιδέας για τις μονογραφίες ERA, που πρέπει να ολοκληρωθεί εντός ~~τριών ετών~~ ***30 μηνών*** από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας***, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη την έκβαση σχετικών πρωτοβουλιών της Ένωσης όσον αφορά τα πειράματα σε ζώα***. **[Τροπολογία 141]**

5. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 και με βάση τα αποτελέσματα πιλοτικού προγράμματος απόδειξης αρχικής ιδέας, που αναφέρεται στην παράγραφο 4, προς συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας διά του προσδιορισμού των ακόλουθων στοιχείων:

α) του περιεχομένου και της μορφής των μονογραφιών ERA·

β) των διαδικασιών έγκρισης και επικαιροποίησης των μονογραφιών ERA·

γ) των διαδικασιών υποβολής των πληροφοριών, των μελετών και των δεδομένων που αναφέρονται στην παράγραφο 3·

δ) των κριτηρίων ιεράρχησης βάσει κινδύνου για την επιλογή και την ιεράρχηση που αναφέρονται στην παράγραφο 2·

ε) της χρήσης μονογραφιών ERA στο πλαίσιο νέων αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων για την υποστήριξη των ERA τους.

Άρθρο 25

Πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας

1. Οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας μπορούν, αντί να υποβάλουν τα σχετικά δεδομένα για χημική δραστική ουσία φαρμάκου που απαιτούνται σύμφωνα με το παράρτημα II, να βασίζονται σε κύριο αρχείο δραστικής ουσίας, σε πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας που χορηγείται από τον Οργανισμό σύμφωνα με το παρόν άρθρο («πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας») ή σε πιστοποιητικό που επιβεβαιώνει ότι η ποιότητα της συγκεκριμένης δραστικής ουσίας ελέγχεται επαρκώς από τη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας μπορούν να βασίζονται σε κύριο αρχείο δραστικής ουσίας μόνο εάν δεν υπάρχει πιστοποιητικό στο ίδιο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας.

2. Πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας μπορεί να χορηγείται από τον Οργανισμό σε περιπτώσεις όπου τα σχετικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη δραστική ουσία δεν καλύπτονται ήδη από μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή από πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας.

Για την απόκτηση πιστοποιητικού κύριου αρχείου δραστικής ουσίας, υποβάλλεται αίτηση στον Οργανισμό. Ο αιτών πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας αποδεικνύει ότι η εν λόγω δραστική ουσία δεν καλύπτεται ήδη από μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή από πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας. Ο Οργανισμός εξετάζει την αίτηση και, σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, χορηγεί το πιστοποιητικό, που ισχύει σε ολόκληρη την Ένωση. Σε περίπτωση κεντρικών αδειών κυκλοφορίας, η αίτηση για πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας μπορεί να υποβληθεί στο πλαίσιο της αίτησης άδειας κυκλοφορίας για το αντίστοιχο φάρμακο.

Ο Οργανισμός δημιουργεί αποθετήριο των κύριων αρχείων δραστικής ουσίας, των εκθέσεων αξιολόγησής τους και των πιστοποιητικών τους και διασφαλίζει την προστασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Ο Οργανισμός διασφαλίζει ότι οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους έχουν πρόσβαση στο εν λόγω αποθετήριο.

3. Το κύριο αρχείο δραστικής ουσίας και το πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας καλύπτουν όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται στο παράρτημα II σχετικά με τη δραστική ουσία.

4. Ο κάτοχος πιστοποιητικού κύριου αρχείου δραστικής ουσίας είναι ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας.

5. Ο κάτοχος πιστοποιητικού κύριου αρχείου δραστικής ουσίας επικαιροποιεί το κύριο αρχείο δραστικής ουσίας με τα στοιχεία της επιστημονικής και τεχνολογικής προόδου και πραγματοποιεί τις αλλαγές που απαιτούνται για να εξασφαλιστεί ότι η δραστική ουσία παρασκευάζεται και ελέγχεται σύμφωνα με γενικώς αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

6. Εάν ζητηθεί από τον Οργανισμό, ο παρασκευαστής της ουσίας για την οποία έχει υποβληθεί αίτηση για πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας ή ο κάτοχος πιστοποιητικού κύριου αρχείου δραστικής ουσίας υποβάλλεται σε επιθεώρηση προκειμένου να επαληθευτούν οι πληροφορίες που περιέχονται στην αίτηση ή το κύριο αρχείο δραστικής ουσίας ή η συμμόρφωσή τους με τις ορθές παρασκευαστικές πρακτικές για τις δραστικές ουσίες που αναφέρονται στο άρθρο 160.

Εάν ο παρασκευαστής δραστικής ουσίας αρνηθεί να υποβληθεί στην εν λόγω επιθεώρηση, ο Οργανισμός μπορεί να αναστείλει ή να τερματίσει την αίτηση για πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας.

7. Εάν ο κάτοχος πιστοποιητικού κύριου αρχείου δραστικής ουσίας δεν εκπληρώνει τις υποχρεώσεις που ορίζονται στις παραγράφους 5 και 6, ο Οργανισμός μπορεί να αναστείλει ή να ανακαλέσει το πιστοποιητικό και οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν να αναστείλουν ή να ανακαλέσουν την άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου που βασίζεται στο εν λόγω πιστοποιητικό ή να λάβουν μέτρα για την απαγόρευση της προμήθειας του φαρμάκου που βασίζεται στο εν λόγω πιστοποιητικό.

8. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου που χορηγείται βάσει πιστοποιητικού κύριου αρχείου δραστικής ουσίας παραμένει υπεύθυνος και υπόλογος για το εν λόγω φάρμακο.

9. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις, σύμφωνα με το άρθρο 215, προς συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας διά του προσδιορισμού των ακόλουθων στοιχείων:

α) των κανόνων που διέπουν το περιεχόμενο και τον μορφότυπο της αίτησης για πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας·

β) των κανόνων για την εξέταση αίτησης για πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας και για τη χορήγηση του πιστοποιητικού·

γ) των κανόνων για τη δημοσιοποίηση πιστοποιητικών κύριου αρχείου δραστικής ουσίας·

δ) των κανόνων για την πραγματοποίηση αλλαγών στο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας και στο πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας·

ε) των κανόνων σχετικά με την πρόσβαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών στο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας και στην έκθεση αξιολόγησής του·

στ) των κανόνων σχετικά με την πρόσβαση των αιτούντων άδεια κυκλοφορίας και των κατόχων άδειας κυκλοφορίας που βασίζονται σε πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας στο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας και στην έκθεση αξιολόγησης.

Άρθρο 26

Συμπληρωματικά κύρια αρχεία ποιότητας

1. Οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας μπορούν, αντί να υποβάλουν τα σχετικά δεδομένα για δραστική ουσία που δεν είναι χημική δραστική ουσία, ή για άλλες ουσίες που υπάρχουν ή χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμάκου, τα οποία απαιτούνται σύμφωνα με το παράρτημα II, να βασίζονται σε συμπληρωματικό κύριο αρχείο ποιότητας, σε πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας που χορηγείται από τον Οργανισμό σύμφωνα με το παρόν άρθρο («πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας») ή σε πιστοποιητικό που επιβεβαιώνει ότι η ποιότητα της συγκεκριμένης ουσίας ελέγχεται επαρκώς από τη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας μπορούν να βασίζονται σε πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας μόνο εάν δεν υπάρχει πιστοποιητικό στο ίδιο συμπληρωματικό κύριο αρχείο ποιότητας.

2. Το άρθρο 25 παράγραφοι 1 έως 5, 7 και 8 εφαρμόζεται επίσης κατ' αναλογία στην πιστοποίηση συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας.

3. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις, σύμφωνα με το άρθρο 215, προς συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας διά του προσδιορισμού των ακόλουθων στοιχείων:

α) των κανόνων που διέπουν το περιεχόμενο και τον μορφότυπο της αίτησης για πιστοποιητικό κύριου αρχείου δραστικής ουσίας·

β) των συμπληρωματικών κύριων αρχείων ποιότητας για τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί πιστοποιητικό με σκοπό την παροχή συγκεκριμένων πληροφοριών σχετικά με την ποιότητα μιας ουσίας***, ενός παρασκευάσματος ή άλλου υλικού*** που υπάρχει ή χρησιμοποιείται στην παρασκευή ενός φαρμάκου***, μεταξύ άλλων για κυτταρικές και γονιδιακές θεραπείες*****·* **[Τροπολογία 142]**

γ) των κανόνων για την εξέταση των αιτήσεων δημοσιοποίησης πιστοποιητικών συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας·

δ) των κανόνων για την πραγματοποίηση αλλαγών στο συμπληρωματικό κύριο αρχείο ποιότητας και στο πιστοποιητικό·

ε) των κανόνων σχετικά με την πρόσβαση των αρμόδιων αρχών του κράτους μέλους στο συμπληρωματικό κύριο αρχείο ποιότητας και στην έκθεση αξιολόγησής του·

στ) των κανόνων βάσει των οποίων οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας και οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας που βασίζονται σε πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας θα έχουν πρόσβαση στο συμπληρωματικό κύριο αρχείο ποιότητας και στην έκθεση αξιολόγησης.

4. Εφόσον ζητηθεί από τον Οργανισμό, ο παρασκευαστής ουσίας που υπάρχει ή χρησιμοποιείται στην παρασκευή φαρμάκου για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση για πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας ή ο κάτοχος πιστοποιητικού συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας υποβάλλεται σε επιθεώρηση για την επαλήθευση των πληροφοριών που περιέχονται στην αίτηση ή στο κύριο αρχείο ποιότητας.

Εάν ο παρασκευαστής της εν λόγω ουσίας αρνηθεί να υποβληθεί στην εν λόγω επιθεώρηση, ο Οργανισμός μπορεί να αναστείλει ή να τερματίσει την αίτηση για το πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου ποιότητας.

Άρθρο 26α

Συμπληρωματικά κύρια αρχεία τεχνολογίας πλατφόρμας

1. Οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας, αντί να προσκομίσουν δεδομένα που σχετίζονται με τεχνολογία πλατφόρμας, μπορούν να βασίζονται σε πρόσθετο κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας ή σε πρόσθετο πιστοποιητικό κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας που χορηγείται από τον Οργανισμό σύμφωνα με το παρόν άρθρο («συμπληρωματικό πιστοποιητικό κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας»).

2. Το άρθρο 25 παράγραφοι 1 έως 5, 7 και 8 εφαρμόζεται επίσης κατ' αναλογία στην πιστοποίηση συμπληρωματικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας.

3. Για την ικανοποιητική περιγραφή του κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας πρέπει να παρέχονται κατάλληλες πληροφορίες όπως ορίζεται στις εκδοθείσες από τον Οργανισμό επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές.

4. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις, σύμφωνα με το άρθρο 215, προς συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας διά του προσδιορισμού των ακόλουθων στοιχείων:

α) των κανόνων που διέπουν το περιεχόμενο και τον μορφότυπο της αίτησης για πιστοποιητικό κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας·

β) των συμπληρωματικών κύριων αρχείων τεχνολογίας πλατφόρμας για τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί πιστοποιητικό με σκοπό την παροχή συγκεκριμένων πληροφοριών σχετικά με την τεχνολογία πλατφόρμας όσον αφορά μια ουσία που υπάρχει ή χρησιμοποιείται στην παρασκευή ενός φαρμάκου·

γ) των κανόνων για την εξέταση των αιτήσεων δημοσιοποίησης πιστοποιητικών συμπληρωματικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας·

δ) των κανόνων για την πραγματοποίηση αλλαγών στο συμπληρωματικό κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας και στο πιστοποιητικό·

ε) των κανόνων σχετικά με την πρόσβαση των αρμόδιων αρχών του κράτους μέλους στο συμπληρωματικό κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας και στην έκθεση αξιολόγησής του·

στ) των κανόνων βάσει των οποίων οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας και οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας που βασίζονται σε πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας θα έχουν πρόσβαση στο συμπληρωματικό κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας και στην έκθεση αξιολόγησης.

5. Ο Οργανισμός καταρτίζει και δημοσιεύει επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις απαιτήσεις για το συμπληρωματικό κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας.

6. Εφόσον ζητηθεί από τον Οργανισμό, ο παρασκευαστής ουσίας που υπάρχει ή χρησιμοποιείται στην παρασκευή φαρμάκου για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση για πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας ή ο κάτοχος πιστοποιητικού συμπληρωματικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας υποβάλλεται σε επιθεώρηση για την επαλήθευση των πληροφοριών που περιέχονται στην αίτηση ή στο κύριο αρχείο.

Εάν ο κάτοχος του συμπληρωματικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας αρνηθεί να υποβληθεί στην εν λόγω επιθεώρηση, ο Οργανισμός μπορεί να αναστείλει ή να τερματίσει την αίτηση για το πιστοποιητικό συμπληρωματικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας. **[Τροπολογία 143]**

Άρθρο 27

Έκδοχα

1. Ο αιτών παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται σε φάρμακο σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παραρτήματος ΙΙ.

Τα έκδοχα εξετάζονται από τις αρμόδιες αρχές ως μέρος του φαρμάκου.

2. Οι χρωστικές χρησιμοποιούνται σε φάρμακα μόνον εφόσον περιλαμβάνονται σε έναν από τους ακόλουθους καταλόγους:

α) στον ενωσιακό κατάλογο εγκεκριμένων προσθέτων τροφίμων που παρατίθεται στον πίνακα 1 του μέρους Β του παραρτήματος ΙΙ του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1333/2008 και συμμορφώνονται με τα κριτήρια καθαρότητας και τις προδιαγραφές που καθορίζονται στον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 231/2012 της Επιτροπής·

β) στον κατάλογο που καταρτίζει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή σύμφωνα με την παράγραφο 3.

3. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή μπορεί να καταρτίσει κατάλογο των επιτρεπόμενων χρωστικών ουσιών για χρήση σε φάρμακα, άλλων από εκείνες που περιλαμβάνονται στον ενωσιακό κατάλογο εγκεκριμένων προσθέτων τροφίμων.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, κατά περίπτωση βάσει γνωμοδότησης του Οργανισμού, εκδίδει απόφαση σχετικά με το αν η συγκεκριμένη χρωστική προστίθεται στον κατάλογο των χρωστικών που επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται σε φάρμακα, ο οποίος αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο.

Μια χρωστική μπορεί να προστεθεί στον κατάλογο των επιτρεπόμενων χρωστικών για χρήση σε φάρμακα μόνο όταν η χρωστική έχει αφαιρεθεί από τον ενωσιακό κατάλογο εγκεκριμένων προσθέτων τροφίμων.

Κατά περίπτωση, ο κατάλογος των χρωστικών που επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται σε φάρμακα περιλαμβάνει κριτήρια καθαρότητας, προδιαγραφές ή περιορισμούς που ισχύουν για τις χρωστικές που περιλαμβάνονται στον εν λόγω κατάλογο.

Ο κατάλογος των χρωστικών που επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται σε φάρμακα θεσπίζεται με εκτελεστικές πράξεις. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2.

4. Εάν μια χρωστική που χρησιμοποιείται σε φάρμακο αφαιρεθεί από τον ενωσιακό κατάλογο εγκεκριμένων προσθέτων τροφίμων, με βάση την επιστημονική γνώμη της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA), ο Οργανισμός, κατόπιν αιτήματος της Επιτροπής ή με δική του πρωτοβουλία, εκδίδει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση επιστημονική γνώμη όσον αφορά τη χρήση της εν λόγω χρωστικής στο φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη τη γνώμη της EFSA~~, κατά περίπτωση~~. Η γνώμη του Οργανισμού εγκρίνεται από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση. **[Τροπολογία 144]**

Ο Οργανισμός διαβιβάζει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή την επιστημονική του γνώμη σχετικά με τη χρήση της χρωστικής στο φάρμακο, συνοδευόμενη από έκθεση αξιολόγησης.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, με βάση τη γνώμη του Οργανισμού και χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, αποφασίζει αν η εν λόγω χρωστική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε φάρμακα και, κατά περίπτωση, τη συμπεριλαμβάνει στον κατάλογο επιτρεπόμενων χρωστικών για χρήση σε φάρμακα, που αναφέρεται στην παράγραφο 3.

5. Εάν μια χρωστική έχει αφαιρεθεί από τον ενωσιακό κατάλογο εγκεκριμένων προσθέτων τροφίμων για λόγους για τους οποίους δεν απαιτείται γνωμοδότηση της EFSA, η Επιτροπή αποφασίζει σχετικά με τη χρήση της εν λόγω χρωστικής σε φάρμακα και, κατά περίπτωση, τη συμπεριλαμβάνει στον κατάλογο των επιτρεπόμενων χρωστικών για χρήση σε φάρμακα, που αναφέρεται στην παράγραφο 3. Στις περιπτώσεις αυτές, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ~~μπορεί να ζητήσει~~ ***ζητά*** τη γνώμη του Οργανισμού. **[Τροπολογία 145]**

6. Μια χρωστική που έχει αφαιρεθεί από τον ενωσιακό κατάλογο εγκεκριμένων προσθέτων τροφίμων μπορεί να εξακολουθήσει να χρησιμοποιείται ως χρωστική σε φάρμακα έως ότου η Ευρωπαϊκή Επιτροπή λάβει την απόφαση σχετικά με τη συμπερίληψη της χρωστικής στον κατάλογο των επιτρεπόμενων χρωστικών για χρήση σε φάρμακα σύμφωνα με την παράγραφο 3.

7. Οι παράγραφοι 2 έως 6 εφαρμόζονται επίσης στις χρωστικές που χρησιμοποιούνται σε κτηνιατρικά φάρμακα, όπως ορίζονται στο άρθρο 4 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([47]).

Τμήμα 5

Προσαρμοσμένες απαιτήσεις φακέλου

Άρθρο 28

Προσαρμοσμένα πλαίσια λόγω των εγγενών χαρακτηριστικών ή μεθόδων του φαρμάκου

1. Τα φάρμακα που απαριθμούνται στο παράρτημα VII υπόκεινται σε ειδικές επιστημονικές ή κανονιστικές απαιτήσεις λόγω των εγγενών χαρακτηριστικών ή μεθόδων του φαρμάκου, όταν:

α) δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθεί επαρκώς το φάρμακο ή η κατηγορία φαρμάκων με βάση τις εφαρμοστέες απαιτήσεις, λόγω επιστημονικών ή κανονιστικών δυσκολιών που προκύπτουν από τα εγγενή χαρακτηριστικά ή μεθόδους του φαρμάκου· και

β) τα χαρακτηριστικά ή οι μέθοδοι επηρεάζουν θετικά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή της κατηγορίας φαρμάκων ή συμβάλλουν σημαντικά στην πρόσβαση των ασθενών ή στην περίθαλψη των ασθενών.

2. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις κατά το άρθρο 215, για την τροποποίηση του παραρτήματος VII προκειμένου να ληφθεί υπόψη η επιστημονική και τεχνολογική πρόοδος.

3. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215, προς συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας διά του προσδιορισμού των ακόλουθων στοιχείων:

α) λεπτομερών κανόνων για την άδεια κυκλοφορίας και την εποπτεία των φαρμάκων που αναφέρονται στην παράγραφο 1·

β) του τεχνικού φακέλου που πρέπει να υποβάλλουν οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας για τα φάρμακα που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

([47]) Κανονισμός (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Δεκεμβρίου 2018, για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

4. Οι λεπτομερείς κανόνες που αναφέρονται στην παράγραφο 3 στοιχείο α) είναι ανάλογοι προς τον σχετικό κίνδυνο και τις σχετικές επιπτώσεις. Οι κανόνες αυτοί μπορεί να συνεπάγονται την προσαρμογή, την ενίσχυση, την απαλλαγή ή την αναβολή απαιτήσεων. Κάθε απαλλαγή ή αναβολή περιορίζεται στον βαθμό που είναι απολύτως αναγκαίος, αναλογικός και δεόντως αιτιολογημένος με βάση τα εγγενή χαρακτηριστικά ή τις μεθόδους του φαρμάκου, και επανεξετάζεται και αξιολογείται τακτικά. Εκτός από τους λεπτομερείς κανόνες που αναφέρονται στην παράγραφο 3 στοιχείο α), εφαρμόζονται όλοι οι άλλοι κανόνες που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία.

5. Μέχρι τη θέσπιση λεπτομερών κανόνων για συγκεκριμένα φάρμακα που απαριθμούνται στο παράρτημα VII σύμφωνα με την παράγραφο 3, μπορεί να υποβληθεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για τέτοιο φάρμακο σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 2.

6. Κατά την έκδοση των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων που αναφέρονται στο παρόν άρθρο, η Επιτροπή λαμβάνει υπόψη τυχόν διαθέσιμες πληροφορίες που προκύπτουν από ρυθμιστικό δοκιμαστήριο που θεσπίστηκε σύμφωνα με το άρθρο 115 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

6α. Η Επιτροπή υποβάλλει σχετική έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο για την εφαρμογή των προσαρμοσμένων πλαισίων. Η πρώτη έκθεση υποβάλλεται πέντε έτη από την … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] και στη συνέχεια ανά πενταετία. **[Τροπολογία 146]**

Κεφάλαιο III

Διαδικασίες για τη χορήγηση εθνικών αδειών κυκλοφορίας

Τμήμα 1

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 29

Εξέταση της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

1. Για να εξετάσει αίτηση που υποβάλλεται δυνάμει των άρθρων 6 και 9 έως 14, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους:

α) ελέγχει αν τα στοιχεία και τα έγγραφα που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της αίτησης είναι σύμφωνα με τα άρθρα 6 και 9 έως 14 (επικύρωση) και εξετάζει αν εκπληρώνονται οι προϋποθέσεις για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας που ορίζονται στα άρθρα 43 έως 45·

β) μπορεί να υποβάλει το φάρμακο, τα αρχικά υλικά ή τα συστατικά του και, αν χρειαστεί, τα ενδιάμεσα προϊόντα του ή άλλα στοιχεία, σε έλεγχο που διεξάγεται από επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή από εργαστήριο που ορίζεται από κράτος μέλος για τον σκοπό αυτόν, και βεβαιώνεται ότι οι μέθοδοι ελέγχου τις οποίες χρησιμοποίησε ο παρασκευαστής φαρμάκων και οι οποίες περιγράφονται στον φάκελο που συνοδεύει την αίτηση σύμφωνα με το παράρτημα Ι είναι ικανοποιητικές·

γ) δύναται ενδεχομένως να απαιτήσει από τον αιτούντα να συμπληρώσει τον φάκελο που συνοδεύει την αίτηση όσον αφορά τα στοιχεία που απαριθμούνται στα άρθρα 6 και 9 έως 14·

δ) μπορεί να εξετάζει και να αποφασίζει σχετικά με τα διαθέσιμα συμπληρωματικά αποδεικτικά στοιχεία, ανεξάρτητα από τα στοιχεία που υποβάλλει ο αιτών άδεια κυκλοφορίας.

2. Όταν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους κάνει χρήση της δυνατότητας που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο γ), οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 30 αναστέλλονται έως ότου παρασχεθούν οι απαιτούμενες συμπληρωματικές πληροφορίες ή για το χρονικό διάστημα που παρέχεται στον αιτούντα για να παράσχει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις.

3. Εάν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους θεωρεί ότι η αίτηση άδειας κυκλοφορίας είναι ελλιπής ή περιέχει ουσιώδεις ελλείψεις που ενδέχεται να εμποδίσουν την αξιολόγηση του φαρμάκου, ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα και ορίζει προθεσμία για την υποβολή των πληροφοριών και των εγγράφων που λείπουν. Εάν ο αιτών δεν προσκομίσει τις πληροφορίες και την τεκμηρίωση που λείπουν εντός της ταχθείσας προθεσμίας, η αίτηση θεωρείται ***αυτομάτως*** ότι έχει αποσυρθεί. **[Τροπολογία 147]**

4. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες, κατά την εξέταση αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους θεωρεί ότι τα υποβληθέντα στοιχεία δεν είναι επαρκούς ποιότητας ή ωριμότητας για την ολοκλήρωση της εξέτασης της αίτησης, η εξέταση μπορεί να τερματιστεί εντός 90 ημερών από την επικύρωση της αίτησης.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους συνοψίζει τις ελλείψεις γραπτώς. Σε αυτή τη βάση, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα και ορίζει ***μια εύλογη*** προθεσμία για την αποκατάσταση των ελλείψεων. Η αίτηση αναστέλλεται έως ότου ο αιτών αποκαταστήσει τις ελλείψεις. Εάν ο αιτών δεν αποκαταστήσει τις εν λόγω ελλείψεις εντός της προθεσμίας που έχει ορίσει η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους, η αίτηση θεωρείται ***αυτομάτως*** ότι έχει αποσυρθεί. **[Τροπολογία 148]**

4α. Κατά τη δημοσιοποίηση των πληροφοριών της ERA, του σχεδίου επιστασίας αντιμικροβιακών ουσιών και του σχεδίου πρόσβασης σε αντιμικροβιακές ουσίες που αναφέρονται στο άρθρο 17, η αρμόδια αρχή διαγράφει κάθε πληροφορία εμπορικού εμπιστευτικού χαρακτήρα. **[Τροπολογία 149]**

Άρθρο 30

Διάρκεια εξέτασης αιτήσεων για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου να ολοκληρώνεται εντός 180 ημερών κατ' ανώτατο όριο μετά την υποβολή έγκυρης αίτησης, από την ημερομηνία επικύρωσης της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Άρθρο 31

Είδη διαδικασιών για τη χορήγηση εθνικών αδειών κυκλοφορίας

Οι εθνικές άδειες κυκλοφορίας μπορούν να χορηγούνται σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο άρθρο 32 («αμιγώς εθνική διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας»), στα άρθρα 33 και 34 («αποκεντρωμένη διαδικασία χορήγησης εθνικής άδειας κυκλοφορίας») ή στα άρθρα 35 και 36 («διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης εθνικής άδειας κυκλοφορίας»).

Τμήμα 2

Άδειες κυκλοφορίας που ισχύουν σε ένα μόνο κράτος μέλος

Άρθρο 32

Αμιγώς εθνική διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας

1. Αίτηση για άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 2 βάσει της αμιγώς εθνικής διαδικασίας χορήγησης άδειας κυκλοφορίας υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο ζητείται η άδεια κυκλοφορίας.

2. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους εξετάζει την αίτηση σύμφωνα με τα άρθρα 29 και 30 και χορηγεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 43 έως 45 και τις ισχύουσες εθνικές διατάξεις.

3. Άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται βάσει της αμιγώς εθνικής διαδικασίας χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ισχύει μόνο στο κράτος μέλος της αρμόδιας αρχής που την έχει χορηγήσει.

Τμήμα 3

Άδειες κυκλοφορίας που ισχύουν σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη

Άρθρο 33

Πεδίο εφαρμογής της αποκεντρωμένης διαδικασίας χορήγησης εθνικών αδειών κυκλοφορίας

1. Η αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει της αποκεντρωμένης διαδικασίας χορήγησης εθνικής άδειας κυκλοφορίας σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη όσον αφορά το ίδιο φάρμακο υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία ζητείται η άδεια κυκλοφορίας.

2. Οι αρμόδιες αρχές του οικείου κράτους μέλους εξετάζουν τις αιτήσεις σύμφωνα με τα άρθρα 29, 30 και 34 και χορηγούν άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 43 έως 45.

3. Όταν αρμόδια αρχή του κράτους μέλους διαπιστώνει ότι μια αίτηση άδειας κυκλοφορίας για το ίδιο φάρμακο βρίσκεται ήδη υπό εξέταση από την αρμόδια αρχή σε άλλο κράτος μέλος, οι αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών αρνούνται να εξετάσουν την αίτηση και ενημερώνουν τον αιτούντα ότι εφαρμόζονται οι διατάξεις των άρθρων 35 και 36.

4. Όταν οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών πληροφορούνται ότι ένα άλλο κράτος μέλος έχει εγκρίνει φάρμακο για το οποίο έχει επίσης υποβληθεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας στο οικείο κράτος μέλος, απορρίπτουν την αίτηση, εκτός αν αυτή υποβλήθηκε βάσει των διατάξεων των άρθρων 35 και 36.

5. Οι άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται βάσει της αποκεντρωμένης διαδικασίας χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ισχύουν μόνο στα κράτη μέλη της αρμόδιας αρχής που την έχει χορηγήσει.

Άρθρο 34

Αποκεντρωμένη διαδικασία χορήγησης εθνικών αδειών κυκλοφορίας

1. Προκειμένου να λάβει εθνική άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη για το ίδιο φάρμακο βάσει της αποκεντρωμένης διαδικασίας χορήγησης εθνικής άδειας κυκλοφορίας, ο αιτών υποβάλλει αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας με βάση πανομοιότυπο φάκελο στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που έχει επιλέξει ο αιτών, για να εκπονήσει έκθεση αξιολόγησης του φαρμάκου σύμφωνα με το άρθρο 43 παράγραφος 5 και να ενεργήσει σύμφωνα με το παρόν τμήμα («κράτος μέλος αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία»), καθώς και στις αρμόδιες αρχές των άλλων οικείων κρατών μελών.

2. Η αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας περιέχει:

α) τα στοιχεία και τα έγγραφα που αναφέρονται στα άρθρα 6, 9 έως 14 και 62·

β) κατάλογο των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση.

3. ~~Ο αιτών~~ ***Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία*** ενημερώνει ~~όλες~~ ***την ομάδα συντονισμού για τις αποκεντρωμένες διαδικασίες και τις διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης σχετικά με την αίτηση, και η ομάδα συντονισμού στη συνέχεια ενημερώνει*** τις αρμόδιες αρχές όλων των κρατών μελών ~~σχετικά με την αίτησή του κατά τη στιγμή της υποβολής της αίτησης~~. Η αρμόδια αρχή κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει να εισέλθει στη διαδικασία για αιτιολογημένους λόγους δημόσιας υγείας και ενημερώνει τον αιτούντα και την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία σχετικά με το αίτημά της εντός 30 ημερών από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης. Ο αιτών υποβάλλει την αίτηση στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών που εισέρχονται στη διαδικασία χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση. **[Τροπολογία 150]**

4. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες, κατά την εξέταση αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία θεωρεί ότι τα υποβληθέντα στοιχεία δεν είναι επαρκούς ποιότητας ή ωριμότητας για την ολοκλήρωση της εξέτασης της αίτησης, η εξέταση μπορεί να τερματιστεί εντός 90 ημερών από την επικύρωση της αίτησης.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία συνοψίζει τις ελλείψεις γραπτώς. Σε αυτή τη βάση, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα και τις αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών και ορίζει προθεσμία για την αντιμετώπιση των ελλείψεων. Η αίτηση αναστέλλεται έως ότου ο αιτών αποκαταστήσει τις ελλείψεις. Εάν ο αιτών δεν αποκαταστήσει τις εν λόγω ελλείψεις εντός της προθεσμίας που έχει ορίσει η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία, η αίτηση θεωρείται ***αυτομάτως*** ότι έχει αποσυρθεί. **[Τροπολογία 151]**

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία ενημερώνει σχετικά τις αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών και τον αιτούντα.

5. Εντός 120 ημερών από την επικύρωση της αίτησης, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία συντάσσει έκθεση αξιολόγησης, περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης και τα διαβιβάζει στα οικεία κράτη μέλη και στον αιτούντα.

6. Εντός 60 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, οι αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών εγκρίνουν την έκθεση αξιολόγησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης και ενημερώνουν σχετικά την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία καταγράφει τη συμφωνία όλων των μερών, περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει τον αιτούντα.

7. Εντός 30 ημερών από τη διαπίστωση της συμφωνίας, οι αρμόδιες αρχές όλων των οικείων κρατών μελών στα οποία έχει υποβληθεί αίτηση βάσει της παραγράφου 1 εκδίδουν απόφαση σύμφωνα με τα άρθρα 43 έως 45 και σύμφωνα με την εγκριθείσα έκθεση αξιολόγησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης όπως εγκρίθηκαν.

Τμήμα 4

Αμοιβαία αναγνώριση εθνικών αδειών κυκλοφορίας

Άρθρο 35

Πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης εθνικών αδειών κυκλοφορίας

Η αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης εθνικής άδειας κυκλοφορίας, η οποία χορηγείται δυνάμει των άρθρων 43 έως 45 και σύμφωνα με το άρθρο 32, υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο άρθρο 36.

Άρθρο 36

Διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης εθνικών αδειών κυκλοφορίας

1. Η αίτηση αμοιβαίας αναγνώρισης άδειας κυκλοφορίας που χορηγείται δυνάμει των άρθρων 43 έως 45 και σύμφωνα με το άρθρο 32 σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη για το ίδιο φάρμακο υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας («κράτος μέλος αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης») και στις αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών στα οποία ο αιτών επιδιώκει να λάβει εθνική άδεια κυκλοφορίας.

2. Η αίτηση περιλαμβάνει κατάλογο των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση.

3. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης απορρίπτει αίτηση αμοιβαίας αναγνώρισης της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου εντός ενός έτους από τη χορήγηση της εν λόγω άδειας κυκλοφορίας, εκτός εάν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ενημερώσει την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης πως ενδιαφέρεται για το εν λόγω φάρμακο.

4. ~~Ο αιτών~~ ***Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για την αποκεντρωμένη διαδικασία ενημερώνει την ομάδα συντονισμού για τις αποκεντρωμένες διαδικασίες και τις διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης σχετικά με την αίτηση, και η ομάδα συντονισμού στη συνέχεια*** ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές όλων των κρατών μελών ~~σχετικά με την αίτησή του κατά τη στιγμή της υποβολής της αίτησης~~. Η αρμόδια αρχή κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει να εισέλθει στη διαδικασία για αιτιολογημένους λόγους δημόσιας υγείας και ενημερώνει τον αιτούντα και την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης σχετικά με το αίτημά της εντός 30 ημερών από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης. Ο αιτών υποβάλλει την αίτηση στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών που εισέρχονται στη διαδικασία χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση. **[Τροπολογία 152]**

5. Εάν το απαιτούν οι αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ζητεί από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης να επικαιροποιήσει την έκθεση αξιολόγησης που συντάχθηκε για το φάρμακο το οποίο αφορά η αίτηση. Στην περίπτωση αυτή, το κράτος μέλος αναφοράς επικαιροποιεί την έκθεση αξιολόγησης εντός 90 ημερών από την επικύρωση της αίτησης. Εάν οι αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών δεν απαιτούν την επικαιροποίηση της έκθεσης αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς υποβάλλει την έκθεση αξιολόγησης εντός 30 ημερών.

6. Εντός 60 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, οι αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών εγκρίνουν την έκθεση αξιολόγησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης και ενημερώνουν σχετικά την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς.

7. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης καταγράφει τη συμφωνία όλων των μερών, περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει τον αιτούντα. Η έκθεση αξιολόγησης μαζί με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που έχουν εγκριθεί από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης αποστέλλονται στα οικεία κράτη μέλη και στον αιτούντα.

8. Εντός 30 ημερών από τη διαπίστωση της συμφωνίας, οι αρμόδιες αρχές όλων των οικείων κρατών μελών στα οποία έχει υποβληθεί αίτηση βάσει της παραγράφου 1 εκδίδουν απόφαση σύμφωνα με τα άρθρα 43 έως 45 και σύμφωνα με την εγκριθείσα έκθεση αξιολόγησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης όπως εγκρίθηκαν.

Τμήμα 5

Συντονισμός των εθνικών αδειών κυκλοφορίας

Άρθρο 37

Ομάδα συντονισμού για τις αποκεντρωμένες διαδικασίες και τις διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης

1. Συστήνεται ομάδα συντονισμού για τις αποκεντρωμένες διαδικασίες και τις διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης («ομάδα συντονισμού») για τους ακόλουθους σκοπούς:

α) την εξέταση κάθε ζητήματος σχετικού με την εθνική άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου σε δύο ή περισσότερα κράτη μέλη, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στα τμήματα 3, 4 και 5 του παρόντος κεφαλαίου και το άρθρο 95·

β) την εξέταση ζητημάτων σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση των φαρμάκων που καλύπτονται από εθνικές άδειες κυκλοφορίας, σύμφωνα με τα άρθρα 108, 110, 112, 116 και 121·

γ) την εξέταση ζητημάτων σχετικών με τις τροποποιήσεις των εθνικών αδειών κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 93 παράγραφος 1.

Για την εκπλήρωση των προβλεπόμενων καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης βάσει του πρώτου εδαφίου στοιχείο β), συμπεριλαμβανομένης και της έγκρισης των συστημάτων διαχείρισης του κινδύνου και της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητάς τους, η ομάδα συντονισμού στηρίζεται στην επιστημονική αξιολόγηση και στις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου που αναφέρεται στο άρθρο 149 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

2. Η ομάδα συντονισμού απαρτίζεται από έναν εκπρόσωπο από κάθε κράτος μέλος ***και έναν εκπρόσωπο από τις οργανώσεις ασθενών***, ο οποίος διορίζεται για ανανεώσιμη θητεία τριών ετών. Τα ~~κράτη μέλη δύνανται να διορίσουν από ένα αναπληρωματικό μέλος~~ ***αναπληρωματικά μέλη διορίζονται*** για ανανεώσιμη θητεία τριών ετών. Τα μέλη της ομάδας μπορούν να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες. **[Τροπολογία 153]**

Τα μέλη της ομάδας συντονισμού και οι εμπειρογνώμονες, για την εκπλήρωση των καθηκόντων τους, βασίζονται στους επιστημονικούς και κανονιστικούς πόρους που διαθέτουν οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών. Κάθε αρμόδια αρχή του κράτους μέλους παρακολουθεί το επίπεδο εμπειρογνωσίας των αξιολογήσεων που διενεργούνται και διευκολύνει τις δραστηριότητες των μελών της ομάδας συντονισμού και των εμπειρογνωμόνων που ορίζει.

Το άρθρο 147 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] εφαρμόζεται στην ομάδα συντονισμού όσον αφορά τη διαφάνεια και την ανεξαρτησία των μελών της.

3. Ο Οργανισμός αναλαμβάνει τη γραμματειακή υποστήριξη της εν λόγω ομάδας συντονισμού. Η ομάδα συντονισμού καταρτίζει τον εσωτερικό κανονισμό της, ο οποίος αρχίζει να ισχύει κατόπιν ευνοϊκής γνωμοδότησης της Επιτροπής. Ο εσωτερικός κανονισμός δημοσιοποιείται.

4. Ο εκτελεστικός διευθυντής του Οργανισμού ή ο εκπρόσωπος του εκτελεστικού διευθυντή και οι εκπρόσωποι της Ευρωπαϊκής Επιτροπής έχουν το δικαίωμα να παρακολουθούν όλες τις συνεδριάσεις της ομάδας συντονισμού.

5. Τα μέλη της ομάδας συντονισμού εξασφαλίζουν τον κατάλληλο συντονισμό μεταξύ των καθηκόντων της ομάδας και των εργασιών των αρμόδιων εθνικών αρχών των κρατών μελών, συμπεριλαμβανομένων των συμβουλευτικών φορέων που εμπλέκονται στη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

6. Εφόσον δεν προβλέπεται διαφορετικά στην παρούσα οδηγία, όλοι οι αντιπρόσωποι των κρατών μελών στην ομάδα συντονισμού καταβάλλουν κάθε δυνατή προσπάθεια για να καταλήξουν σε θέση περί της ενδεδειγμένης δράσης με συναίνεση. Εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί συμφωνία με συναίνεση, υπερισχύει η γνώμη της πλειοψηφίας των κρατών μελών που αντιπροσωπεύονται στην ομάδα συντονισμού.

7. Ζητείται από τα μέλη της ομάδας συντονισμού, ακόμη και μετά τη λήξη των καθηκόντων τους, να μην αποκαλύπτουν οποιεσδήποτε πληροφορίες οι οποίες καλύπτονται από την υποχρέωση του επαγγελματικού απόρρητου.

Άρθρο 38

Αποκλίνουσες θέσεις των κρατών μελών στην αποκεντρωμένη διαδικασία ή στη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης

1. Εάν, κατά τη λήξη της περιόδου που ορίζεται στο άρθρο 34 παράγραφος 6 ή στο άρθρο 36 παράγραφος 6, υπάρχει διαφωνία μεταξύ των κρατών μελών ως προς το αν μπορεί να εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, για λόγους δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, το κράτος μέλος που διαφωνεί παρέχει λεπτομερή εξήγηση των σημείων διαφωνίας και των λόγων της θέσης του στο κράτος μέλος αναφοράς, στα άλλα οικεία κράτη μέλη και στον αιτούντα. Τα σημεία διαφωνίας κοινοποιούνται χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση στην ομάδα συντονισμού.

2. Στις κατευθυντήριες γραμμές που εγκρίνει η Επιτροπή διατυπώνεται ο ορισμός της έννοιας του δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία.

3. Στο πλαίσιο της ομάδας συντονισμού, όλα τα διαφωνούντα οικεία κράτη μέλη καταβάλλουν κάθε προσπάθεια για να συμφωνήσουν τα ληπτέα μέτρα. Παρέχουν στον αιτούντα τη δυνατότητα να γνωστοποιήσει την άποψή του γραπτώς ή προφορικώς. Αν, εντός εξήντα ημερών από την ημερομηνία κοινοποίησης των σημείων διαφωνίας, τα κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία με συναίνεση, το κράτος μέλος αναφοράς διαπιστώνει τη συμφωνία, περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα. Εφαρμόζεται η διαδικασία του άρθρου 34 παράγραφος 7 ή του άρθρου 36 παράγραφος 8.

4. Αν δεν μπορεί να επιτευχθεί συμφωνία με συναίνεση εντός του χρονικού διαστήματος εξήντα ημερών που ορίζεται στην παράγραφο 3, η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών εντός της ομάδας συντονισμού διαβιβάζεται στην Επιτροπή, η οποία εφαρμόζει τη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 41 και 42.

5. Στην περίπτωση που αναφέρεται στην παράγραφο 4, τα κράτη μέλη τα οποία έχουν εγκρίνει την έκθεση αξιολόγησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης του κράτους μέλους αναφοράς, μπορούν, αιτήσει του αιτούντος, να χορηγήσουν άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου χωρίς να περιμένουν την έκβαση της διαδικασίας που καθορίζεται στο άρθρο 41. Στην προκειμένη περίπτωση, η εθνική άδεια κυκλοφορίας χορηγείται με την επιφύλαξη της έκβασης της εν λόγω διαδικασίας.

Άρθρο 39

Διαδικασία παραπομπής των αποκλινουσών αποφάσεων των κρατών μελών

Εάν έχουν υποβληθεί αιτήσεις για εθνική άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 6 και 9 έως 14 για ένα συγκεκριμένο φάρμακο και εάν τα κράτη μέλη έχουν λάβει αποκλίνουσες αποφάσεις σχετικά με την εθνική άδεια κυκλοφορίας, την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκλησή της ή την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να παραπέμψει το θέμα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση για την εφαρμογή της διαδικασίας που προβλέπεται στα άρθρα 41 και 42.

Άρθρο 40

Εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος

1. Για να προωθηθεί η εναρμόνιση των εθνικών αδειών κυκλοφορίας για φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Ένωση, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών διαβιβάζουν κάθε έτος στην ομάδα συντονισμού που αναφέρεται στο άρθρο 37 κατάλογο των φαρμάκων για τα οποία πρέπει να συνταχθεί εναρμονισμένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2. Η ομάδα συντονισμού καταρτίζει κατάλογο φαρμάκων για τα οποία πρόκειται να συνταχθεί εναρμονισμένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τις προτάσεις των αρμόδιων αρχών όλων των κρατών μελών, και διαβιβάζει τον εν λόγω κατάλογο στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

3. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ή η αρμόδια αρχή κράτους μέλους, σε συμφωνία με τον Οργανισμό και λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις των ενδιαφερόμενων μερών, μπορεί να παραπέμψει το θέμα που αφορά την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος των εν λόγω φαρμάκων στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση για την εφαρμογή της διαδικασίας που προβλέπεται στα άρθρα 41 και 42.

Άρθρο 41

Επιστημονική αξιολόγηση από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση στο πλαίσιο διαδικασίας παραπομπής

1. Όταν γίνεται αναφορά στη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν άρθρο, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση που αναφέρεται στο άρθρο 148 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] εξετάζει το σχετικό θέμα και διατυπώνει αιτιολογημένη γνώμη εντός 60 ημερών από την ημερομηνία παραπομπής του θέματος σ' αυτήν.

Ωστόσο, στις περιπτώσεις που υποβάλλονται στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση σύμφωνα με τα άρθρα 39, 40 και 95, το εν λόγω χρονικό διάστημα μπορεί να παραταθεί από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση για περαιτέρω περίοδο έως 90 ημερών.

Κατόπιν πρότασης του προέδρου της, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση μπορεί να συμφωνήσει σε συντομότερη προθεσμία.

2. Για την εξέταση του θέματος, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση ορίζει ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Η επιτροπή μπορεί επίσης να ορίζει ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες για να εκφέρουν τη γνώμη τους σε συγκεκριμένα ζητήματα. Όταν ορίζει εμπειρογνώμονες, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων αυτών.

3. Πριν αποφανθεί, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση παρέχει, στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, τη δυνατότητα να παράσχει γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις, εντός προθεσμίας που καθορίζει.

Η γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση συνοδεύεται από περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν παραστεί ανάγκη, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση δύναται να καλέσει οποιοδήποτε άλλο πρόσωπο να της προσκομίσει πληροφορίες για το ενώπιόν της ζήτημα ή να εξετάσει το ενδεχόμενο δημόσιας ακρόασης.

Ο Οργανισμός, κατόπιν διαβουλεύσεων με τα ενδιαφερόμενα μέρη, καταρτίζει διαδικαστικούς κανόνες που διέπουν τη διοργάνωση και τη διεξαγωγή δημόσιων ακροάσεων, σύμφωνα με το άρθρο 163 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση μπορεί να αναστέλλει την προθεσμία που αναφέρεται στην παράγραφο 1 προκειμένου να μπορέσει ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας να προετοιμάσει τις εξηγήσεις του.

4. Ο Οργανισμός ενημερώνει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας όταν, κατά τη γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση:

α) η αίτηση δεν πληροί τα κριτήρια για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας·

β) η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, που προτείνεται από τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατά το άρθρο 62, πρέπει να τροποποιηθεί·

γ) η άδεια πρέπει να χορηγηθεί υπό ορισμένους όρους, που θεωρούνται ουσιώδους σημασίας για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγρύπνησης·

δ) η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να ανασταλεί, να τροποποιηθεί ή να ανακληθεί·

ε) το φάρμακο πληροί τις προϋποθέσεις του άρθρου 83 σχετικά με τα φάρμακα που ανταποκρίνονται σε μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη.

Εντός 12 ημερών από την παραλαβή της γνώμης, ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να ειδοποιήσει γραπτώς τον Οργανισμό ότι προτίθεται να ζητήσει επανεξέταση της γνώμης. Στην περίπτωση αυτή, γνωστοποιεί λεπτομερώς στον Οργανισμό τους λόγους του αιτήματός του εντός 60 ημερών από την λήψη της γνώμης.

Εντός 60 ημερών από τη λήψη των λόγων του αιτήματος, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση επανεξετάζει τη γνώμη της βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 2 τρίτο εδάφιο του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. Η αιτιολόγηση του πορίσματος που προέκυψε μετά την επανεξέταση της γνώμης επισυνάπτεται στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 12 παράγραφος 2 τρίτο εδάφιο του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

5. Εντός 12 ημερών από την έκδοσή της, ο Οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή και στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, μαζί με έκθεση στην οποία περιγράφεται η αξιολόγηση του φαρμάκου και η αιτιολόγηση του πορίσματός της.

Στην περίπτωση γνώμης υπέρ της χορήγησης ή της διατήρησης της άδειας κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμάκου στην αγορά, στην τελική γνώμη προσαρτώνται τα ακόλουθα έγγραφα:

α) περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 62·

β) οι λεπτομέρειες τυχόν όρων στους οποίους υπόκειται η άδεια κυκλοφορίας κατά την έννοια της παραγράφου 4 πρώτο εδάφιο στοιχείο γ)·

γ) οι λεπτομέρειες τυχόν όρων ή περιορισμών που συνιστώνται σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρησιμοποίηση του φαρμάκου·

δ) η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Άρθρο 42

Απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής

1. Εντός 12 ημερών από τη λήψη της γνώμης της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή υποβάλλει στη Μόνιμη Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση που αναφέρεται στο άρθρο 214 παράγραφος 1 σχέδιο απόφασης σχετικά με την αίτηση, με βάση τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας.

Σε δεόντως αιτιολογημένες περιπτώσεις, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή μπορεί να επιστρέψει τη γνώμη στον Οργανισμό για περαιτέρω εξέταση.

Όταν το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβάνει τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 41 παράγραφος 5 ή παραπέμπει σ' αυτά.

Όταν το σχέδιο απόφασης δεν συνάδει με τη γνώμη του Οργανισμού, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρέχει αναλυτική επεξήγηση των λόγων της ασυμφωνίας.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή διαβιβάζει το σχέδιο απόφασης στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ***και δημοσιοποιεί την απόφαση, συμπεριλαμβανομένης της αιτιολόγησης***. **[Τροπολογία 154]**

2. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, λαμβάνει τελική απόφαση εντός 12 ημερών μετά τη λήψη της γνώμης της Μόνιμης Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση.

Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφοι 2 και 3.

3. Όταν ένα κράτος μέλος θίγει σημαντικά νέα θέματα επιστημονικής ή τεχνικής φύσεως, τα οποία δεν καλύπτονται από τη γνώμη που υπέβαλε ο Οργανισμός, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή δύναται να αναπέμπει την αίτηση στον Οργανισμό για συμπληρωματική εξέταση. Στην περίπτωση αυτή, οι διαδικασίες που ορίζονται στις παραγράφους 1 και 2 αρχίζουν εκ νέου με τη λήψη της απάντησης του Οργανισμού.

4. Η απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 2 απευθύνεται σε όλα τα κράτη μέλη και διαβιβάζεται στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας προς ενημέρωσή τους. Τα οικεία κράτη μέλη και το κράτος μέλος αναφοράς λαμβάνουν απόφαση είτε χορήγησης ή ανάκλησης της άδειας κυκλοφορίας είτε τροποποίησης των όρων της, όπως απαιτείται, προκειμένου η άδεια κυκλοφορίας να συμμορφωθεί με την απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 2, εντός 30 ημερών από την κοινοποίησή της. Στην απόφαση χορήγησης, αναστολής, ανάκλησης ή τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας, τα κράτη μέλη παραπέμπουν στην απόφαση που λαμβάνεται σύμφωνα με την παράγραφο 2. Ενημερώνουν σχετικά τον Οργανισμό.

5. Όταν το αντικείμενο της διαδικασίας που κινείται βάσει του άρθρου 95 περιλαμβάνει φάρμακα που καλύπτονται από κεντρική άδεια κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 95 παράγραφος 2 τρίτο εδάφιο, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκδίδει, εφόσον χρειάζεται, αποφάσεις για να τροποποιήσει, να αναστείλει ή να ανακαλέσει τις άδειες κυκλοφορίας ή να αρνηθεί την ανανέωση των σχετικών αδειών κυκλοφορίας σύμφωνα με το παρόν άρθρο.

Τμήμα 6

Αποτελέσματα εξέτασης αίτησης για χορήγηση εθνικής άδειας κυκλοφορίας

Άρθρο 43

Χορήγηση της εθνικής άδειας κυκλοφορίας

1. Όταν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους χορηγεί εθνική άδεια κυκλοφορίας, ενημερώνει τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας σχετικά με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης, την επισήμανση και τυχόν όρους που καθορίζονται σύμφωνα με τα άρθρα 44 και 45, μαζί με τυχόν προθεσμίες για την εκπλήρωση των εν λόγω όρων.

2. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος να είναι σύμφωνες με εκείνες που εγκρίνονται κατά τη χορήγηση της εθνικής άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.

3. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών δημοσιοποιούν, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, την εθνική άδεια κυκλοφορίας μαζί με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης***, το σχέδιο επιστασίας αντιμικροβιακών ουσιών, το σχέδιο πρόσβασης σε αντιμικροβιακές ουσίες και τις ειδικές απαιτήσεις πληροφόρησης που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1 στοιχεία α) και β)*** και τυχόν όρους που καθορίζονται σύμφωνα με τα άρθρα ***17,*** 44 και 45 και τυχόν υποχρεώσεις που επιβάλλονται μεταγενέστερα σύμφωνα με το άρθρο 87, καθώς και τυχόν προθεσμίες για την εκπλήρωση των εν λόγω όρων και υποχρεώσεων για κάθε φάρμακο που έχουν εγκρίνει. **[Τροπολογία 155]**

4. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να εξετάσει και να αποφασίσει σχετικά με διαθέσιμα συμπληρωματικά στοιχεία, ανεξάρτητα από τα δεδομένα που υποβάλλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας. Σε αυτή τη βάση, η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος επικαιροποιείται εάν τα συμπληρωματικά στοιχεία έχουν αντίκτυπο στη σχέση οφέλους/κινδύνου ενός φαρμάκου. ***Η αρμόδια αρχή ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για την απόφασή της, καθώς και για τους λόγους της απόφασης αυτής, χωρίς περιττή καθυστέρηση.*** **[Τροπολογία 156]**

5. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών καταρτίζουν έκθεση αξιολόγησης και υποβάλλουν παρατηρήσεις στον φάκελο όσον αφορά τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών και μη κλινικών δοκιμών και των κλινικών μελετών, το σύστημα διαχείρισης του κινδύνου, την εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου και το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του εν λόγω φαρμάκου.

6. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θέτουν στη διάθεση του κοινού χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση την έκθεση αξιολόγησης, με τους λόγους στους οποίους θεμελιώνεται η γνώμη τους, αφού απαλείψουν κάθε πληροφορία με χαρακτήρα εμπορικού απορρήτου. Η αιτιολόγηση παρέχεται χωριστά για κάθε αιτούμενη θεραπευτική ένδειξη.

7. Η δημόσια έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5 περιλαμβάνει περίληψη που συντάσσεται κατά τρόπο κατανοητό από το κοινό. Η εν λόγω περίληψη περιέχει ιδίως μια ενότητα σχετικά με τους όρους χρήσης του φαρμάκου.

Άρθρο 44

Εθνική άδεια κυκλοφορίας που υπόκειται σε όρους

1. Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγείται υπό έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους όρους:

α) λήψη ορισμένων μέτρων για την ασφαλή χρήση του φαρμάκου, τα οποία περιλαμβάνονται στο σύστημα διαχείρισης του κινδύνου·

β) διεξαγωγή μετεγκριτικών μελετών ασφάλειας·

γ) συμμόρφωση προς τις υποχρεώσεις καταγραφής και αναφοράς των εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες είναι αυστηρότερες από εκείνες που αναφέρονται στο κεφάλαιο IX·

δ) τυχόν άλλοι όροι ή περιορισμοί όσον αφορά την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου·

ε) ύπαρξη κατάλληλου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης·

στ) διεξαγωγή μετεγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας σε περίπτωση που έχουν εντοπιστεί θέματα σε σχέση με ορισμένες πτυχές της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, τα οποία είναι δυνατό να επιλυθούν μόνο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά·

ζ) στην περίπτωση φαρμάκων για τα οποία***, για δεόντως αιτιολογημένους λόγους που εκτίθενται στην έκθεση αξιολόγησης,*** υπάρχει ουσιαστική αβεβαιότητα ως προς το υποκατάστατο τελικό σημείο σε σχέση με το αναμενόμενο αποτέλεσμα για την υγεία, όπου ενδείκνυται και όπου σχετίζεται με τη σχέση οφέλους/κινδύνου, ***με ιδιαίτερη προσοχή στις νέες δραστικές ουσίες και τις θεραπευτικές ενδείξεις,*** υποχρέωση για τη μετεγκριτική τεκμηρίωση του κλινικού οφέλους· **[Τροπολογία 157]**

η) διενέργεια μετεγκριτικών μελετών εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου, συλλογή δεδομένων παρακολούθησης ή πληροφοριών σχετικά με τη χρήση, εφόσον έχουν εντοπιστεί υπαρκτές ή πιθανές ανησυχίες σχετικά με κινδύνους για το περιβάλλον ή τη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της μικροβιακής αντοχής, που πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά·

θ) διεξαγωγή μετεγκριτικών μελετών για τη βελτίωση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του φαρμάκου·

ι) κατά περίπτωση, διεξαγωγή μελετών επικύρωσης για συγκεκριμένο φάρμακο για την αντικατάσταση των μεθόδων ελέγχου που βασίζονται σε ζώα από μεθόδους ελέγχου που δεν βασίζονται σε ζώα.

Η υποχρέωση διεξαγωγής μετεγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο στ) βασίζεται στις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που εκδίδονται σύμφωνα με το άρθρο 88.

2. Στην άδεια κυκλοφορίας ορίζονται προθεσμίες για την εκπλήρωση των όρων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 πρώτο εδάφιο, κατά περίπτωση.

Άρθρο 45

Εθνική άδεια κυκλοφορίας σε εξαιρετικές περιστάσεις

1. Εξαιρετικώς, όταν, σε αίτηση δυνάμει του άρθρου 6 για άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου ή σε αίτηση δυνάμει του άρθρου 92 για νέα θεραπευτική ένδειξη υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας, ο αιτών αδυνατεί να παράσχει πλήρη στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου σε φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί, κατά παρέκκλιση από το άρθρο 6, να χορηγήσει άδεια δυνάμει του άρθρου 43, υπό ειδικούς όρους, εφόσον πληρούνται οι ακόλουθες απαιτήσεις:

α) ο αιτών έχει αποδείξει στον φάκελο της αίτησης ότι υπάρχουν αντικειμενικοί και εξακριβώσιμοι λόγοι για τους οποίους αδυνατεί να υποβάλει πλήρη στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, με βάση έναν από τους λόγους που αναφέρονται στο παράρτημα ΙΙ·

β) με εξαίρεση τα στοιχεία που αναφέρονται στο στοιχείο α), ο φάκελος της αίτησης είναι πλήρης και πληροί όλες τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας·

γ) στην απόφαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών περιλαμβάνονται ειδικοί όροι, ιδίως για τη διασφάλιση της ασφάλειας του φαρμάκου, καθώς και για να εξασφαλιστεί ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιεί στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών κάθε περιστατικό σχετικό με τη χρήση του και λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα όπου απαιτείται.

2. Η διατήρηση της νέας εγκεκριμένης θεραπευτικής ένδειξης και η ισχύς της εθνικής άδειας κυκλοφορίας συνδέονται με την επαναξιολόγηση των όρων που ορίζονται στην παράγραφο 1 δύο έτη μετά την ημερομηνία έγκρισης της νέας θεραπευτικής ένδειξης ή χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, και στη συνέχεια με συχνότητα βάσει κινδύνου που καθορίζεται από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους και προσδιορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας.

Η εν λόγω επαναξιολόγηση διενεργείται βάσει αίτησης του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας για τη διατήρηση της εγκεκριμένης νέας θεραπευτικής ένδειξης ή την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας σε εξαιρετικές περιστάσεις.

Άρθρο 46

Ισχύς και ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας

1. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 4, η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου ισχύει για απεριόριστο χρονικό διάστημα.

Κατά παρέκκλιση από το πρώτο εδάφιο, η εθνική άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται σύμφωνα με το άρθρο 45 παράγραφος 1 ισχύει για πέντε έτη και υπόκειται σε ανανέωση σύμφωνα με την παράγραφο 2.

Κατά παρέκκλιση από το πρώτο εδάφιο, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δύναται να αποφασίσει, κατά τη χρονική στιγμή χορήγησης της εθνικής άδειας κυκλοφορίας, για αντικειμενικούς και δεόντως αιτιολογημένους λόγους που σχετίζονται με την ασφάλεια του φαρμάκου, να περιορίσει την ισχύ της εθνικής άδειας κυκλοφορίας σε πέντε έτη.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να υποβάλει αίτηση για ανανέωση εθνικής άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την παράγραφο 1 δεύτερο ή τρίτο εδάφιο. Η εν λόγω αίτηση υποβάλλεται τουλάχιστον εννέα μήνες πριν από τη λήξη ισχύος της εθνικής άδειας κυκλοφορίας.

3. Αφού υποβληθεί αίτηση ανανέωσης εντός της προθεσμίας που προβλέπεται στην παράγραφο 2, η εθνική άδεια κυκλοφορίας παραμένει σε ισχύ έως ότου λάβει απόφαση η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους.

4. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να ανανεώσει την εθνική άδεια κυκλοφορίας βάσει επαναξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου. Μετά την ανανέωση αυτήν, η άδεια κυκλοφορίας ισχύει επ' αόριστον.

Άρθρο 47

Άρνηση χορήγησης εθνικής άδειας κυκλοφορίας

1. Η εθνική άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται εάν, μετά τον έλεγχο των στοιχείων και των εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 6 και με την επιφύλαξη των ειδικών απαιτήσεων που προβλέπονται στα άρθρα 9 έως 14, κριθεί ότι:

α) η σχέση οφέλους/κινδύνου δεν θεωρείται ευνοϊκή·

β) ο αιτών δεν κατέδειξε δεόντως ή επαρκώς την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου·

γ) το φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση·

δ) η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου είναι ελλιπής ή ανεπαρκώς αιτιολογημένη ***και ο λόγος για τον ελλιπή χαρακτήρα της εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου δεν αιτιολογείται δεόντως ούτε τεκμηριώνεται*** από τον αιτούντα***,*** ή οι κίνδυνοι που εντοπίστηκαν στην εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου δεν έχουν αντιμετωπιστεί επαρκώς από τον αιτούντα***- ή από τα μέτρα μετριασμού του κινδύνου που έχει συμπεριλάβει ο αιτών, σύμφωνα με το άρθρο 22 παράγραφος 3*** **[Τροπολογία 158]**

δα) Για τα φάρμακα για τα οποία το φάρμακο αναφοράς έλαβε την πρώτη του άδεια κυκλοφορίας πριν από τις 30 Οκτωβρίου 2005, η εθνική άδεια κυκλοφορίας μπορεί να απορριφθεί εάν θεωρηθεί ότι η εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου είναι ελλιπής ή ανεπαρκώς τεκμηριωμένη και τα φάρμακα αυτά μπορούν να θεωρηθούν δυνητικά επιβλαβή για το περιβάλλον **[Τροπολογία 159]**

ε) η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτείνονται από τον αιτούντα δεν είναι σύμφωνα με το κεφάλαιο VI.

2. Επίσης, η εθνική άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται αν τα στοιχεία ή έγγραφα που προσκομίζονται προς υποστήριξη της αίτησης δεν ανταποκρίνονται προς το άρθρο 6 παράγραφοι 1 έως 6 και τα άρθρα 9 έως 14.

3. Ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για την ακρίβεια των υποβαλλόμενων στοιχείων και εγγράφων.

Τμήμα 7

Ειδικές απαιτήσεις για τα παιδιατρικά φάρμακα

Άρθρο 48

Συμμόρφωση με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας

1. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους το οποίο αφορά υποβαλλόμενη αίτηση για άδεια κυκλοφορίας ή τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου ή του κεφαλαίου VIII, εξακριβώνει το αν αυτή συμμορφώνεται προς τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 6 παράγραφος 5.

2. Όταν η αίτηση υποβάλλεται σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν κεφάλαιο τμήματα 3 και 4, η εξακρίβωση της συμμόρφωσης, καθώς και, ενδεχομένως, το αίτημα γνωμοδότησης από τον Οργανισμό, σύμφωνα με την παράγραφο 3 στοιχείο β), διενεργείται από το κράτος μέλος αναφοράς.

3. Μπορεί να ζητηθεί από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, όπως αναφέρεται στο άρθρο 148 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν οι μελέτες που διεξάγονται από τον αιτούντα συμμορφώνονται με το συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, όπως ορίζεται στο άρθρο 74 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) από τον αιτούντα, πριν από την υποβολή αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή για τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας·

β) από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους, όταν επικυρώνει αίτηση για άδεια κυκλοφορίας ή για τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που δεν περιλαμβάνει ήδη τέτοια γνώμη.

4. Στην περίπτωση αιτήματος σύμφωνα με την παράγραφο 3 στοιχεία α), ο αιτών δεν υποβάλλει την αίτησή του έως ότου γνωμοδοτήσει η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση και αντίγραφο της γνώμης αυτής επισυνάπτεται στην αίτηση.

5. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν δεόντως υπόψη τη γνώμη που συντάσσεται σύμφωνα με την παράγραφο 3.

6. Εάν, κατά τη διεξαγωγή της επιστημονικής αξιολόγησης μιας έγκυρης αίτησης άδειας κυκλοφορίας ή τροποποίησης άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή συμπεράνει ότι οι μελέτες δεν είναι σύμφωνες με το συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, το φάρμακο δεν δικαιούται τις ανταμοιβές και τα κίνητρα που προβλέπονται στο άρθρο 86.

Άρθρο 49

Δεδομένα που προκύπτουν από πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας

1. Όταν χορηγείται άδεια κυκλοφορίας ή τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου ή τις διατάξεις του κεφαλαίου VIII:

α) τα αποτελέσματα όλων των κλινικών μελετών που διεξάγονται σύμφωνα με συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, όπως αναφέρεται στο άρθρο 6 παράγραφος 5 στοιχείο α), περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, κατά περίπτωση, στο φύλλο οδηγιών χρήσης· ή

β) τυχόν συμφωνηθείσα απαλλαγή, όπως αναφέρεται στο άρθρο 6 παράγραφος 5 στοιχεία β) και γ), καταγράφεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, κατά περίπτωση, στο φύλλο οδηγιών χρήσης του σχετικού φαρμάκου.

2. Εάν η αίτηση είναι σύμφωνη με όλα τα μέτρα που περιλαμβάνει το συμφωνηθέν ολοκληρωμένο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας και εάν η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος εκφράζει τα αποτελέσματα μελετών που διεξήχθησαν σύμφωνα με συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους περιλαμβάνει στην άδεια κυκλοφορίας δήλωση που εκφράζει τη συμμόρφωση της αίτησης με το ολοκληρωμένο συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας. ***Η αρμόδια αρχή δημοσιοποιεί τα συμπεράσματα της αξιολόγησης σχετικά με τη συμμόρφωση με το εγκεκριμένο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας που έχει ολοκληρωθεί.*** **[Τροπολογία 160]**

3. Αίτηση για νέες θεραπευτικές ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων παιδιατρικών ενδείξεων, νέες φαρμακοτεχνικές μορφές, νέες συγκεντρώσεις και νέες οδούς χορήγησης φαρμάκων που έχουν εγκριθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου ή των διατάξεων του κεφαλαίου VIII και οι οποίες προστατεύονται είτε από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας δυνάμει του [κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 469/2009 - ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη όταν εκδοθεί], είτε από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που πληροί τις προϋποθέσεις για τη χορήγηση συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας, μπορεί να υποβληθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 41 και 42.

4. Η διαδικασία που αναφέρεται στην παράγραφο 3 περιορίζεται στην αξιολόγηση του συγκεκριμένου τμήματος της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που πρόκειται να τροποποιηθεί.

Κεφάλαιο IV

Καθεστώς συνταγογράφησης

Άρθρο 50

Καθεστώς συνταγογράφησης φαρμάκων

1. Όταν χορηγείται άδεια κυκλοφορίας, οι αρμόδιες αρχές, εφαρμόζοντας τα κριτήρια που ορίζονται στο άρθρο 51, προσδιορίζουν το καθεστώς συνταγογράφησης του φαρμάκου ως:

α) φάρμακο για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή· ή

β) φάρμακο για το οποίο δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.

2. Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να καθορίζουν υποκατηγορίες για τα φάρμακα για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή. Στην περίπτωση αυτή, προσδιορίζουν το ακόλουθο καθεστώς συνταγογράφησης:

α) φάρμακα για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή, ανανεώσιμη ή όχι·

β) φάρμακα για τα οποία απαιτείται ειδική ιατρική συνταγή·

γ) φάρμακα που χορηγούνται με «περιορισμένη» ιατρική συνταγή και των οποίων η χρήση περιορίζεται σε συγκεκριμένους τομείς.

Άρθρο 51

Φάρμακα για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή

1. Ένα φάρμακο χορηγείται μόνον βάσει ιατρικής συνταγής εφόσον:

α) ενδέχεται να θέσει σε κίνδυνο την υγεία, άμεσα ή έμμεσα, ακόμη και όταν γίνεται κανονική χρήση, εάν χρησιμοποιηθεί χωρίς ιατρική παρακολούθηση·

β) γίνεται συχνά και σε πολύ μεγάλο βαθμό λανθασμένη χρήση του με αποτέλεσμα να τίθεται σε κίνδυνο η υγεία, άμεσα ή έμμεσα·

γ) περιέχει ουσίες, ή παρασκευάσματα με βάση ουσίες, των οποίων η δράση και/ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες χρειάζεται να μελετηθούν περαιτέρω·

δ) εκτός εξαιρέσεων, σύμφωνα με την ιατρική συνταγή χορηγείται διά της παρεντερικής οδού·

ε) είναι ***αντιβιοτικό ή οποιοδήποτε άλλο*** αντιμικροβιακό ***για το οποίο υπάρχει προσδιορισμένος κίνδυνος μικροβιακής αντοχής***· ή **[Τροπολογία 161]**

στ) περιέχει δραστική ουσία***, ανοσοενισχυτικές ουσίες ή άλλα συστατικά ή μέρη*** που είναι ~~ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική~~ ***ανθεκτικά, βιοσυσσωρεύσιμα και τοξικά***, ή άκρως ~~ανθεκτική και άκρως βιοσυσσωρεύσιμη, ή ανθεκτική, ευκίνητη και τοξική, ή άκρως ανθεκτική~~ ***ανθεκτικά*** και άκρως ~~ευκίνητη, για την~~ ***βιοσυσσωρεύσιμα, ή ανθεκτικά, ευκίνητα και τοξικά, ή άκρως ανθεκτικά και άκρως ευκίνητα, για τα*** οποία απαιτείται ιατρική συνταγή ως μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου όσον αφορά το περιβάλλον, εκτός εάν επιβάλλεται διαφορετικά από τη χρήση του φαρμάκου και την ασφάλεια των ασθενών. **[Τροπολογία 162]**

1α. Η Επιτροπή εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για την επιβολή συνταγογράφησης άλλων αντιμικροβιακών προϊόντων όταν ο Οργανισμός έχει εντοπίσει κίνδυνο μικροβιακής αντοχής. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2. **[Τροπολογία 163]**

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να καθορίζουν πρόσθετους όρους για τη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών ουσιών, να περιορίζουν την ισχύ της ιατρικής συνταγής και να περιορίζουν τις συνταγογραφούμενες ποσότητες στην ποσότητα που απαιτείται για τη συγκεκριμένη αγωγή ή θεραπεία ***επιτρέποντας τη χρήση μονών δόσεων φαρμάκων, προσυσκευασμένων σε συσκευασία blister,*** ή να επιβάλλουν τη χορήγηση ορισμένων αντιμικροβιακών φαρμάκων μόνο με ειδική ιατρική συνταγή ή περιορισμένη συνταγή. **[Τροπολογία 164]**

2α. Για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών πρέπει να πληρούνται οι εξής όροι:

α) να συνταγογραφείται μόνο η ποσότητα που απαιτείται για τη συγκεκριμένη αγωγή ή θεραπεία·

β) τα αντιβιοτικά να χορηγούνται μόνο για περιορισμένη διάρκεια προκειμένου να καλύπτεται η περίοδος κινδύνου όταν χρησιμοποιούνται προληπτικά·

c) σε περίπτωση που δεν έχει πραγματοποιηθεί διαγνωστική εξέταση, θα πρέπει να αιτιολογείται η λήψη τους. **[Τροπολογία 165]**

2β. Τα κράτη μέλη, όπου είναι δυνατόν, προβλέπουν την ανά μονάδα συνταγογράφηση και χορήγηση για τη συγκεκριμένη αγωγή ή θεραπεία. **[Τροπολογία 166]**

3. Όταν τα κράτη μέλη προβλέπουν την υποκατηγορία των φαρμάκων που χορηγούνται μόνον βάσει ειδικής ιατρικής συνταγής, λαμβάνουν υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

α) το φάρμακο περιέχει, πέραν μιας επιτρεπτής δόσης, μια ουσία που έχει χαρακτηριστεί ναρκωτικό ή ψυχοτρόπο κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων·

β) το φάρμακο ενδέχεται, σε περίπτωση μη κανονικής χρήσης, να παρουσιάζει σημαντικό κίνδυνο φαρμακευτικών καταχρήσεων, να προκαλεί εξάρτηση ή να παρεκτραπεί η χρήση του για παράνομους σκοπούς· ή

γ) το φάρμακο περιέχει ουσία η οποία, επειδή είναι νέα ή έχει ορισμένες ιδιότητες, θα μπορούσε, για λόγους προφύλαξης, να θεωρηθεί ότι ανήκει στην ομάδα που ορίζεται στο στοιχείο α).

4. Όταν τα κράτη μέλη προβλέπουν την υποκατηγορία των φαρμάκων που χορηγούνται μόνον βάσει περιορισμένης ιατρικής συνταγής, λαμβάνουν υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

α) το φάρμακο, λόγω των φαρμακευτικών του χαρακτηριστικών ή λόγω του ότι είναι νέο φάρμακο ή για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας, χρησιμοποιείται αποκλειστικά για αγωγή που μπορεί να γίνει μόνον σε νοσοκομείο·

β) το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενειών των οποίων η διάγνωση πρέπει να γίνεται σε νοσοκομείο ή σε ιδρύματα με κατάλληλα διαγνωστικά μέσα, αλλά η χορήγησή του και η παρακολούθηση των ασθενών μπορεί να γίνεται εκτός νοσοκομείου·

γ) το φάρμακο προορίζεται για περιπατητικούς ασθενείς αλλά η χρήση του μπορεί να έχει πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και συνεπώς απαιτείται συνταγή που συντάσσεται από ειδικό όποτε απαιτείται, καθώς και ειδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.·

γα) τον κίνδυνο μικροβιακής αντοχής, συμπεριλαμβανομένων τυχόν σχετικών μέτρων μετριασμού, από τη χρήση του φαρμάκου. **[Τροπολογία 167]**

5. Η αρμόδια αρχή μπορεί να επιτρέπει παρεκκλίσεις από την εφαρμογή των παραγράφων 1, 3 και 4 όσον αφορά:

α) τη μέγιστη μοναδική ή ημερήσια δόση, τη συγκέντρωση, τη φαρμακοτεχνική μορφή, ορισμένες μορφές συσκευασίας· ή

~~β) άλλους όρους χρησιμοποίησης που έχει καθορίσει.~~ **[Τροπολογία 168]**

6. Μια αρμόδια αρχή, ακόμη και αν δεν κατατάξει ένα φάρμακο σε μια από τις υποκατηγορίες που αναφέρονται στο άρθρο 50 παράγραφος 2, πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα κριτήρια που αναφέρονται στις παραγράφους 3 και 4 για να καθορίζει εάν ένα φάρμακο πρέπει να κατατάσσεται στην κατηγορία των φαρμάκων που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή.

Άρθρο 52

Φάρμακα για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.

Τα φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή είναι εκείνα που δεν πληρούν τα κριτήρια που ορίζονται στο άρθρο 51.

Άρθρο 53

Κατάλογος φαρμάκων για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή

Οι αρμόδιες αρχές καταρτίζουν τον κατάλογο των φαρμάκων των οποίων η χορήγηση, στην επικράτειά τους, γίνεται υποχρεωτικά με ιατρική συνταγή, προσδιορίζοντας, εάν αυτό είναι αναγκαίο, την κατηγορία του καθεστώτος συνταγογράφησης. Ο κατάλογος αυτός ενημερώνεται κάθε χρόνο.

Άρθρο 54

Τροποποίηση του καθεστώτος συνταγογράφησης

Όταν νέα στοιχεία περιέρχονται εις γνώση των αρμοδίων αρχών, οι αρχές αυτές επανεξετάζουν και, κατά περίπτωση, τροποποιούν το καθεστώς συνταγογράφησης ενός φαρμάκου, εφαρμόζοντας τα κριτήρια του άρθρου 51.

Άρθρο 55

Προστασία δεδομένων για τα αποδεικτικά στοιχεία που αφορούν αλλαγή του καθεστώτος συνταγογράφησης

Όταν εγκρίνεται η αλλαγή του καθεστώτος συνταγογράφησης φαρμάκου βάσει σημαντικών μη κλινικών δοκιμών ή κλινικών μελετών, η αρμόδια αρχή δεν αναφέρεται στα αποτελέσματα των δοκιμών ή των μελετών αυτών κατά την εξέταση αίτησης άλλου αιτούντος ή κατόχου άδειας κυκλοφορίας για αλλαγή του καθεστώτος συνταγογράφησης της ίδιας ουσίας επί ένα έτος μετά την έγκριση της πρώτης αλλαγής.

Κεφάλαιο V

Υποχρεώσεις και ευθύνη του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

Άρθρο 56

Γενικές υποχρεώσεις

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για τη διάθεση στην αγορά του φαρμάκου που καλύπτεται από την άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί. Ο ορισμός αντιπροσώπου του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας δεν απαλλάσσει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας από την κατά νόμον ευθύνη του.

2. Ο κάτοχος της άδειας φαρμάκου που τίθεται σε κυκλοφορία στην αγορά κράτους μέλους γνωστοποιεί στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους την ημερομηνία πραγματικής κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά του εν λόγω κράτους μέλους, λαμβάνοντας υπόψη τις διάφορες εγκεκριμένες μορφές του.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου που τίθεται σε κυκλοφορία στην αγορά κράτους μέλους εξασφαλίζει, εντός των ορίων των αρμοδιοτήτων του, τον κατάλληλο και συνεχή εφοδιασμό με το φάρμακο αυτό των διανομέων χονδρικής, των φαρμακείων ή των προσώπων που έχουν άδεια να προμηθεύουν φάρμακα, ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες των ασθενών του εν λόγω κράτους μέλους.

Οι ρυθμίσεις για την εφαρμογή του πρώτου εδαφίου θα πρέπει επίσης να δικαιολογούνται βάσει λόγων προστασίας της δημόσιας υγείας και να είναι αναλογικές προς τον στόχο στον οποίο αποβλέπει η προστασία αυτή, τηρουμένων των κανόνων της Συνθήκης, και ιδίως των κανόνων που αφορούν την ελεύθερη κυκλοφορία των εμπορευμάτων και τον ανταγωνισμό.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει, σε όλα τα στάδια παρασκευής και διανομής, ότι τα αρχικά υλικά και τα συστατικά των φαρμάκων και τα ίδια τα φάρμακα συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας και, κατά περίπτωση, του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] και της λοιπής νομοθεσίας της Ένωσης και επαληθεύει ότι πληρούνται οι εν λόγω απαιτήσεις.

5. Όσον αφορά αναπόσπαστο συνδυασμό φαρμάκου με ιατροτεχνολογικό προϊόν και συνδυασμούς φαρμάκου με προϊόν που δεν είναι ιατροτεχνολογικό προϊόν, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για ολόκληρο το προϊόν όσον αφορά τη συμμόρφωση του φαρμάκου προς τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας και του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

6. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι εγκατεστημένος στην Ένωση.

7. Όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θεωρεί ή έχει λόγους να πιστεύει ότι το φάρμακο που έχει διαθέσει στην αγορά δεν συμμορφώνεται με την άδεια κυκλοφορίας ή την παρούσα οδηγία και τον [αναθεωρημένο κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004], λαμβάνει αμέσως τα αναγκαία διορθωτικά μέτρα για να εξασφαλίσει τη συμμόρφωση του εν λόγω φαρμάκου, να το αποσύρει ή να το ανακαλέσει, κατά περίπτωση. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει αμέσως σχετικά τις αρμόδιες αρχές και τους ενδιαφερόμενους διανομείς.

8. Κατόπιν αιτήματος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρμόδιες αρχές δωρεάν δείγματα σε επαρκείς ποσότητες ώστε να είναι δυνατή η διενέργεια ελέγχων στα φάρμακα που έχει θέσει σε κυκλοφορία στην αγορά.

9. Εφόσον του ζητηθεί, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στην αρμόδια αρχή όλα τα στοιχεία σχετικά με τον όγκο των πωλήσεων του φαρμάκου, καθώς και όλα τα δεδομένα που διαθέτει σχετικά με τον όγκο της συνταγογράφησης.

Άρθρο 57

Ευθύνη δημοσιοποίησης στοιχείων σχετικά με δημόσια χρηματοδοτική στήριξη

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δημοσιοποιεί κάθε άμεση χρηματοδοτική στήριξη που λαμβάνει από οποιαδήποτε δημόσια αρχή ~~ή φορέα~~, χρηματοδοτούμενο από το δημόσιο ***φορέα ή φιλανθρωπικό ή μη κερδοσκοπικό οργανισμό ή ταμείο***, ***ανεξάρτητα από τη γεωγραφική του θέση, και κάθε έμμεση χρηματοδοτική στήριξη που λαμβάνεται από οποιαδήποτε δημόσια αρχή ή χρηματοδοτούμενο από το δημόσιο φορέα της Ένωσης ή των κρατών μελών της*** σε σχέση με δραστηριότητες έρευνας και ανάπτυξης του φαρμάκου που καλύπτεται από εθνική ή κεντρική άδεια κυκλοφορίας, ανεξάρτητα από τη νομική οντότητα που έλαβε την εν λόγω στήριξη. **[Τροπολογία 169]**

2. Εντός 30 ημερών από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

α) συντάσσει ηλεκτρονική αναφορά στην οποία αναφέρει:

i) το ποσό της χρηματοδοτικής στήριξης που ελήφθη και την ημερομηνία της·

ii) ~~τη δημόσια αρχή ή τον χρηματοδοτούμενο από το δημόσιο φορέα~~ ***την οντότητα*** που παρείχε τη χρηματοδοτική στήριξη που αναφέρεται στο σημείο i)· **[Τροπολογία 170]**

iii) τη νομική οντότητα που έλαβε τη στήριξη που αναφέρεται στο σημείο i)·

iiia) κατά περίπτωση, οποιαδήποτε ανεξάρτητη νομική οντότητα από την οποία έλαβε άδεια σε σχέση με το φάρμακο ή από την οποία το απέκτησε σε προηγούμενη φάση της ανάπτυξής του, και το στάδιο της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης κατά το οποίο συνέβησαν τα ανωτέρω. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει, στο μέτρο του δυνατού, στην έκθεση πληροφορίες σχετικά με τη χρηματοδότηση που έλαβε, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1, ειδικά για το σχετικό φάρμακο· **[Τροπολογία 171]**

β) διασφαλίζει ότι η ηλεκτρονική αναφορά είναι ακριβής και ότι έχει ελεγχθεί από ανεξάρτητο εξωτερικό ελεγκτή·

γ) καθιστά την ηλεκτρονική αναφορά προσβάσιμη στο κοινό μέσω ειδικής ιστοσελίδας·

δ) κοινοποιεί τον ηλεκτρονικό σύνδεσμο προς την εν λόγω ιστοσελίδα στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή, κατά περίπτωση, στον Οργανισμό.

3. Για τα φάρμακα που εγκρίνονται δυνάμει της παρούσας οδηγίας, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους κοινοποιεί εγκαίρως στον Οργανισμό τον ηλεκτρονικό σύνδεσμο.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας επικαιροποιεί τον ηλεκτρονικό σύνδεσμο και, εφόσον απαιτείται, επικαιροποιεί την αναφορά σε ετήσια βάση.

5. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν ότι οι παράγραφοι 1, 2 και 4 τηρούνται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένος στη χώρα τους.

6. Η Επιτροπή ~~δύναται να~~ εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για τον καθορισμό των αρχών και του μορφότυπου για τα στοιχεία που πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με την παράγραφο 2 ***εντός … [12 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας]***. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2. **[Τροπολογία 172]**

6α. Ο Οργανισμός δημοσιεύει στον ιστότοπό του συνδέσμους προς τις πληροφορίες που του κοινοποιούνται σύμφωνα με τις παραγράφους 2 και 3, ταξινομημένες, κατά περίπτωση, ανά φάρμακο και ανά κράτος μέλος. **[Τροπολογία 173]**

Άρθρο 58

Ιχνηλασιμότητα των ουσιών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φαρμάκων

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει, όταν είναι αναγκαίο, την ιχνηλασιμότητα δραστικής ουσίας, αρχικού υλικού, εκδόχου ή οποιασδήποτε άλλης ουσίας που προορίζεται ή αναμένεται να υπάρχει σε ένα φάρμακο σε όλα τα στάδια της παρασκευής και της διανομής.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι σε θέση να υποδείξει κάθε φυσικό ή νομικό πρόσωπο από το οποίο έχει προμηθευτεί δραστική ουσία, αρχικό υλικό, έκδοχο ή κάθε άλλη ουσία που προορίζεται ή αναμένεται να υπάρχει σε φάρμακο.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και οι προμηθευτές δραστικής ουσίας, αρχικού υλικού, εκδόχου ή οποιασδήποτε άλλης ουσίας που χρησιμοποιείται στην παρασκευή ενός φαρμάκου εφαρμόζουν συστήματα και διαδικασίες που επιτρέπουν να καθίστανται διαθέσιμα στις αρμόδιες αρχές, κατόπιν αιτήματος, τα στοιχεία που αναφέρονται στην παράγραφο 2.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και οι προμηθευτές του εφαρμόζουν συστήματα και διαδικασίες για την υπόδειξη των άλλων φυσικών ή νομικών προσώπων στα οποία έχουν παρασχεθεί τα προϊόντα που αναφέρονται στην παράγραφο 2. Οι πληροφορίες αυτές παρέχονται στις αρμόδιες αρχές κατόπιν αιτήματος.

Άρθρο 58α

Υποχρέωση υποβολής αίτησης για τιμολόγηση και αποζημίωση σε όλα τα κράτη μέλη

1. Κατόπιν αιτήσεως κράτους μέλους στο οποίο ισχύει η άδεια κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει, καλή τη πίστει και εντός των ορίων των αρμοδιοτήτων του, αίτηση καθορισμού των τιμών και του ύψους της αποζημίωσης του φαρμάκου και, κατά περίπτωση, διαπραγματεύεται. Σε περίπτωση θετικής απόφασης να επιτραπεί η κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σύμφωνα με την οδηγία 89/105/ΕΟΚ, ισχύει η υποχρέωση του άρθρου 56 παράγραφος 3 της παρούσας οδηγίας να εξασφαλίζεται κατάλληλη και συνεχής προμήθεια για την κάλυψη των αναγκών των ασθενών στο εν λόγω κράτος μέλος. Η αίτηση τιμολόγησης και αποζημίωσης για το φάρμακο υποβάλλεται το αργότερο εντός 12 μηνών από την ημερομηνία κατά την οποία το κράτος μέλος υπέβαλε το αίτημά του, ή εντός 24 μηνών από την εν λόγω ημερομηνία για οποιαδήποτε από τις ακόλουθες οντότητες:

i) μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις·

ii) οντότητες που δεν ασκούν οικονομική δραστηριότητα («μη κερδοσκοπική οντότητα»)· και

iii) επιχειρήσεις οι οποίες, κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, έχουν λάβει πέντε κατ' ανώτατο όριο κεντρικές άδειες κυκλοφορίας για τη συγκεκριμένη επιχείρηση ή, στην περίπτωση επιχείρησης που ανήκει σε όμιλο, για τον όμιλο στον οποίο ανήκει, από την ίδρυση της επιχείρησης ή του ομίλου, ανάλογα με το ποια ημερομηνία προηγήθηκε.

Οι προθεσμίες που ορίζονται στο πρώτο εδάφιο της παρούσας παραγράφου παρατείνονται κατά έξι μήνες έπειτα από ενημέρωση της αρμόδιας αρχής από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αναφέρει τους λόγους της καθυστέρησης. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιεί, χρησιμοποιώντας το σύστημα κοινοποίησης της ΕΕ για την πρόσβαση σε φάρμακα το οποίο προβλέπεται στο άρθρο 58β, ότι εκπλήρωσε τις υποχρεώσεις που ορίζονται στο πρώτο εδάφιο της παρούσας παραγράφου.

2. Για τους σκοπούς της παραγράφου 1 του παρόντος άρθρου, τα κράτη μέλη είτε υποβάλλουν το αίτημά τους είτε ενημερώνουν ότι το αίτημά τους θα υποβληθεί σε μεταγενέστερη ημερομηνία εντός ενός έτους από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Η κοινοποίηση αυτή πραγματοποιείται μέσω του συστήματος κοινοποίησης της ΕΕ για την πρόσβαση σε φάρμακα που προβλέπεται στο άρθρο 58β της παρούσας οδηγίας και συνοδεύεται από αιτιολόγηση σε περίπτωση που υπάρχει ενημέρωση ότι η αίτηση θα υποβληθεί σε μεταγενέστερη ημερομηνία. Αφού ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλει αίτηση για τιμολόγηση και αποζημίωση, εφαρμόζεται η οδηγία 89/105/ΕΟΚ. 'Οταν ένα κράτος μέλος δεν έχει συμμορφωθεί με τις προθεσμίες που ορίζονται στην οδηγία 89/105/ΕΟΚ, η υποχρέωση του κατόχου άδειας κυκλοφορίας που ορίζεται στο παρόν άρθρο θεωρείται ότι έχει εκπληρωθεί στο εν λόγω κράτος μέλος.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας για ένα χαρακτηρισμένο ορφανό φάρμακο ή για φάρμακο προηγμένων θεραπειών μπορεί να επιλέξει αντ' αυτού να συμμορφωθεί με τις υποχρεώσεις που ορίζονται στην παράγραφο 1 μόνο στα κράτη μέλη όπου έχει προσδιοριστεί ο σχετικός πληθυσμός ασθενών.

4. Κατόπιν συμφωνίας μεταξύ κράτους μέλους και κατόχου άδειας κυκλοφορίας, μπορούν να ισχύσουν χρονοδιαγράμματα διαφορετικά από εκείνα που ορίζονται στις παραγράφους 1 και 2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να επιλέξει, αφότου υποβάλει αίτημα σύμφωνα με την παράγραφο 1, να χορηγήσει απαλλαγή για συγκεκριμένο προϊόν. Κατόπιν αυτού, η υποχρέωση υποβολής αίτησης θεωρείται ότι έχει εκπληρωθεί στο εν λόγω κράτος μέλος.

5. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας με τον καθορισμό κριτηρίων για την εξαίρεση ενός φαρμάκου από τις υποχρεώσεις που ορίζονται στο παρόν άρθρο, ανάλογα με τη φύση του φαρμάκου ή την αγορά του. Οι κατ' εξουσιοδότηση πράξεις παρέχουν σαφήνεια στους φορείς ανάπτυξης όσον αφορά την εφαρμογή των εξαιρέσεων και καθορίζουν απαιτήσεις σχετικά με την αμεροληψία και τη διαφάνεια στις αποφάσεις των εκτελεστικών πράξεων που αναφέρονται στο παρόν άρθρο. Κατόπιν διαβούλευσης με τον Οργανισμό, η Επιτροπή εκδίδει, μέσω εκτελεστικών πράξεων, κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων που εξαιρούνται από τις υποχρεώσεις που περιγράφονται στο παρόν άρθρο. Για τη συμπερίληψη φαρμάκου στον εν λόγω κατάλογο λαμβάνονται υπόψη, κατά περίπτωση, οι συνθήκες που σχετίζονται με τις κανονιστικές διαδικασίες και τις διαδικασίες αποζημίωσης σχετικά με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή το ανέφικτο της χορήγησης ενός φαρμάκου στα περισσότερα κράτη μέλη. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2.

6. Όταν μια άδεια κυκλοφορίας μεταβιβάζεται σε διαφορετική νομική οντότητα πριν από τη λήξη της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι υποχρεώσεις μεταβιβάζονται στον νέο κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

7. Η Επιτροπή θεσπίζει μέσω εκτελεστικών πράξεων μηχανισμό συνδιαλλαγής για τη διευκόλυνση των συζητήσεων μεταξύ των αιτούντων και των κρατών μελών με σκοπό την επίλυση πιθανών διαφορών σχετικά με τη διαδικασία υποβολής αιτήσεων τιμολόγησης και επιστροφής δαπανών και με τα χρονοδιαγράμματα που ορίζονται στην οδηγία 89/105/ΕΟΚ. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2. Σε περίπτωση συνεχιζόμενης διαφωνίας μεταξύ αιτούντος και κράτους μέλους όσον αφορά την εκπλήρωση των υποχρεώσεων που ορίζονται στο παρόν άρθρο, η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να εκδώσει νομικά δεσμευτική απόφαση έπειτα από γνωμοδότηση του Οργανισμού.

8. Το παρόν άρθρο δεν εμποδίζει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει αίτηση τιμολόγησης και αποζημίωσης και να διαθέσει ένα φάρμακο στην αγορά κράτους μέλους εάν το κράτος μέλος δεν έχει υποβάλει αίτημα σύμφωνα με την παράγραφο 1. **[Τροπολογία 174]**

Άρθρο 58β

Σύστημα κοινοποίησης της ΕΕ για την πρόσβαση σε φάρμακα

1. Η Επιτροπή θεσπίζει και διατηρεί ηλεκτρονικό σύστημα κοινοποίησης για τη συμμόρφωση με τις υποχρεώσεις που ορίζονται στο άρθρο 58α («σύστημα κοινοποίησης της ΕΕ για την πρόσβαση σε φάρμακα»). Το εν λόγω σύστημα κοινοποίησης θα λειτουργεί από κοινού με άλλα σχετικά αποθετήρια δεδομένων της Ένωσης για τα φάρμακα.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας χρησιμοποιεί το σύστημα κοινοποίησης της ΕΕ για την πρόσβαση σε φάρμακα για να κοινοποιήσει τη συμμόρφωσή του με τις υποχρεώσεις που ορίζονται στο άρθρο 58α. Στα κράτη μέλη στα οποία ισχύει η άδεια κυκλοφορίας, η αρμόδια εθνική αρχή χρησιμοποιεί το σύστημα κοινοποίησης της ΕΕ για την πρόσβαση σε φάρμακα για να δηλώσει ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει εκπληρώσει τις υποχρεώσεις του που ορίζονται στο άρθρο 58α.

3. Έως... [τρία έτη από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για τη θέσπιση τεχνικών και οργανωτικών απαιτήσεων. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2.

4. Έως... [πέντε έτη από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή αξιολογεί τη σκοπιμότητα επέκτασης του συστήματος κοινοποίησης της ΕΕ για την πρόσβαση σε φάρμακα σε άλλους τομείς της διαδικασίας τιμολόγησης των φαρμάκων, όπως ορίζεται στην οδηγία 89/105/ΕΟΚ και, κατά περίπτωση, εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για τη θέσπιση αυτού του διευρυμένου συστήματος. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 214 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας. Για τους σκοπούς της ενημέρωσης σχετικά με την πρόσβαση που αναφέρονται στο άρθρο 86α, μπορούν να δημοσιοποιούνται ανώνυμα δεδομένα, συγκεντρωμένα σε επίπεδο κρατών μελών, από το σύστημα κοινοποίησης της ΕΕ σχετικά με την πρόσβαση σε φάρμακα. **[Τροπολογία 175]**

Άρθρο 59

Θέση σε κυκλοφορία στην αγορά στην αγορά προϊόντων με ενδείξεις για παιδιατρική χρήση

Όταν ένα φάρμακο λάβει άδεια κυκλοφορίας με ένδειξη για παιδιατρική χρήση μετά την ολοκλήρωση συμφωνηθέντος προγράμματος παιδιατρικής έρευνας και το φάρμακο αυτό κυκλοφορούσε ήδη με άλλες θεραπευτικές ενδείξεις, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θέτει το προϊόν σε κυκλοφορία στην αγορά εντός δύο ετών από την ημερομηνία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για την παιδιατρική ένδειξη, λαμβάνοντας υπόψη την παιδιατρική ένδειξη σε όλα τα κράτη μέλη στην αγορά των οποίων διατίθεται ήδη το φάρμακο.

Οι προθεσμίες αυτές αναφέρονται σε μητρώο διαθέσιμο στο κοινό, το οποίο συντονίζει ο Οργανισμός.

Άρθρο 60

Διακοπή της διάθεσης παιδιατρικών φαρμάκων στην αγορά

Εάν ένα φάρμακο λάβει άδεια κυκλοφορίας με ένδειξη για παιδιατρική χρήση και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει επωφεληθεί από ανταμοιβές ή κίνητρα δυνάμει του άρθρου 86 της παρούσας οδηγίας ή του άρθρου 93 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] και αυτές οι περίοδοι προστασίας έχουν λήξει, και εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προτίθεται να παύσει τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεταβιβάζει την άδεια κυκλοφορίας ή επιτρέπει σε τρίτο, ο οποίος έχει εκδηλώσει την πρόθεσή του να εξακολουθήσει να διαθέτει το εν λόγω φάρμακο στην αγορά, να χρησιμοποιεί τη φαρμακευτική, μη κλινική και κλινική τεκμηρίωση που περιέχεται στον φάκελο του φαρμάκου βάσει του άρθρου 14.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές για την πρόθεσή του να παύσει τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά τουλάχιστον δώδεκα μήνες πριν από την παύση. Οι αρμόδιες αρχές δημοσιοποιούν το εν λόγω γεγονός.

Άρθρο 61

Ευθύνη του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

Η άδεια κυκλοφορίας δεν θίγει την αστική και ποινική ευθύνη του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Κεφάλαιο VI

Πληροφορίες και επισήμανση προϊόντος

Άρθρο 62

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

1. Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιέχει τα στοιχεία που απαριθμούνται στο παράρτημα V.

2. Όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας δυνάμει των άρθρων 9 και 11 και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας, εάν μία ή περισσότερες από τις θεραπευτικές ενδείξεις, ποσολογίες, φαρμακοτεχνικές μορφές, μεθόδους ή οδούς χορήγησης ή οποιοσδήποτε άλλος τρόπος με τον οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί το φάρμακο εξακολουθούν να καλύπτονται από τη νομοθεσία περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας ή από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας για φάρμακα κατά τη στιγμή της κυκλοφορίας του γενόσημου ή βιοομοειδούς φαρμάκου στην αγορά, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας γενόσημου ή βιοομοειδούς φαρμάκου μπορεί να ζητήσει να μη συμπεριληφθούν οι πληροφορίες αυτές στην άδεια κυκλοφορίας του.

3. Σε όλα τα φάρμακα, στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνεται τυποποιημένο κείμενο με το οποίο ζητείται ρητώς από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να γνωστοποιούν οποιεσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφορών του άρθρου 106 παράγραφος 1. Θα είναι δυνατή η χρήση διαφορετικών τρόπων αναφοράς, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτρονικής αναφοράς, σύμφωνα με το άρθρο 106 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο.

Άρθρο 63

Γενικές αρχές σχετικά με το φύλλο οδηγιών χρήσης

1. Το φύλλο οδηγιών χρήσης είναι υποχρεωτικό για τα φάρμακα.

2. Το φύλλο οδηγιών χρήσης συντάσσεται και σχεδιάζεται με τρόπον ώστε να είναι σαφές και κατανοήσιμο, επιτρέποντας στον χρήστη να ενεργεί δεόντως, εάν χρειάζεται με τη βοήθεια επαγγελματιών του τομέα της υγείας.

3. Τα κράτη μέλη μπορούν να ~~αποφασίζουν ότι~~ ***αποφασίσουν ότι, για μεμονωμένα φάρμακα, κατηγορίες φαρμάκων ή για όλα τα φάρμακα,*** το φύλλο οδηγιών ~~χρήσης~~ διατίθεται ***τόσο*** σε έντυπη ~~ή~~ ***όσο και σε*** ηλεκτρονική μορφή~~,~~ ή ***μόνο σε ηλεκτρονική. Στην τελευταία περίπτωση, η απόφαση λαμβάνεται μόνο μετά από διαβούλευση με τους ασθενείς, τους φροντιστές και άλλα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη*** ~~και τα δύο~~. Ελλείψει των εν λόγω ειδικών κανόνων σε ένα κράτος μέλος, ~~στη συσκευασία ενός φαρμάκου περιλαμβάνεται~~ ***το*** φύλλο οδηγιών χρήσης ***ενός φαρμάκου διατίθεται σε ηλεκτρονική μορφή ενώ στη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος περιλαμβάνεται και*** σε έντυπη μορφή. Εάν το φύλλο οδηγιών χρήσης διατίθεται μόνο ηλεκτρονικά, το δικαίωμα του ασθενούς σε έντυπο αντίγραφο του φύλλου οδηγιών θα πρέπει να διασφαλίζεται, κατόπιν αιτήματος και δωρεάν, και θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι πληροφορίες σε ψηφιακή μορφή είναι εύκολα προσβάσιμες από όλους τους ασθενείς ***αλλά και διατυπωμένες και σχεδιασμένες με σαφή και κατανοητό τρόπο***. **[Τροπολογία 176]**

3α. Εάν ένα κράτος μέλος αποφασίσει ότι το φύλλο οδηγιών χρήσης διατίθεται μόνο σε ηλεκτρονική μορφή, οι ασθενείς ενημερώνονται για το δικαίωμά τους σε εκτυπωμένο αντίγραφο του φύλλου οδηγιών. **[Τροπολογία 177]**

3β. Εάν ένα κράτος μέλος αποφασίσει ότι το φύλλο οδηγιών χρήσης διατίθεται ηλεκτρονικά, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί προαιρετικά να μεριμνήσει ώστε στη συσκευασία του φαρμάκου να περιέρχεται και έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης, επιπλέον του ηλεκτρονικού. **[Τροπολογία 178]**

4. Κατά παρέκκλιση από τις παραγράφους 1 και 2, όταν οι πληροφορίες που απαιτούνται βάσει των άρθρων 64 και 73 παρέχονται απευθείας στην εξωτερική συσκευασία ή στη στοιχειώδη συσκευασία, δεν απαιτείται φύλλο οδηγιών χρήσης.

4α. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 3, όταν το φάρμακο προορίζεται για διανομή και χορήγηση από ειδικευμένο επαγγελματία του τομέα της υγείας και όχι για αυτοχορήγηση από τον ασθενή, το φύλλο οδηγιών χρήσης μπορεί να διατίθεται μόνο ηλεκτρονικά. **[Τροπολογία 179]**

~~5. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων σύμφωνα με το άρθρο 215 για την τροποποίηση της παραγράφου 3 ώστε να καταστεί υποχρεωτική η ηλεκτρονική έκδοση του φύλλου οδηγιών χρήσης. Η εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση πράξη θεσπίζει επίσης το δικαίωμα του ασθενούς να λαμβάνει έντυπο αντίγραφο του φύλλου οδηγιών χρήσης, κατόπιν αιτήματος και δωρεάν. Η εξουσιοδότηση εφαρμόζεται από [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία = πέντε έτη μετά την παρέλευση 18 μηνών από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].~~ **[Τροπολογία 180]**

6. ***Έως... [12 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας]*** η Επιτροπή εκδίδει εκτελεστικές πράξεις σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης που αναφέρεται στο άρθρο 214 παράγραφος 2 για τη θέσπιση κοινών προτύπων για την ηλεκτρονική έκδοση του φύλλου οδηγιών χρήσης, της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και της επισήμανσης, λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες τεχνολογίες. **[Τροπολογία 181]**

6α. Ο Οργανισμός καθιστά διαθέσιμο ένα σύστημα για την ενσωμάτωση των ηλεκτρονικών πληροφοριών προϊόντος κατόπιν διαβούλευσης με τα κράτη μέλη και τα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη. Το σύστημα θα είναι διαθέσιμο το αργότερο έως... [24 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας]. **[Τροπολογία 182]**

7. ~~Όταν το~~ ***Χάρη στην ηλεκτρονική πρόσβαση στο*** φύλλο οδηγιών χρήσης ~~διατίθεται ηλεκτρονικά~~, διασφαλίζεται το ατομικό δικαίωμα στην ιδιωτική ζωή. Κάθε τεχνολογία που παρέχει πρόσβαση στις πληροφορίες ***διασφαλίζει την προστασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2016/679 και την οδηγία 2002/58/ΕΚ και*** δεν επιτρέπει την ταυτοποίηση***, τη σκιαγράφηση προφίλ*** ή τον εντοπισμό ατόμων, ούτε χρησιμοποιείται για εμπορικούς σκοπούς***, συμπεριλαμβανομένων των δραστηριοτήτων διαφήμισης και εμπορικής προώθησης***. **[Τροπολογία 183]**

Άρθρο 64

Περιεχόμενο του φύλλου οδηγιών χρήσης

1. Το φύλλο οδηγιών χρήσης συντάσσεται σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στο άρθρο 62 παράγραφος 1 και περιλαμβάνει τα στοιχεία που απαριθμούνται στο παράρτημα VI.

2. Σε όλα τα φάρμακα περιλαμβάνεται τυποποιημένο κείμενο, με το οποίο ζητείται ρητώς από τους ασθενείς να γνωστοποιούν οποιαδήποτε εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στον θεράποντα ιατρό, φαρμακοποιό, επαγγελματία του τομέα της υγείας ή απευθείας στο εθνικό σύστημα αναφορών του άρθρου 106 παράγραφος 1, και το οποίο κείμενο διευκρινίζει τους διάφορους τρόπους αναφοράς που είναι διαθέσιμοι (ηλεκτρονική αναφορά, ταχυδρομική αποστολή ή άλλοι), όπως ορίζει το άρθρο 106 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο.

3. ~~Το φύλλο οδηγιών χρήσης πρέπει να αντικατοπτρίζει τα αποτελέσματα των διαβουλεύσεων~~ ***Μετά από διαβούλευση*** με συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ***και άλλα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη, η Επιτροπή εκδίδει κατευθυντήριες γραμμές για να διασφαλίσει ότι το φύλλο οδηγιών χρήσης*** ~~ώστε να εξασφαλίζεται ότι~~ είναι ευανάγνωστο, σαφές και εύχρηστο. **[Τροπολογία 184]**

Άρθρο 65

Περιεχόμενο των ενδείξεων επισήμανσης

1. Η εξωτερική συσκευασία των φαρμάκων ή, ελλείψει εξωτερικής συσκευασίας, η στοιχειώδης συσκευασία, με εξαίρεση τη συσκευασία που αναφέρεται στο άρθρο 66 παράγραφοι 2 και 3, περιλαμβάνει τις ενδείξεις επισήμανσης που απαριθμούνται στο παράρτημα IV.

2. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 προκειμένου:

α) να τροποποιεί τον κατάλογο των ενδείξεων επισήμανσης που ορίζονται στο παράρτημα IV, ώστε να λαμβάνεται υπόψη η επιστημονική πρόοδος ή οι ανάγκες των ασθενών·

β) να συμπληρώνει το παράρτημα IV με την κατάρτιση περιορισμένου καταλόγου υποχρεωτικών ενδείξεων επισήμανσης που πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία των πολύγλωσσων συσκευασιών.

Άρθρο 66

Επισήμανση συσκευασιών σε μορφή blister ή μικρών στοιχειωδών συσκευασιών

1. Οι στοιχειώδεις συσκευασίες, εκτός από εκείνες που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3, πρέπει να φέρουν τις ενδείξεις που προβλέπονται στο παράρτημα IV ***και πρέπει να παρέχουν τη δυνατότητα μεμονωμένης διάθεσης, κατόπιν αιτήματος των εθνικών αρμόδιων αρχών, ιδίως σε περίπτωση έλλειψης ή μείζονος ζητήματος δημόσιας υγείας***. **[Τροπολογία 185]**

2. Όταν περιέχονται σε εξωτερική συσκευασία σύμφωνη προς τις απαιτήσεις των άρθρων 65 και 73, οι στοιχειώδεις συσκευασίες σε μορφή blister πρέπει να φέρουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ενδείξεις:

α) την ονομασία του φαρμάκου·

β) το όνομα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου·

γ) την ημερομηνία λήξης·

δ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής.

2α. Κάθε μονή δόση φαρμάκων, προσυσκευασμένων σε συσκευασία blister, περιλαμβάνει τις ακόλουθες ενδείξεις επισήμανσης:

α) την ονομασία του φαρμάκου ακολουθούμενη από τη δοσολογία και τη φαρμακοτεχνική μορφή·

β) δισδιάστατο κώδικα δεδομένων ο οποίος περιέχει σε κωδικοποιημένη μορφή τα εξής:

i) τον αριθμό ευρετηρίου για το παγκόσμιο εμπόριο·

ii) την ημερομηνία λήξης·

iii) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής. **[Τροπολογία 186]**

3. Οι μικρές στοιχειώδεις συσκευασίες στις οποίες είναι αδύνατη η αναγραφή των πληροφοριών που προβλέπονται στα άρθρα 65 και 73 πρέπει να φέρουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ενδείξεις επισήμανσης:

α) την ονομασία του φαρμάκου και, αν απαιτείται, την οδό χορήγησης·

β) τον τρόπο χορήγησης·

γ) την ημερομηνία λήξης·

δ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·

ε) το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή μονάδες.

Άρθρο 67

Χαρακτηριστικά ασφαλείας

1. Τα φάρμακα για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο παράρτημα IV, εκτός εάν έχουν περιληφθεί σε κατάλογο σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο στοιχείο β).

Τα φάρμακα για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή δεν φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο παράρτημα IV, εκτός εάν, κατ' εξαίρεση, έχουν περιληφθεί σε κατάλογο σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο στοιχείο β) ***ή εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας επιλέξει να το πράξει προαιρετικά***. **[Τροπολογία 187]**

2. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις, σύμφωνα με το άρθρο 215, με σκοπό τη συμπλήρωση του παραρτήματος IV, θεσπίζοντας λεπτομερείς κανόνες για τα χαρακτηριστικά ασφαλείας.

Οι εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση πράξεις διαλαμβάνουν:

α) τα χαρακτηριστικά και τις τεχνικές προδιαγραφές του μοναδικού κωδικού αναγνώρισης των χαρακτηριστικών ασφαλείας που αναφέρονται στο παράρτημα IV, ο οποίος επιτρέπει την επαλήθευση της γνησιότητας των φαρμάκων και την ταυτοποίηση μεμονωμένων συσκευασιών·

β) τους καταλόγους που περιέχουν τα φάρμακα ή τις κατηγορίες προϊόντων τα οποία/οι οποίες, στην περίπτωση φαρμάκων που υπόκεινται σε ιατρική συνταγή, δεν πρέπει να φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας και, στην περίπτωση φαρμάκων που δεν υπόκεινται σε ιατρική συνταγή, πρέπει να φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο παράρτημα IV·

γ) τις διαδικασίες για την κοινοποίηση στην Επιτροπή κατά τα προβλεπόμενα στην παράγραφο 4 και ταχύ σύστημα για την αξιολόγηση και τη λήψη απόφασης σχετικά με τις κοινοποιήσεις αυτές με σκοπό την εφαρμογή του στοιχείου β)·

δ) τις διεργασίες για την επαλήθευση των χαρακτηριστικών ασφαλείας που αναφέρονται στο παράρτημα IV από τους παρασκευαστές, τους διανομείς χονδρικής, τους φαρμακοποιούς και τα φυσικά ή νομικά πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό, και από τις αρμόδιες αρχές·

ε) τις διατάξεις σχετικά με την κατάρτιση, διαχείριση και προσβασιμότητα του συστήματος αποθετηρίων στο οποίο περιέχονται οι πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά ασφαλείας, οι οποίες επιτρέπουν την επαλήθευση της γνησιότητας και τον προσδιορισμό της ταυτότητας των φαρμάκων, όπως προβλέπεται στο παράρτημα IV.

Οι κατάλογοι που αναφέρονται στο δεύτερο εδάφιο στοιχείο β) καταρτίζονται λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο παραποίησης τον σχετικό με τα εκάστοτε φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων. Για αυτόν τον σκοπό, εφαρμόζονται τουλάχιστον τα ακόλουθα κριτήρια:

α) η τιμή και ο όγκος πωλήσεων του φαρμάκου·

β) ο αριθμός και η συχνότητα προηγούμενων περιπτώσεων ψευδεπίγραφων φαρμάκων που καταγγέλθηκαν εντός της Ένωσης και σε τρίτες χώρες και η εξέλιξη του αριθμού και της συχνότητας των εν λόγω περιπτώσεων μέχρι τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή·

γ) τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των εκάστοτε φαρμάκων·

δ) η σοβαρότητα των παθήσεων για τη θεραπεία των οποίων προορίζονται τα φάρμακα·

ε) άλλοι δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία.

Οι διεργασίες που αναφέρονται στο δεύτερο εδάφιο στοιχείο δ) επιτρέπουν την επαλήθευση της γνησιότητας κάθε παρεχόμενης συσκευασίας των φαρμάκων που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας κατά το παράρτημα IV και καθορίζουν την έκταση αυτής της επαλήθευσης. Κατά τη θέσπιση των διεργασιών αυτών, λαμβάνονται υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των αλυσίδων εφοδιασμού στα κράτη μέλη και η ανάγκη να εξασφαλιστεί ότι ο αντίκτυπος των μέτρων επαλήθευσης σε συγκεκριμένους παράγοντες της αλυσίδας εφοδιασμού είναι αναλογικός.

Για τους σκοπούς του δεύτερου εδαφίου στοιχείο ε), το κόστος του συστήματος αποθετηρίων βαρύνει τους κατόχους άδειας παρασκευής φαρμάκων που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας.

3. Όταν εκδίδει τις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που αναφέρονται στην παράγραφο 2, η Επιτροπή λαμβάνει δεόντως υπόψη τουλάχιστον τα κάτωθι:

α) την προστασία των προσωπικών δεδομένων όπως προβλέπεται στο δίκαιο της Ένωσης·

β) το έννομο συμφέρον της προστασίας πληροφοριών εμπιστευτικού, από εμπορική άποψη, χαρακτήρα·

γ) την κυριότητα και την εμπιστευτικότητα των δεδομένων που παράγονται από τη χρήση των χαρακτηριστικών ασφαλείας· και

δ) τη σχέση κόστους/απόδοσης των μέτρων.

4. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών κοινοποιούν στην Επιτροπή τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα τα οποία αυτές κρίνουν ότι διατρέχουν κίνδυνο παραποίησης και μπορούν να ενημερώνουν την Επιτροπή σχετικά με τα φάρμακα που κατ' αυτές θεωρείται ότι δεν διατρέχουν κίνδυνο σύμφωνα με τα κριτήρια της παραγράφου 2 δεύτερο εδάφιο στοιχείο β).

5. Τα κράτη μέλη μπορούν, για τους σκοπούς της επιστροφής δαπανών ή της φαρμακοεπαγρύπνησης, να επεκτείνουν το πεδίο εφαρμογής του μοναδικού κωδικού αναγνώρισης που αναφέρεται στο παράρτημα IV σε οποιοδήποτε φάρμακο χορηγείται με ιατρική συνταγή ή αποτελεί αντικείμενο επιστροφής δαπανών.

6. Τα κράτη μέλη μπορούν, για τους σκοπούς της επιστροφής δαπανών, της φαρμακοεπαγρύπνησης, της φαρμακοεπιδημιολογίας ή της παράτασης της προστασίας δεδομένων για τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά, να χρησιμοποιούν τις πληροφορίες που περιέχονται στο σύστημα αποθετηρίων που αναφέρεται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο στοιχείο ε).

7. Τα κράτη μέλη μπορούν, για τους σκοπούς της ασφάλειας των ασθενών, να επεκτείνουν σε οποιοδήποτε φάρμακο το πεδίο εφαρμογής του μηχανισμού ανίχνευσης της παραποίησης που αναφέρεται στο παράρτημα IV.

7α. Για λόγους ασφάλειας των ασθενών, τα κράτη μέλη μπορούν να αποφασίζουν ότι τα φάρμακα που εισάγονται ή διανέμονται παράλληλα επανασυσκευάζονται σε νέα εξωτερική συσκευασία. **[Τροπολογία 188]**

Άρθρο 68

Επισήμανση και φύλλο οδηγιών για τα ραδιονουκλεΐδια και τα ραδιοφάρμακα

1. Πέραν των κανόνων που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο, η εξωτερική συσκευασία και ο περιέκτης φαρμάκων που περιέχουν ραδιονουκλεΐδια επισημαίνεται σύμφωνα με τους κανονισμούς του Διεθνούς Οργανισμού Ατομικής Ενέργειας για την ασφαλή μεταφορά ραδιενεργών υλικών. Επιπλέον, η επισήμανση ανταποκρίνεται στις διατάξεις των παραγράφων 2 και 3.

2. Η επισήμανση της προστατευτικής συσκευασίας περιλαμβάνει τα στοιχεία που καθορίζονται στο άρθρο 65. Επιπλέον, η ετικέτα στην προστατευτική συσκευασία εξηγεί πλήρως τους κωδικούς που χρησιμοποιούνται στο φιαλίδιο και αναφέρει, εφόσον είναι αναγκαίο, για καθορισμένη ημερομηνία και ώρα, τα επίπεδα ραδιενέργειας ανά δόση ή ανά φιαλίδιο και τον αριθμό των καψουλών ή, προκειμένου για υγρά, τον αριθμό των χιλιοστόλιτρων που περιέχονται στο δοχείο.

3. Το φιαλίδιο επισημαίνεται με τα ακόλουθα στοιχεία:

α) την ονομασία ή τον κωδικό του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της ονομασίας ή του χημικού συμβόλου του ραδιονουκλεΐδίου·

β) τον προσδιορισμό της παρτίδας και την ημερομηνία λήξεως·

γ) το διεθνές σύμβολο της ραδιενέργειας·

δ) το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή·

ε) τα επίπεδα ραδιενέργειας όπως καθορίζονται στην παράγραφο 2.

4. Η αρμόδια για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας αρχή εξασφαλίζει ότι στη συσκευασία των ραδιοφαρμάκων, των γεννητριών ραδιονουκλεΐδίων, των κιτ ραδιονουκλεΐδίων ή των προδρόμων ραδιονουκλεΐδίων εσωκλείεται λεπτομερές φύλλο οδηγιών χρήσεως. Το κείμενο του εν λόγω φύλλου οδηγιών καθορίζεται σύμφωνα με το άρθρο 64 παράγραφος 1. Επιπλέον, το έντυπο πρέπει να περιλαμβάνει τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν από τον χρήστη και τον ασθενή κατά τη διάρκεια της παρασκευής και χορήγησης του φαρμάκου και τις ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη της συσκευασίας και του αχρησιμοποίητου περιεχομένου της.

Άρθρο 69

Ειδικές απαιτήσεις πληροφόρησης για τα αντιμικροβιακά

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει τη διαθεσιμότητα εκπαιδευτικού υλικού για τους επαγγελματίες του τομέα υγείας~~, μεταξύ άλλων μέσω ιατρικών επισκεπτών, όπως αναφέρεται στο άρθρο 175 παράγραφος 1 στοιχείο γ)~~, όσον αφορά την κατάλληλη χρήση διαγνωστικών εργαλείων, δοκιμών ή άλλων διαγνωστικών προσεγγίσεων που σχετίζονται με παθογόνους παράγοντες ανθεκτικούς στα αντιμικροβιακά, το οποίο υλικό μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του αντιμικροβιακού. ***Οποιοδήποτε ενημερωτικό υλικό διατεθεί, συνάδει με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.*** **[Τροπολογία 189]**

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει στη συσκευασία των αντιμικροβιακών έγγραφο που περιέχει ειδικές πληροφορίες σχετικά με το συγκεκριμένο φάρμακο και το οποίο διατίθεται στον ασθενή επιπλέον του φύλλου οδηγιών προϊόντος (κάρτα ευαισθητοποίησης) με πληροφορίες σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή και την κατάλληλη χρήση και απόρριψη των αντιμικροβιακών ουσιών.

Τα κράτη μέλη ~~μπορούν να αποφασίζουν ότι~~ ***διασφαλίζουν ότι, στις συσκευασίες αντιμικροβιακών φαρμάκων,*** η κάρτα ευαισθητοποίησης διατίθεται σε έντυπη ***μορφή ή ταυτόχρονα σε*** ~~ή~~ ηλεκτρονική ~~μορφή, ή και τα δύο. Ελλείψει των εν λόγω ειδικών κανόνων σε ένα κράτος μέλος, στη συσκευασία ενός αντιμικροβιακού περιλαμβάνεται κάρτα ευαισθητοποίησης σε~~ ***και*** έντυπη μορφή. **[Τροπολογία 190]**

3. Το κείμενο της κάρτας ευαισθητοποίησης ευθυγραμμίζεται με το παράρτημα VI.

Τα κράτη μέλη καθιερώνουν κατάλληλα συστήματα απόρριψης των αντιμικροβιακών, στο πλαίσιο της κοινότητας, και ενημερώνουν το κοινό σχετικά με τις ορθές μεθόδους απόρριψης των αντιμικροβιακών. **[Τροπολογία 191]**

3α. Η Επιτροπή μπορεί να εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για τον καθορισμό περαιτέρω προτύπων για την κάρτα ευαισθητοποίησης, κατόπιν διαβούλευσης με τον Οργανισμό. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2. **[Τροπολογία 192]**

Άρθρο 70

Ευανάγνωστο

Το φύλλο οδηγιών χρήσης και οι ενδείξεις επισήμανσης που αναφέρονται στο παρόν κεφάλαιο πρέπει να αναγράφονται έτσι ώστε να είναι ευανάγνωστες, ευκολονόητες και ανεξίτηλες.

Άρθρο 71

Προσβασιμότητα για άτομα με αναπηρία

Η ονομασία του φαρμάκου αναγράφεται επίσης σε γραφή Braille στη συσκευασία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε το φύλλο οδηγιών χρήσης που αναφέρεται στο άρθρο 63 να είναι διαθέσιμο, μετά από αίτημα από οργανώσεις ασθενών, σε μορφές κατάλληλες για τα άτομα με αναπηρία, συμπεριλαμβανομένων των τυφλών και των ατόμων με μειωμένη όραση.

Άρθρο 72

Απαιτήσεις επισήμανσης των κρατών μελών

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 77, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν ορισμένες μορφές επισήμανσης του φαρμάκου που να επιτρέπουν:

α) την αναγραφή της τιμής του φαρμάκου·

β) την αναγραφή των όρων απόδοσης της δαπάνης αγοράς του φαρμάκου από τους οργανισμούς κοινωνικής ασφάλισης·

γ) την αναγραφή του νομικού καθεστώτος προμήθειας στον ασθενή, σύμφωνα με το κεφάλαιο IV·

δ) τη γνησιότητα και ταυτοποίηση σύμφωνα με το άρθρο 67 παράγραφος 5.

2. Για τα φάρμακα για τα οποία έχει χορηγηθεί κεντρική άδεια κυκλοφορίας όπως αναφέρεται στο άρθρο 5, τα κράτη μέλη, κατά την εφαρμογή του παρόντος άρθρου, τηρούν τις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77.

Άρθρο 73

Σύμβολα και εικονόγραμμα

Η εξωτερική ***συσκευασία, η στοιχειώδης*** συσκευασία και το φύλλο οδηγιών χρήσης μπορούν να περιλαμβάνουν σύμβολα ή εικονογράμματα με σκοπό την επεξήγηση ορισμένων από τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 64 παράγραφος 1 και ~~το άρθρο 65~~ ***στα άρθρα 65 και 69,*** καθώς και άλλες πληροφορίες που να συμβιβάζονται με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, χρήσιμες για τον ασθενή, κανένα όμως στοιχείο δεν μπορεί να έχει διαφημιστικό χαρακτήρα. **[Τροπολογία 193]**

Άρθρο 74

Απαιτήσεις σχετικά με τις γλώσσες

1. Οι ενδείξεις που προβλέπονται στα άρθρα 64 και 65 για την επισήμανση συντάσσονται σε μία ή περισσότερες επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους, στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, όπως προσδιορίζεται, για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, από το εν λόγω κράτος μέλος.

2. Η διάταξη της παραγράφου 1 δεν εμποδίζει τη σύνταξη των ενδείξεων αυτών σε περισσότερες γλώσσες, εφόσον σε όλες τις χρησιμοποιούμενες γλώσσες αναγράφονται οι ίδιες ενδείξεις.

3. Το φύλλο οδηγιών χρήσης πρέπει να είναι ευανάγνωστο σε μία ή περισσότερες από τις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, όπως προσδιορίζεται, για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, από το εν λόγω κράτος μέλος.

4. Οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους μπορούν επίσης να απαλλάσσουν, μερικώς ή πλήρως, από την υποχρέωση της σύνταξης της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης σε μία ή περισσότερες επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους, στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, όπως προσδιορίζεται, για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, από το εν λόγω κράτος μέλος. ***'Οταν μια αρμόδια αρχή απαλλάσσει μερικώς ή πλήρως από τις γλωσσικές απαιτήσεις οι οποίες ισχύουν για το έντυπο, το δικαίωμα των ασθενών σε έντυπο αντίγραφο των οδηγιών χρήσης σε μία ή περισσότερες από τις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους διασφαλίζεται, κατόπιν αιτήματος και δωρεάν***.

Για τους σκοπούς των πολύγλωσσων συσκευασιών, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν τη χρήση στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης μιας επίσημης γλώσσας της Ένωσης που είναι ευρέως κατανοητή στα κράτη μέλη στην αγορά των οποίων διατίθεται η πολύγλωσση συσκευασία. **[Τροπολογία 194]**

Άρθρο 75

Εξαιρέσεις των κρατών μελών από τις απαιτήσεις επισήμανσης και φύλλου οδηγιών χρήσης

Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν, με την επιφύλαξη των μέτρων που κρίνουν αναγκαία για την προστασία της δημόσιας υγείας, να απαλλάσσουν από την υποχρέωση αναγραφής των ενδείξεων που προβλέπονται στα άρθρα 64 και 65 στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) όταν το φάρμακο δεν προορίζεται να χορηγηθεί απευθείας στον ασθενή·

β) όταν υπάρχουν προβλήματα όσον αφορά τη διαθεσιμότητα του φαρμάκου·

γ) όταν υπάρχουν περιορισμοί χώρου λόγω του μεγέθους της συσκευασίας ή του φύλλου οδηγιών χρήσης ή στην περίπτωση πολύγλωσσων συσκευασιών ή φύλλων οδηγιών χρήσης·

δ) στην περίπτωση έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας·

ε) για τη διευκόλυνση της πρόσβασης σε φάρμακα στα κράτη μέλη.

Άρθρο 76

Έγκριση των πληροφοριών στην επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης

1. Μία ή περισσότερες μακέτες της εξωτερικής συσκευασίας και της στοιχειώδους συσκευασίας ενός φαρμάκου, καθώς και το φύλλο οδηγιών χρήσης, υποβάλλονται στις αρμόδιες για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας αρχές μαζί με την αίτηση για την εν λόγω άδεια. Επίσης, διαβιβάζονται στην αρμόδια αρχή τα αποτελέσματα των αξιολογήσεων που πραγματοποιήθηκαν σε συνεργασία με τις ομάδες ασθενών για τους οποίους προορίζεται το φάρμακο.

2. Η αρμόδια αρχή δεν χορηγεί άδεια κυκλοφορίας αν η επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών χρήσης δεν ικανοποιεί τις απαιτήσεις του παρόντος κεφαλαίου ή δεν συμφωνεί με τις πληροφορίες που αναφέρονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

3. Κάθε προτεινόμενη τροποποίηση ενός στοιχείου σχετικού με την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών χρήσης που καλύπτεται από το παρόν κεφάλαιο και δεν συνδέεται με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές. Αν οι αρμόδιες αρχές δεν αντιταχθούν στην προτεινόμενη τροποποίηση εντός 90 ημερών από την υποβολή του αιτήματος, ο αιτών μπορεί να προχωρήσει στην τροποποίηση.

4. Το γεγονός ότι οι αρμόδιες αρχές δεν αρνούνται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κατ' εφαρμογήν της παραγράφου 2 ή την τροποποίηση της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών χρήσης κατ' εφαρμογή της παραγράφου 3 δεν θίγει την, βάσει του κοινού δικαίου, ευθύνη του παρασκευαστή και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Άρθρο 77

Οδηγίες σχετικά με τις ενδείξεις επισήμανσης

Η Επιτροπή, κατόπιν διαβουλεύσεων με τα κράτη μέλη και τα ενδιαφερόμενα μέρη, διατυπώνει και δημοσιεύει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν ιδίως:

α) τη διατύπωση ορισμένων ειδικών προειδοποιήσεων για ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων·

***αα) τη διατύπωση για τη συνετή χρήση και την ασφαλή απόρριψη των αντιμικροβιακών*· [Τροπολογία 195]**

β) τις ιδιαίτερες ανάγκες πληροφόρησης σχετικά με τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα·

γ) το ευανάγνωστο των ενδείξεων της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης·

δ) τις μεθόδους ταυτοποίησης και πιστοποίησης της γνησιότητας των φαρμάκων·

ε) τον κατάλογο των εκδόχων τα οποία πρέπει να αναγράφονται στην επισήμανση των φαρμάκων, καθώς και τον τρόπο αναγραφής τους·

στ) τους εναρμονισμένους όρους εφαρμογής του άρθρου 72.

Άρθρο 78

Θέση σε κυκλοφορία στην αγορά φαρμάκων που φέρουν επισήμανση

Τα κράτη μέλη δεν μπορούν να απαγορεύουν ή να εμποδίζουν την κυκλοφορία φαρμάκων στην αγορά στην επικράτειά τους, επικαλούμενα λόγους που σχετίζονται με την επισήμανση ή με το φύλλο οδηγιών χρήσης, εφόσον αυτά είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις που παρόντος κεφαλαίου.

Άρθρο 79

Μη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις επισήμανσης και φύλλου οδηγιών χρήσης

Σε περίπτωση μη τήρησης των διατάξεων του παρόντος κεφαλαίου, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν, κατόπιν ατελέσφορης όχλησης του οικείου κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, να αναστείλουν την άδεια κυκλοφορίας έως ότου η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης του σχετικού φαρμάκου προσαρμοστούν προς τις απαιτήσεις του παρόντος κεφαλαίου.

Κεφάλαιο VII

Κανονιστική προστασία, μη ικανοποιούμενες ιατρικές ανάγκες και ανταμοιβές για παιδιατρικά φάρμακα

Άρθρο 80

Κανονιστική προστασία δεδομένων και εμπορική προστασία

1. Τα δεδομένα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι, τα οποία υποβλήθηκαν αρχικά με σκοπό τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, δεν αναφέρονται από άλλον αιτούντα για μεταγενέστερη άδεια κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια της περιόδου που καθορίζεται σύμφωνα με το άρθρο 81 («περίοδος κανονιστικής προστασίας δεδομένων»).

2. Ένα φάρμακο το οποίο αφορά μεταγενέστερη άδεια κυκλοφορίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δεν τίθεται σε κυκλοφορία στην αγορά για περίοδο δύο ετών μετά τη λήξη των σχετικών περιόδων κανονιστικής προστασίας των δεδομένων που αναφέρονται στο άρθρο 81.

***2α. Η περίοδος που αναφέρεται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου παρατείνεται κατά ένα επιπλέον έτος όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας λαμβάνει, κατά τη διάρκεια της περιόδου προστασίας των δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 81, άδεια για πρόσθετη θεραπευτική ένδειξη, υπό την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει αποδείξει, με υποστηρικτικά δεδομένα, σημαντικό κλινικό όφελος σε σχέση με τις υφιστάμενες θεραπείες. Η παράταση αυτή μπορεί να χορηγηθεί μόνο μία φορά.* [Τροπολογία 196]**

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, ο οικείος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί να χορηγήσει στον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας για άλλη άδεια κυκλοφορίας έγγραφο πρόσβασης στα δεδομένα που έχει υποβάλει σύμφωνα με το παράρτημα Ι, όπως αναφέρεται στο άρθρο 14.

4. Κατά παρέκκλιση από τις παραγράφους 1 και 2, όταν έχει χορηγηθεί υποχρεωτική άδεια από αρμόδια αρχή ***κράτους μέλους*** της Ένωσης ~~σε ενδιαφερόμενο μέρος για την αντιμετώπιση κατάστασης έκτακτης ανάγκης στον τομέα της δημόσιας υγείας~~ ***υπό τους όρους που προβλέπονται στο δίκαιο της Ένωσης και σύμφωνα με διεθνείς συμφωνίες***, η προστασία των δεδομένων και η εμπορική προστασία αναστέλλονται όσον αφορά το εν λόγω μέρος, στον βαθμό που απαιτείται από την υποχρεωτική άδεια, για τη διάρκεια της περιόδου ισχύος της υποχρεωτικής άδειας ***και στα κράτη μέλη στα οποία χορηγήθηκε η υποχρεωτική άδεια***. **[Τροπολογία 197]**

4α. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου για το οποίο έχει χορηγηθεί υποχρεωτική άδεια εκμετάλλευσης ενημερώνεται για την απόφαση χωρίς καθυστέρηση. **[Τροπολογία 198]**

5. Η περίοδος προστασίας των δεδομένων που ορίζεται στην παράγραφο 1 ισχύει επίσης και στα κράτη μέλη στα οποία το φάρμακο δεν έχει λάβει ή δεν διαθέτει πλέον άδεια κυκλοφορίας.

Άρθρο 81

Περίοδοι κανονιστικής προστασίας των δεδομένων

1. Η περίοδος κανονιστικής προστασίας των δεδομένων διαρκεί ***επτά έτη και έξι μήνες*** ~~έξι έτη~~ από την ημερομηνία κατά την οποία χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας για το συγκεκριμένο φάρμακο σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 2. Για τις άδειες κυκλοφορίας που ανήκουν στην ίδια γενική άδεια κυκλοφορίας, η περίοδος προστασίας των δεδομένων αρχίζει από την ημερομηνία κατά την οποία χορηγήθηκε η αρχική άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση. **[Τροπολογία 199]**

2. Με την επιφύλαξη επιστημονικής αξιολόγησης από τη σχετική αρμόδια αρχή, η περίοδος προστασίας των δεδομένων που αναφέρεται στην παράγραφο 1 παρατείνεται κατά:

~~α) 24 μήνες, εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αποδείξει ότι πληρούνται οι όροι που αναφέρονται στο άρθρο 82 παράγραφος 1 εντός δύο ετών από την ημερομηνία χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, ή εντός τριών ετών από την ημερομηνία αυτή για τις ακόλουθες οντότητες:~~

~~i) ΜΜΕ κατά την έννοια της σύστασης 2003/361/ΕΚ της Επιτροπής·~~

~~ii) οντότητες που δεν ασκούν οικονομική δραστηριότητα (μη κερδοσκοπική οντότητα)· και~~

~~iii) επιχειρήσεις οι οποίες, κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, έχουν λάβει πέντε κατ' ανώτατο όριο κεντρικές άδειες κυκλοφορίας για τη συγκεκριμένη επιχείρηση ή, στην περίπτωση επιχείρησης που ανήκει σε όμιλο, για τον όμιλο στον οποίο ανήκει, από την ίδρυση της επιχείρησης ή του ομίλου, ανάλογα με το ποια ημερομηνία προηγήθηκε·~~ **[Τροπολογία 200]**

β) ~~έξι~~ ***12*** μήνες, εάν ο αιτών άδεια κυκλοφορίας αποδείξει, κατά τον χρόνο υποβολής της αρχικής αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, ότι το φάρμακο ανταποκρίνεται σε μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη, όπως αναφέρεται στο άρθρο 83· **[Τροπολογία 201]**

γ) έξι μήνες, για φάρμακα που περιέχουν νέα δραστική ουσία, όταν οι κλινικές δοκιμές που υποστηρίζουν την αρχική αίτηση άδειας κυκλοφορίας χρησιμοποιούν σχετικό και τεκμηριωμένο φάρμακο σύγκρισης σύμφωνα με τις επιστημονικές συμβουλές που παρέχει ο Οργανισμός·

γα) έξι μήνες, όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αποδεικνύει ότι σημαντικό μέρος της έρευνας και ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένων των προκλινικών και κλινικών δοκιμών που σχετίζονται με το φάρμακο, έχει διεξαχθεί εντός της Ένωσης και, τουλάχιστον εν μέρει, σε συνεργασία με δημόσιους φορείς, συμπεριλαμβανομένων πανεπιστημιακών νοσοκομείων, κέντρων αριστείας ή βιοσυσπειρώσεων που βρίσκονται στην Ένωση. **[Τροπολογία 202]**

~~δ) 12 μήνες, όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας λαμβάνει, κατά τη διάρκεια της περιόδου προστασίας των δεδομένων, άδεια για πρόσθετη θεραπευτική ένδειξη για την οποία ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει αποδείξει, με υποστηρικτικά στοιχεία, σημαντικό κλινικό όφελος σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες.~~ **[Τροπολογία 203]**

Στην περίπτωση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους που χορηγείται σύμφωνα με το άρθρο 19 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], η παράταση που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο β) εφαρμόζεται μόνο εάν, εντός τεσσάρων ετών από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, το φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 19 παράγραφος 7 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

~~Η παράταση που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο δ) μπορεί να χορηγηθεί μόνο μία φορά.~~ **[Τροπολογία 204]**

Έως... [12 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας καθορίζοντας διαδικαστικές πτυχές και κριτήρια που σχετίζονται με το πρώτο εδάφιο στοιχείο γα) της παρούσας παραγράφου. **[Τροπολογία 205]**

3. Ο Οργανισμός καθορίζει τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στην παράγραφο 2 στοιχείο γ) σχετικά με τα κριτήρια με βάση τα οποία προτείνονται προϊόντα σύγκρισης για κλινική δοκιμή, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της διαβούλευσης με την Επιτροπή και τις αρχές ή τους φορείς που συμμετέχουν στον μηχανισμό διαβούλευσης που αναφέρεται στο άρθρο 162 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

3α. Η κανονιστική προστασία που αναφέρεται στις παραγράφους 1 και 2 δεν υπερβαίνει τα οκτώ έτη και έξι μήνες. **[Τροπολογία 206]**

~~*Άρθρο 82*~~

~~Παράταση της περιόδου προστασίας των δεδομένων για τα φάρμακα που παρέχονται στα κράτη μέλη~~

~~1. Η παράταση της περιόδου προστασίας των δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 81 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο στοιχείο α) χορηγείται σε φάρμακα μόνον εάν αυτά αποδεσμεύονται και τροφοδοτούνται συνεχώς στην αλυσίδα εφοδιασμού σε επαρκή ποσότητα και στις μορφές παρουσίασης που απαιτούνται για την κάλυψη των αναγκών των ασθενών στα κράτη μέλη στα οποία ισχύει η άδεια κυκλοφορίας.~~

~~Η παράταση που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο εφαρμόζεται σε φάρμακα στα οποία έχει χορηγηθεί κεντρική άδεια κυκλοφορίας, όπως αναφέρεται στο άρθρο 5, ή στα οποία έχει χορηγηθεί εθνική άδεια κυκλοφορίας μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας, όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο ΙΙΙ τμήμα 3.~~

~~2. Για να λάβει παράταση που αναφέρεται στο άρθρο 81 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο στοιχείο α), ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει αίτηση τροποποίησης της σχετικής άδειας κυκλοφορίας.~~

~~Η αίτηση τροποποίησης υποβάλλεται μεταξύ 34 και 36 μηνών από την ημερομηνία χορήγησης της αρχικής άδειας κυκλοφορίας ή, για τις οντότητες που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο στοιχείο α), μεταξύ 46 και 48 μηνών μετά την εν λόγω ημερομηνία.~~

~~Η αίτηση τροποποίησης περιέχει τεκμηρίωση από τα κράτη μέλη στα οποία ισχύει η άδεια κυκλοφορίας. Η τεκμηρίωση αυτή:~~

~~α) επιβεβαιώνει ότι οι όροι που ορίζονται στην παράγραφο 1 πληρούνται στην επικράτειά τους· ή~~

~~β) απαλλάσσει από τις προϋποθέσεις που ορίζονται στην παράγραφο 1 στην επικράτειά τους για τους σκοπούς της παράτασης.~~

~~Οι θετικές αποφάσεις που εκδίδονται σύμφωνα με τα άρθρα 2 και 6 της οδηγίας 89/105/ΕΟΚ του Συμβουλίου [48] θεωρούνται ισοδύναμες με την επιβεβαίωση που αναφέρεται στο τρίτο εδάφιο στοιχείο α).~~

~~3. Για να λάβει την τεκμηρίωση που αναφέρεται στην παράγραφο 2 τρίτο εδάφιο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει αίτημα στο οικείο κράτος μέλος. Εντός 60 ημερών από το αίτημα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, το κράτος μέλος εκδίδει επιβεβαίωση συμμόρφωσης ή αιτιολογημένη δήλωση μη συμμόρφωσης ή, εναλλακτικά, υποβάλλει δήλωση μη διατύπωσης αντιρρήσεων για την παράταση της περιόδου κανονιστικής προστασίας των δεδομένων σύμφωνα με το παρόν άρθρο.~~

~~4. Εάν ένα κράτος μέλος δεν έχει απαντήσει στην αίτηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 3, θεωρείται ότι έχει υποβληθεί δήλωση μη διατύπωσης αντιρρήσεων.~~

~~Για τα φάρμακα στα οποία έχει χορηγηθεί κεντρική άδεια κυκλοφορίας, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή τροποποιεί την άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 47 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] για να παρατείνει την περίοδο προστασίας των δεδομένων. Για τα φάρμακα στα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την αποκεντρωμένη διαδικασία, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών τροποποιούν την άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 92 για να παρατείνουν την περίοδο προστασίας των δεδομένων.~~

~~[48] Οδηγία 89/105/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 21ης Δεκεμβρίου 1988, σχετικά με τη διαφάνεια των μέτρων που ρυθμίζουν τον καθορισμό των τιμών των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και την κάλυψη του κόστους των στα πλαίσια των εθνικών ασφαλιστικών συστημάτων υγείας (ΕΕ L 40 της 11.2.1989, σ. 8).~~

~~5. Οι αντιπρόσωποι των κρατών μελών μπορούν να ζητήσουν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή να συζητήσει θέματα σχετικά με την πρακτική εφαρμογή του παρόντος άρθρου στο πλαίσιο της επιτροπής που συστάθηκε με την απόφαση 75/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([49]) (Φαρμακευτική Επιτροπή). Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή μπορεί να καλεί τους φορείς που είναι αρμόδιοι για την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας, όπως αναφέρεται στον κανονισμό (ΕΕ) 2021/2282, ή τους εθνικούς φορείς που είναι αρμόδιοι για την τιμολόγηση και την επιστροφή δαπανών, όπως απαιτείται, να συμμετάσχουν στις εργασίες της Φαρμακευτικής Επιτροπής.~~

~~6. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, με βάση την πείρα των κρατών μελών και των σχετικών ενδιαφερόμενων μερών, μπορεί να θεσπίζει εκτελεστικά μέτρα σχετικά με τις διαδικαστικές πτυχές που περιγράφονται στο παρόν άρθρο και σχετικά με τους όρους που αναφέρονται στην παράγραφο 1. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 214 παράγραφος 2.~~ **[Τροπολογία 207]**

Άρθρο 83

Φάρμακα που ανταποκρίνονται σε μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη

1. Ένα φάρμακο θεωρείται ότι ανταποκρίνεται σε μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη εάν τουλάχιστον μία από τις θεραπευτικές του ενδείξεις σχετίζεται με νόσο απειλητική για τη ζωή ή η οποία προκαλεί σοβαρή αναπηρία και πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) δεν υπάρχει φάρμακο εγκεκριμένο στην Ένωση για τέτοια νόσο ή, παρότι υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα για τέτοια ασθένεια στην Ένωση, η νόσος συνδέεται με εναπομένουσα υψηλή νοσηρότητα ή θνησιμότητα·

β) η χρήση του φαρμάκου οδηγεί σε ουσιαστική μείωση της νοσηρότητας ή της θνησιμότητας της νόσου για τον σχετικό πληθυσμό ασθενών.

2. Τα χαρακτηρισμένα ορφανά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 67 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] θεωρείται ότι ανταποκρίνονται σε μη ικανοποιούμενη ιατρική ανάγκη.

3. Όταν ο Οργανισμός εκδίδει επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή του παρόντος άρθρου, ζητεί τη γνώμη της Επιτροπής ~~και,~~ των αρχών ή των φορέων ***και των ενδιαφερόμενων μερών*** που αναφέρονται στο άρθρο 162 ***παράγραφοι 1 και 2 αντίστοιχα*** του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. **[Τροπολογία 208]**

Άρθρο 84

Προστασία δεδομένων για επαναστοχευμένα φάρμακα

1. Χορηγείται περίοδος κανονιστικής προστασίας δεδομένων τεσσάρων ετών για ένα φάρμακο σε σχέση με νέα θεραπευτική ένδειξη που δεν έχει προηγουμένως εγκριθεί στην Ένωση, υπό την προϋπόθεση ότι:

α) διενεργήθηκαν επαρκείς μη κλινικές ή κλινικές μελέτες σε σχέση με τη θεραπευτική ένδειξη, οι οποίες αποδεικνύουν ότι αυτή παρουσιάζει σημαντικό κλινικό όφελος· και

β) το φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 9 έως 12 και δεν έχει επωφεληθεί προηγουμένως από προστασία των δεδομένων, ή έχουν παρέλθει 25 έτη από τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας του εν λόγω φαρμάκου.

2. Η περίοδος προστασίας των δεδομένων που αναφέρεται στην παράγραφο 1 μπορεί να χορηγείται μόνο μία φορά για ένα συγκεκριμένο φάρμακο.

3. Κατά τη διάρκεια της περιόδου προστασίας των δεδομένων που αναφέρεται στην παράγραφο 1, η άδεια κυκλοφορίας αναφέρει ότι το φάρμακο είναι υφιστάμενο φάρμακο που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση και έχει λάβει άδεια με πρόσθετη θεραπευτική ένδειξη.

([49]) ~~Απόφαση του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί δημιουργίας Φαρμακευτικής Επιτροπής (ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 23).~~

Άρθρο 85

Εξαίρεση από την προστασία των δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας

Τα δικαιώματα ευρεσιτεχνίας ή τα συμπληρωματικά πιστοποιητικά προστασίας βάσει του [κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 469/2009 - ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη όταν εκδοθεί] δεν θεωρείται ότι παραβιάζονται όταν ~~ένα φάρμακο αναφοράς χρησιμοποιείται για~~ ***διεξάγονται απαραίτητες μελέτες, δοκιμές και άλλες δραστηριότητες με στόχο***: **[Τροπολογία 209]**

~~α) μελέτες, δοκιμές και άλλες δραστηριότητες με σκοπό την παραγωγή δεδομένων για μια αίτηση, για:~~ **[Τροπολογία 210]**

i) ~~άδεια~~ ***απόκτηση άδειας*** κυκλοφορίας ~~γενόσημων, βιοομοειδών, υβριδικών ή βιοϋβριδικών φαρμάκων~~ και για μεταγενέστερες τροποποιήσεις ***της άδειας***· **[Τροπολογία 211]**

ii) ~~αξιολόγηση~~ ***διεξαγωγή αξιολόγησης*** τεχνολογιών υγείας, όπως ορίζεται στον κανονισμό (ΕΕ) 2021/2282· **[Τροπολογία 212]**

iii) ***απόκτηση έγκρισης όσον αφορά την*** τιμολόγηση και ~~επιστροφή δαπανών~~ ***την αποζημίωση***· ***και*** **[Τροπολογία 213]**

iiia) εκπλήρωση των επακόλουθων πρακτικών απαιτήσεων που σχετίζονται με τέτοιες δραστηριότητες. **[Τροπολογία 214]**

~~β)~~ ***Οι*** δραστηριότητες που διεξάγονται αποκλειστικά για τους σκοπούς που αναφέρονται στο ~~στοιχείο α) οι οποίες μπορεί να~~ ***πρώτο εδάφιο*** καλύπτουν***, κατά περίπτωση,*** την υποβολή αίτησης για άδεια κυκλοφορίας και την προσφορά, την παρασκευή, την πώληση, την προμήθεια, την αποθήκευση, την εισαγωγή, τη χρήση και την αγορά κατοχυρωμένων με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας φαρμάκων ή μεθόδων, μεταξύ άλλων από τρίτους προμηθευτές και παρόχους υπηρεσιών. **[Τροπολογία 215]**

Η εξαίρεση αυτή δεν καλύπτει τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά των φαρμάκων που προκύπτουν από τέτοιες δραστηριότητες.

Άρθρο 85α

Μη παρεμβολή δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας·

1. Τα κράτη μέλη θεωρούν τις διαδικασίες και τις αποφάσεις που αναφέρονται στο άρθρο 85 ως κανονιστικές ή διοικητικές διαδικασίες οι οποίες, ως τέτοιες, είναι ανεξάρτητες από την επιβολή των δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας.

2. Η προστασία των δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας δεν αποτελεί έγκυρο λόγο άρνησης, αναστολής, καθυστέρησης, απόσυρσης ή ανάκλησης αποφάσεων που αναφέρονται στο άρθρο 85.

3. Οι παράγραφοι 1 και 2 εφαρμόζονται με την επιφύλαξη της νομοθεσίας της Ένωσης και των εθνικών νομοθεσιών για την προστασία της διανοητικής ιδιοκτησίας. **[Τροπολογία 216]**

Άρθρο 86

Ανταμοιβές για τα παιδιατρικά φάρμακα

1. Όταν αίτηση για άδεια κυκλοφορίας περιλαμβάνει τα αποτελέσματα όλων των μελετών που διεξήχθησαν σύμφωνα με συμφωνηθέν πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, ο κάτοχος του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας δικαιούται εξάμηνη παράταση της περιόδου που αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφοι 1 και 2 του [κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 469/2009 - ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη όταν εκδοθεί].

Το πρώτο εδάφιο εφαρμόζεται επίσης όταν, παρά την ολοκλήρωση του συμφωνηθέντος προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, δεν εκδίδεται άδεια για ένδειξη για παιδιατρική χρήση, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών που διεξήχθησαν αντικατοπτρίζονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, ανάλογα με την περίπτωση, στο φύλλο οδηγιών χρήσης του συγκεκριμένου φαρμάκου.

2. Η συμπερίληψη σε άδεια κυκλοφορίας της δήλωσης που αναφέρεται στο άρθρο 49 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας ή στο άρθρο 90 παράγραφος 2 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] χρησιμοποιείται για τους σκοπούς της εφαρμογής της παραγράφου 1.

3. Εφόσον έχουν χρησιμοποιηθεί οι διαδικασίες που καθορίζονται στο κεφάλαιο III τμήματα 3 και 4, η εξάμηνη παράταση της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 1 χορηγείται μόνον όταν το προϊόν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη.

4. Σε περίπτωση αίτησης για νέες θεραπευτικές ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων και παιδιατρικών ενδείξεων, για νέες φαρμακοτεχνικές μορφές, για νέες περιεκτικότητες και για νέες οδούς χορήγησης εγκεκριμένων φαρμάκων που προστατεύονται είτε από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας δυνάμει του [κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 469/2009 - ΕΕ: να αντικατασταθεί η παραπομπή από τη νέα πράξη όταν εκδοθεί] είτε από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που πληροί τις προϋποθέσεις για τη χορήγηση του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας το οποίο οδηγεί στην έγκριση νέας ένδειξης για παιδιατρική χρήση, οι παράγραφοι 1, 2 και 3 δεν εφαρμόζονται εάν ο αιτών υποβάλει αίτηση και λάβει παράταση κατά ένα έτος της περιόδου εμπορικής προστασίας του φαρμάκου, με την αιτιολογία ότι αυτή η νέα παιδιατρική ένδειξη αποφέρει σημαντικό κλινικό όφελος σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες, σύμφωνα με το άρθρο 81 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο στοιχείο δ).

Άρθρο 86α

Ενημέρωση σχετικά με την πρόσβαση σε φάρμακα

Η Επιτροπή, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη, αναπτύσσει δείκτες για τη μέτρηση της πρόσβασης σε φάρμακα εντός της Ένωσης. Οι εν λόγω δείκτες βασίζονται σε στοιχεία, είναι μετρήσιμοι και επανεξετάζονται τακτικά ούτως ώστε να αποτυπώνουν τις εξελίξεις της κατάστασης της υγειονομικής περίθαλψης εντός της Ένωσης.

Η Επιτροπή δημοσιεύει έκθεση αξιολόγησης της πρόσβασης σε φάρμακα και συστάσεις για την άρση τυχόν εμποδίων ώστε να βελτιωθεί η πρόσβαση αυτή σε κάθε κράτος μέλος αλλά και συνολικά σε επίπεδο Ένωσης. Η έκθεση δημοσιεύεται.

Με βάση την εν λόγω έκθεση, η Επιτροπή δημιουργεί ειδικό δικτυακό τόπο που περιέχει εύκολα προσβάσιμες πληροφορίες σχετικά με τους δείκτες πρόσβασης και την πρόσβαση σε φάρμακα στην Ένωση, για το ευρύ κοινό και τα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη.

Η έκθεση καταρτίζεται για πρώτη φορά έως... [στο τέλος του δεύτερου έτους από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] και στη συνέχεια ανά πενταετία. **[Τροπολογία 217]**

Κεφάλαιο VIII

Μέτρα μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας

Άρθρο 87

Επιβαλλόμενες μετεγκριτικές μελέτες

1. Έπειτα από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να επιβάλει υποχρέωση σε έναν κάτοχο άδειας:

α) να διεξαγάγει μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας, εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τους κινδύνους κάποιου εγκεκριμένου φαρμάκου. Σε περίπτωση που οι ίδιες ανησυχίες αφορούν περισσότερα του ενός φαρμάκου, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους, κατόπιν διαβουλεύσεων με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, παροτρύνει τους ενδιαφερόμενους κατόχους αδειών κυκλοφορίας να διεξαγάγουν κοινή μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας·

β) να διεξαγάγει μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας όταν η κατανόηση της νόσου ή η κλινική μεθοδολογία υποδηλώνουν ότι προηγούμενες εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας ενδεχομένως χρειάζεται να αναθεωρηθούν σημαντικά. Η υποχρέωση διεξαγωγής μετεγκριτικών μελετών βασίζεται σε κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που εκδίδονται βάσει του άρθρου 88 λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 123·

γ) να διεξαγάγει μετεγκριτική μελέτη εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου ή συλλογή δεδομένων παρακολούθησης ή πληροφοριών σχετικά με τη χρήση, εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τους κινδύνους για το περιβάλλον ή τη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της μικροβιακής αντοχής, λόγω εγκεκριμένου φαρμάκου ή σχετικής δραστικής ουσίας· ***όταν η μετεγκριτική μελέτη εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου αφορά αντιμικροβιακό φάρμακο, περιλαμβάνει συναφή και συγκρίσιμα δεδομένα σχετικά με τον όγκο των πωλήσεων και τη χρήση ανά τύπο αντιμικροβιακών φαρμάκων· ο Οργανισμός συνεργάζεται με τα κράτη μέλη και με άλλους οργανισμούς της Ένωσης για να αναλύει τα εν λόγω δεδομένα και δημοσιεύει ετήσια έκθεση· ο Οργανισμός λαμβάνει υπόψη τα εν λόγω δεδομένα κατά την έκδοση σχετικών κατευθυντήριων γραμμών και συστάσεων***. **[Τροπολογία 218]**

Σε περίπτωση που οι ίδιες ανησυχίες αφορούν περισσότερα του ενός φαρμάκου, η αρμόδια αρχή του κράτους, κατόπιν διαβουλεύσεων με τον Οργανισμό, παροτρύνει τους ενδιαφερόμενους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να διεξαγάγουν κοινή μετεγκριτική μελέτη εκτίμησης του περιβαλλοντικού κινδύνου.

Η επιβολή της υποχρέωσης αυτής αιτιολογείται επαρκώς, κοινοποιείται γραπτώς και περιλαμβάνει τους στόχους και το χρονοδιάγραμμα για την υποβολή και διεξαγωγή της μελέτης. ***Οι πληροφορίες σχετικά με τις επιβληθείσες μετεγκριτικές μελέτες παρατίθενται στην ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης του προϊόντος και στη βάση δεδομένων φαρμάκων της αρμόδιας αρχής.*** **[Τροπολογία 219]**

2. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δίνει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να υποβάλει γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με την επιβολή της υποχρέωσης εντός προθεσμίας που θα καθορίσει, αν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας το ζητήσει εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γραπτής κοινοποίησης της υποχρέωσης.

3. Με βάση τις γραπτές παρατηρήσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αποσύρει ή επιβεβαιώνει την υποχρέωση. Εάν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους επιβεβαιώσει την υποχρέωση, η άδεια κυκλοφορίας τροποποιείται ώστε να συμπεριληφθεί η υποχρέωση ως όρος υπό τον οποίο χορηγείται η άδεια κυκλοφορίας, το δε σύστημα διαχείρισης του κινδύνου επικαιροποιείται, κατά περίπτωση, αναλόγως.

Άρθρο 88

Κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σχετικά με μετεγκριτικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα

1. Προκειμένου να προσδιορίζονται οι καταστάσεις στις οποίες απαιτούνται ενδεχομένως μετεγκριτικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα με βάση τα άρθρα 44 και 87, η Επιτροπή δύναται να εκδίδει, με κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215, μέτρα προς συμπλήρωση των διατάξεων των άρθρων 44 και 87.

2. Κατά την έγκριση αυτών των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων η Επιτροπή ενεργεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας.

Άρθρο 89

Καταγραφή των όρων που σχετίζονται με τις άδειες κυκλοφορίας

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποχρεούται να ενσωματώσει στο σύστημα διαχείρισης του κινδύνου που εφαρμόζει οποιουσδήποτε όρους σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα αναφέρονται στα άρθρα 44, 45 και 87.

2. Τα κράτη μέλη ενημερώνουν τον Οργανισμό σχετικά με τις άδειες κυκλοφορίας που έχουν χορηγήσει υπό τους όρους που προβλέπονται στα άρθρα 44 και 45, καθώς και σχετικά με οποιεσδήποτε υποχρεώσεις έχουν επιβάλει σύμφωνα με το άρθρο 87.

Άρθρο 90

Επικαιροποίηση της άδειας κυκλοφορίας με βάση την επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο

1. Μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το κεφάλαιο III, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, σε ό,τι αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που αναφέρονται στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας, λαμβάνει υπόψη την επιστημονική και τεχνική πρόοδο και εισάγει κάθε απαραίτητη αλλαγή ώστε το φάρμακο να παρασκευάζεται και να ελέγχεται με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

Οι αλλαγές αυτές αποτελούν αντικείμενο προς έγκριση από την αρμόδια αρχή του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους κάθε νέα πληροφορία που μπορεί να συνεπάγεται μεταβολή των στοιχείων και εγγράφων που αναφέρονται στα άρθρα 6, 9 έως 13 και 62, στο άρθρο 41 παράγραφος 5, στο παράρτημα I ή στο παράρτημα II.

Ειδικότερα, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό που επιβάλλεται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή σε οποιαδήποτε οντότητα έχει συμβατική σχέση με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές οποιασδήποτε χώρας στην οποία κυκλοφορεί το φάρμακο, καθώς και για κάθε νέα πληροφορία που ενδέχεται να επηρεάσει την αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων του εν λόγω φαρμάκου. Η ενημέρωση περιλαμβάνει τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά αποτελέσματα κλινικών δοκιμών ή άλλων μελετών, για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις και όλους τους πληθυσμούς, ακόμη κι αν δεν περιλαμβάνονται στην άδεια κυκλοφορίας, καθώς και δεδομένα για τη χρήση του φαρμάκου όταν αυτή η χρήση είναι εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει την επικαιροποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένης της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης, με τις σύγχρονες επιστημονικές γνώσεις, καθώς και τα συμπεράσματα της αξιολόγησης και τις συστάσεις που δημοσιοποιούνται μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα, η οποία δημιουργήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 104 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

4. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί, ανά πάσα στιγμή, να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου παραμένει θετική. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ανταποκρίνεται απολύτως και εντός της καθορισμένης προθεσμίας, σε οποιοδήποτε παρόμοιο αίτημα. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας απαντά επίσης πλήρως και εντός της καθορισμένης προθεσμίας σε κάθε αίτημα αρμόδιας αρχής σχετικά με την εφαρμογή τυχόν μέτρων που έχουν επιβληθεί προηγουμένως, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

5. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί, ανά πάσα στιγμή, να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει αντίγραφο του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει το εν λόγω αντίγραφο εντός επτά ημερών το αργότερο από την παραλαβή του αιτήματος.

6. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας απαντά επίσης πλήρως και εντός της καθορισμένης προθεσμίας σε κάθε αίτημα αρμόδιας αρχής σχετικά με την εφαρμογή τυχόν μέτρων που έχουν επιβληθεί προηγουμένως σε σχέση με κινδύνους για το περιβάλλον ή τη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της μικροβιακής αντοχής.

Άρθρο 91

Επικαιροποίηση των σχεδίων διαχείρισης κινδύνου

1. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου που αναφέρεται στα άρθρα 9 και 11 υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών σχέδιο διαχείρισης κινδύνου και περίληψή του, όταν αποσύρεται η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου αναφοράς αλλά διατηρείται η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου που αναφέρεται στα άρθρα 9 και 11.

Το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου και η περίληψή του υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών εντός 60 ημερών από την απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου αναφοράς μέσω τροποποίησης.

2. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να επιβάλει στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου που αναφέρεται στα άρθρα 9 και 11 την υποχρέωση να υποβάλει σχέδιο διαχείρισης κινδύνου και περίληψή του, όταν:

α) έχουν επιβληθεί πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου όσον αφορά το φάρμακο αναφοράς· ή

β) αυτό δικαιολογείται για λόγους φαρμακοεπαγρύπνησης.

3. Στην περίπτωση που αναφέρεται στην παράγραφο 2 στοιχείο α), το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου ευθυγραμμίζεται με το σχέδιο διαχείρισης του κινδύνου για το φάρμακο αναφοράς.

4. Η επιβολή της υποχρέωσης που αναφέρεται στην παράγραφο 3 αιτιολογείται δεόντως γραπτώς, κοινοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και περιλαμβάνει την προθεσμία για την υποβολή του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου και της περίληψης μέσω τροποποίησης.

Άρθρο 92

Τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας

1. Η αίτηση για τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλεται ηλεκτρονικά στους μορφότυπους που διατίθενται από τον Οργανισμό, εκτός εάν η τροποποίηση αποτελεί επικαιροποίηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας των πληροφοριών του που τηρούνται σε βάση δεδομένων.

2. Οι τροποποιήσεις κατατάσσονται σε διάφορες κατηγορίες, ανάλογα, αφενός, με τον κίνδυνο που παρουσιάζουν για τη δημόσια υγεία και, αφετέρου, με τον πιθανό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του οικείου φαρμάκου. Οι εν λόγω κατηγορίες κυμαίνονται από αλλαγές στους όρους της άδειας κυκλοφορίας που έχουν τον μεγαλύτερο πιθανό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, μέχρι αλλαγές που έχουν ελάχιστο ή μηδενικό αντίκτυπο επ' αυτών, καθώς και αλλαγές διοικητικού χαρακτήρα.

3. Οι διαδικασίες για την εξέταση των αιτήσεων για τροποποιήσεις είναι ανάλογες του σχετικού κινδύνου και του αντικτύπου. Οι εν λόγω διαδικασίες κυμαίνονται από διαδικασίες που επιτρέπουν εφαρμογή μόνο μετά την έγκριση βάσει πλήρους επιστημονικής αξιολόγησης, μέχρι διαδικασίες που επιτρέπουν άμεση εφαρμογή και μεταγενέστερη γνωστοποίηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στην αρμόδια αρχή. Οι διαδικασίες αυτές μπορούν επίσης να περιλαμβάνουν επικαιροποιήσεις από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας των πληροφοριών του που τηρούνται σε βάση δεδομένων. ***'Όταν κρίνεται δικαιολογημένο από τον Οργανισμό, προβλέπονται επίσης ταχείες διαδικασίες αξιολόγησης για τροποποιήσεις που παρουσιάζουν μείζον ενδιαφέρον από την άποψη της δημόσιας υγείας.*** **[Τροπολογία 220]**

4. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας ορίζοντας τα ακόλουθα:

α) τις κατηγορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 2 στις οποίες ταξινομούνται οι τροποποιήσεις·

β) τους κανόνες για την εξέταση των αιτήσεων για τροποποιήσεις των όρων των αδειών κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών για επικαιροποιήσεις μέσω βάσης δεδομένων·

γ) τους όρους υποβολής ενιαίας αίτησης για περισσότερες από μία τροποποιήσεις των όρων της ίδιας άδειας κυκλοφορίας και για την ίδια τροποποίηση των όρων περισσότερων αδειών κυκλοφορίας·

δ) εξαιρέσεις από τις διαδικασίες τροποποίησης όταν η επικαιροποίηση των πληροφοριών στην άδεια κυκλοφορίας που αναφέρεται στο παράρτημα Ι μπορεί να εφαρμοστεί άμεσα·

ε) τους όρους και τις διαδικασίες για τη συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές τρίτων χωρών ή με διεθνείς οργανισμούς κατά την εξέταση των αιτήσεων τροποποίησης των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

Άρθρο 93

Τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας ή της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης

1. Κάθε αίτηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του κεφαλαίου ΙΙΙ τμήματα 3 και 4 υποβάλλεται σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν ήδη εγκρίνει το σχετικό φάρμακο. Το ίδιο ισχύει όταν οι αρχικές άδειες κυκλοφορίας χορηγήθηκαν μέσω χωριστών διαδικασιών.

2. Σε περίπτωση διαιτησίας υποβληθείσας στην Επιτροπή, η διαδικασία που θεσπίζεται στα άρθρα 41 και 42 εφαρμόζεται κατ' αναλογία και στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας.

Άρθρο 94

Τροποποίηση αδειών κυκλοφορίας βάσει παιδιατρικών μελετών

1. Με βάση σχετικές παιδιατρικές κλινικές μελέτες που έχουν ληφθεί σύμφωνα με το άρθρο 45 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([50]), οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν**,** ***έπειτα από διαβούλευση με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας,*** να τροποποιούν αναλόγως την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου και να επικαιροποιούν την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου. Οι αρμόδιες αρχές ανταλλάσσουν πληροφορίες σχετικά με τις υποβαλλόμενες μελέτες και, ενδεχομένως, τον αντίκτυπό τους σε τυχόν σχετικές άδειες κυκλοφορίας. **[Τροπολογία 221]**

2. Οι δραστηριότητες δυνάμει της παραγράφου 1 ολοκληρώνονται εντός πέντε ετών από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

3. Όταν ένα φάρμακο έχει εγκριθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του κεφαλαίου ΙΙΙ, με βάση τις πληροφορίες που λαμβάνονται σύμφωνα με το άρθρο 91 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν να τροποποιούν αναλόγως την άδεια κυκλοφορίας του εν λόγω φαρμάκου και να επικαιροποιούν την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

([50]) Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα και για την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1).

4. Τα κράτη μέλη ανταλλάσσουν πληροφορίες σχετικά με τις υποβαλλόμενες μελέτες και, ενδεχομένως, τον αντίκτυπό τους σε τυχόν σχετικές άδειες κυκλοφορίας.

5. Ο Οργανισμός συντονίζει την ανταλλαγή πληροφοριών.

Άρθρο 95

Διαδικασία παραπομπής για λόγους συμφέροντος της Ένωσης

1. Σε ειδικές περιπτώσεις που αφορούν το συμφέρον της Ένωσης, τα κράτη μέλη ή η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παραπέμπουν το θέμα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση για την εφαρμογή της διαδικασίας που προβλέπεται στα άρθρα 41 και 42, προτού ληφθεί οποιαδήποτε απόφαση σχετικά με αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή αναστολή ή ανάκληση άδειας κυκλοφορίας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία. Τα κράτη μέλη και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή λαμβάνουν δεόντως υπόψη τυχόν αιτήματα του αιτούντος ή του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Σε περίπτωση που η παραπομπή είναι αποτέλεσμα της αξιολόγησης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης εγκεκριμένου φαρμάκου, το θέμα παραπέμπεται στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου και ενδέχεται να εφαρμόζεται το άρθρο 115 παράγραφος 2. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συντάσσει σύσταση σύμφωνα με την αναφερόμενη στο άρθρο 41 διαδικασία. Η τελική σύσταση διαβιβάζεται στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση ή στην ομάδα συντονισμού, αναλόγως της περίπτωσης, και ισχύει η διαδικασία του άρθρου 115.

Εντούτοις, όταν ικανοποιείται ένα από τα κριτήρια του άρθρου 114 παράγραφος 1, εφαρμόζεται η διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 114, 115 και 116.

Το οικείο κράτος μέλος ή η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προσδιορίζουν σαφώς το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και ενημερώνουν τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Τα κράτη μέλη και ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

2. Εάν η προσφυγή στην επιτροπή αφορά σειρά φαρμάκων ή θεραπευτική κατηγορία, ο Οργανισμός μπορεί να περιορίζει την εφαρμογή της διαδικασίας σε συγκεκριμένα τμήματα της άδειας.

Στην περίπτωση αυτή, το άρθρο 93 εφαρμόζεται στα εν λόγω φάρμακα μόνον εάν διέπονται από τις διαδικασίες χορήγησης άδειας που αναφέρονται στο κεφάλαιο III τμήματα 3 και 4.

Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας που κινείται δυνάμει του παρόντος άρθρου αφορά σειρά φαρμάκων ή θεραπευτική κατηγορία, τα φάρμακα που καλύπτονται από κεντρική άδεια κυκλοφορίας και ανήκουν στην εν λόγω σειρά ή κατηγορία περιλαμβάνονται και αυτά στη διαδικασία.

3. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 1, κράτος μέλος δύναται, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες απαιτείται επείγουσα δράση για την προστασία της δημόσιας υγείας σε οιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας, να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας και να απαγορεύσει τη χρήση του φαρμάκου στην επικράτειά του μέχρι να ληφθεί τελική απόφαση. Ενημερώνει δε την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, τον Οργανισμό και τα άλλα κράτη μέλη το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα για τους λόγους αυτών των ενεργειών του.

4. Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας που κινείται βάσει του παρόντος άρθρου, όπως καθορίζεται σύμφωνα με την παράγραφο 2, περιλαμβάνει φάρμακα που καλύπτονται από κεντρική άδεια κυκλοφορίας, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή δύναται, όπου απαιτείται επείγουσα δράση για την προστασία της δημόσιας υγείας, σε οιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας, να αναστείλει τις άδειες κυκλοφορίας των φαρμάκων και να απαγορεύσει τη χρήση των φαρμάκων μέχρι να ληφθεί τελική απόφαση. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενημερώνει τον Οργανισμό και τα κράτη μέλη το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα για τους λόγους αυτών των ενεργειών της.

Κεφάλαιο IX

Φαρμακοεπαγρύπνηση

Τμήμα 1

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 96

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης των κρατών μελών

1. Τα κράτη μέλη εφαρμόζουν σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης για την εκπλήρωση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης και τη συμμετοχή τους στις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης της Ένωσης***, μεταξύ άλλων της φαρμακοεπαγρύπνησης σχετικά με τις μετεγκριτικές μακροχρόνιες μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για παιδιά, συμπεριλαμβανομένων, κατά περίπτωση, δεδομένων σχετικά με τη χρήση του προϊόντος εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων***. **[Τροπολογία 222]**

Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης χρησιμοποιείται για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τους κινδύνους των φαρμάκων όσον αφορά την υγεία των ασθενών ή του κοινού. Οι πληροφορίες αυτές αναφέρονται ιδίως στις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο από χρήση του φαρμάκου εντός των όρων της άδειας κυκλοφορίας, καθώς και από χρήση εκτός των όρων της άδειας, και στις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με επαγγελματική έκθεση.

2. Τα κράτη μέλη, μέσω του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1, αξιολογούν όλες τις πληροφορίες επιστημονικά, εξετάζουν τις επιλογές για την ελαχιστοποίηση και την πρόληψη των κινδύνων και αναλαμβάνουν κανονιστική δράση με αντικείμενο την άδεια κυκλοφορίας, εφόσον απαιτείται. Προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησής τους και λαμβάνουν διορθωτικά μέτρα, εφόσον απαιτείται.

3. Κάθε κράτος μέλος ορίζει αρμόδια αρχή για την εκπλήρωση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης.

4. Η Επιτροπή μπορεί να ζητήσει από τα κράτη μέλη να συμμετάσχουν, υπό τον συντονισμό του Οργανισμού, σε διεθνή εναρμόνιση και τυποποίηση των τεχνικών μέτρων φαρμακοεπαγρύπνησης.

Άρθρο 97

Αρμοδιότητες των κρατών μελών όσον αφορά τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης

1. Τα κράτη μέλη:

α) λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρύνονται οι ασθενείς, οι ιατροί, οι φαρμακοποιοί και οι άλλοι επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους και μπορούν, κατά περίπτωση, να ζητήσουν τη συμμετοχή ενώσεων καταναλωτών, οργανώσεων που εκπροσωπούν ασθενείς και επαγγελματικών ενώσεων στον τομέα της υγείας για την υλοποίηση αυτών των στόχων·

β) διευκολύνουν την αναφορά από ασθενείς μέσω της παροχής εναλλακτικών τρόπων αναφοράς, επιπροσθέτως εκείνων του διαδικτύου·

γ) λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε να συλλέγουν επακριβή και επαληθεύσιμα δεδομένα για την επιστημονική αξιολόγηση των αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών·

δ) μεριμνούν ώστε να παρέχονται στο κοινό εγκαίρως οι σημαντικές πληροφορίες επί θεμάτων φαρμακοεπαγρύπνησης σε ό,τι αφορά τη χρήση ενός φαρμάκου, με τη δημοσίευση στη διαδικτυακή πύλη και με άλλα μέσα ενημέρωσης του κοινού, ανάλογα με την περίπτωση·

ε) μεριμνούν, μέσω των μεθόδων συλλογής πληροφοριών και, όταν απαιτείται, μέσω της παρακολούθησης της εξέλιξης των αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, ώστε να λαμβάνονται όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ταυτοποιείται ξεκάθαρα οποιοδήποτε βιολογικό φάρμακο συνταγογραφείται, χορηγείται, ή πωλείται στην επικράτειά τους, το οποίο αποτελεί αντικείμενο αναφοράς εικαζόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας, λαμβάνοντας εν προκειμένω δεόντως υπόψη την ονομασία του φαρμάκου και τον αριθμό παρτίδας·

εα) διευκόλυνση της προστασίας των ασθενών από ανεπιθύμητα συμβάντα με την ανάπτυξη και εφαρμογή σχεδίων για την ασφαλή χορήγηση και χειρισμό φαρμάκων, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν τη χρήση ψηφιακών συστημάτων ασφάλειας φαρμάκων σε νοσοκομεία και κέντρα εξωνοσοκομειακής περίθαλψης. **[Τροπολογία 223]**

2. Για τους σκοπούς της παραγράφου 1 στοιχεία α) και ε), τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν ειδικές υποχρεώσεις στους ιατρούς, τους φαρμακοποιούς και τους άλλους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Άρθρο 98

Ανάθεση καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης από τα κράτη μέλη

1. Ένα κράτος μέλος μπορεί να μεταβιβάσει οποιοδήποτε από τα καθήκοντα που του έχουν ανατεθεί δυνάμει του παρόντος κεφαλαίου σε άλλο κράτος μέλος, εφόσον εκείνο συμφωνήσει εγγράφως. Κάθε κράτος μέλος μπορεί να εκπροσωπεί μόνο ένα άλλο κράτος μέλος.

2. Το μεταβιβάζον κράτος μέλος πληροφορεί εγγράφως την Επιτροπή, τον Οργανισμό και όλα τα υπόλοιπα κράτη μέλη σχετικά με τη μεταβίβαση. Το μεταβιβάζον κράτος μέλος και ο Οργανισμός δημοσιοποιούν αυτές τις πληροφορίες.

Άρθρο 99

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης των κατόχων άδειας κυκλοφορίας

1. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας εφαρμόζουν ένα σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης ισοδύναμο με εκείνο του οικείου κράτους μέλους, βάσει του άρθρου 96 παράγραφος 1, προς εκπλήρωση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησής τους.

2. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας, μέσω του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρεται στο άρθρο 96 παράγραφος 1, αξιολογούν όλες τις πληροφορίες επιστημονικά, εξετάζουν τις επιλογές για την ελαχιστοποίηση και την πρόληψη των κινδύνων και λαμβάνουν μέτρα, εάν απαιτείται.

3. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πραγματοποιούν τακτικό έλεγχο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησής τους. Τοποθετούν σημείωμα σχετικά με τα κύρια πορίσματα του ελέγχου στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και, με βάση τα πορίσματα του ελέγχου, εξασφαλίζουν την κατάρτιση και την εφαρμογή κατάλληλου διορθωτικού σχεδίου δράσης. Αφού εφαρμοστούν στο σύνολό τους οι διορθωτικές δράσεις, το σημείωμα μπορεί να αποσυρθεί.

4. Ως μέρος του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου:

α) έχουν μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή τους ένα κατάλληλα ειδικευμένο πρόσωπο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση·

β) τηρούν κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και το θέτουν στη διάθεση της αρμόδιας αρχής όταν τους ζητηθεί·

γ) εφαρμόζουν σύστημα διαχείρισης κινδύνου για κάθε φάρμακο·

δ) παρακολουθούν το αποτέλεσμα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία περιλαμβάνονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου δυνάμει του άρθρου 21 ή τα οποία τίθενται ως όροι της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 44 και 45, καθώς και τυχόν υποχρεώσεων που επιβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 87·

ε) επικαιροποιούν το σύστημα διαχείρισης κινδύνου και παρακολουθούν τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για να διαπιστώνουν εάν υπάρχουν νέοι κίνδυνοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή κατά πόσον υπάρχουν μεταβολές της σχέσης οφέλους/κινδύνου των φαρμάκων.

5. Το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 στοιχείο α) διαμένει και δραστηριοποιείται στην Ένωση και είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία και τη διαχείριση του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει το ονοματεπώνυμο και τα στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου προσώπου στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους και στον Οργανισμό.

6. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ορίζει, κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής κράτους μέλους, έναν υπεύθυνο επικοινωνίας για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης στο εν λόγω κράτος μέλος, ο οποίος είναι υπόλογος στο ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 στοιχείο α).

Άρθρο 100

Σύστημα διαχείρισης κινδύνου

1. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί πριν από τις 21 Ιουλίου 2012 δεν θα απαιτείται, κατά παρέκκλιση από το άρθρο 99 παράγραφος 4 στοιχείο γ), να εφαρμόζουν σύστημα διαχείρισης κινδύνου για κάθε φάρμακο.

2. Η αρμόδια αρχή κράτους μέλους δύναται να επιβάλει σε κάτοχο εθνικής άδειας κυκλοφορίας την υποχρέωση να εφαρμόσει σύστημα διαχείρισης κινδύνου, όπως αναφέρεται στο άρθρο 99 παράγραφος 4 στοιχείο γ), αν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τους κινδύνους που επηρεάζουν τη σχέση οφέλους/κινδύνου ενός εγκεκριμένου φαρμάκου. Στο πλαίσιο αυτό, η αρμόδια αρχή κράτους μέλους απαιτεί επίσης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει σχέδιο διαχείρισης κινδύνου για το σύστημα διαχείρισης κινδύνου το οποίο προτίθεται να εφαρμόσει για το συγκεκριμένο φάρμακο.

3. Η υποχρέωση που αναφέρεται στην παράγραφο 2 αιτιολογείται δεόντως, κοινοποιείται γραπτώς και περιλαμβάνει το χρονοδιάγραμμα για την υποβολή του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου.

4. Η αρμόδια αρχή κράτους μέλους δίνει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να υποβάλει γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με την επιβολή της υποχρέωσης εντός προθεσμίας που θα καθορίσει, αν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας το ζητήσει εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γραπτής κοινοποίησης της υποχρέωσης.

5. Με βάση τις γραπτές παρατηρήσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή κράτους μέλους αποσύρει ή επιβεβαιώνει την υποχρέωση. Όταν η αρμόδια αρχή κράτους μέλους επιβεβαιώνει την υποχρέωση, η άδεια κυκλοφορίας τροποποιείται αναλόγως ώστε να περιλάβει τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν στο πλαίσιο του συστήματος διαχείρισης κινδύνου ως όρο της άδειας κυκλοφορίας όπως αναφέρεται στο άρθρο 44 στοιχείο α).

Άρθρο 101

Χρηματοδότηση για δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης

1. Η διαχείριση της χρηματοδότησης η οποία προορίζεται για δραστηριότητες σχετικές με τη φαρμακοεπαγρύπνηση, η λειτουργία δικτύων επικοινωνίας και η εποπτεία της αγοράς θα τελούν υπό τον διαρκή έλεγχο των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών, ώστε να εξασφαλίζεται η ανεξαρτησία τους κατά την εκτέλεση των ανωτέρω δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. Η παράγραφος 1 δεν εμποδίζει τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών να επιβάλλουν τέλη στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας για τη διεξαγωγή δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης, υπό την προϋπόθεση ότι διασφαλίζεται αυστηρά η ανεξαρτησία κατά την άσκηση των εν λόγω δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης.

Τμήμα 2

Διαφάνεια και επικοινωνία

Άρθρο 102

Εθνική δικτυακή πύλη

1. Κάθε κράτος μέλος δημιουργεί και διατηρεί εθνική δικτυακή πύλη για τα φάρμακα, η οποία διασυνδέεται με την ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα που δημιουργείται σύμφωνα με το άρθρο 104 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. Μέσω των εθνικών δικτυακών πυλών για τα φάρμακα, τα κράτη μέλη δημοσιοποιούν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α) δημόσιες εκθέσεις αξιολόγησης, συνοδευόμενες από περίληψη·

β) περιλήψεις χαρακτηριστικών των προϊόντων και φύλλα οδηγιών χρήσης·

βα) το αποτέλεσμα της ERA, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που υποβάλλονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 22 παράγραφος 7α και με το άρθρο 29 παράγραφος 4α· **[Τροπολογία 224]**

γ) περιλήψεις των σχεδίων διαχείρισης κινδύνου για φάρμακα που καλύπτονται από εθνική άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το κεφάλαιο ΙΙΙ·

δ) πληροφορίες σχετικά με τους διάφορους τρόπους αναφοράς εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων σε αρμόδιες αρχές των κρατών μελών από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και από ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρονικών τυποποιημένων εντύπων που αναφέρονται στο άρθρο 102 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

δα) κατά περίπτωση, πληροφορίες σχετικά με τα αντιμικροβιακά, σύμφωνα με το άρθρο 17 παράγραφος 2 και το άρθρο 29 παράγραφος 4α· **[Τροπολογία 225]**

δβ) κατά περίπτωση, την κάρτα ευαισθητοποίησης με πληροφορίες σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή και την κατάλληλη χρήση και διάθεση των αντιμικροβιακών· **[Τροπολογία 226]**

δγ) εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας· **[Τροπολογία 227]**

δδ) πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση έλλειψης φαρμάκων, όπως αναφέρεται στο άρθρο 121 παράγραφος 1 στοιχείο β) του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. **[Τροπολογία 228]**

2. Οι περιλήψεις που αναφέρονται στην παράγραφο 2 στοιχείο γ) περιλαμβάνουν, κατά περίπτωση, περιγραφή των πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Άρθρο 103

Δημοσίευση της αξιολόγησης

Ο Οργανισμός δημοσιοποιεί τα τελικά συμπεράσματα της αξιολόγησης, τις συστάσεις, τις γνώμες και τις αποφάσεις που αναφέρονται στα άρθρα 107 έως 116 μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα.

Άρθρο 104

Δημόσιες ανακοινώσεις

1. Μόλις ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αποφασίσει να προβεί σε δημόσια αναγγελία πληροφοριών για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης όσον αφορά τη χρήση ενός φαρμάκου, και σε κάθε περίπτωση ταυτοχρόνως ή πριν από την πραγματοποίηση της εν λόγω δημόσιας αναγγελίας, καλείται να ενημερώσει τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, τον Οργανισμό και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει ότι οι πληροφορίες προς το κοινό παρουσιάζονται με αντικειμενικό τρόπο και δεν είναι παραπλανητικές.

3. Τα κράτη μέλη, ο Οργανισμός και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αλληλοενημερώνονται το αργότερο είκοσι τέσσερις ώρες πριν από τη δημόσια αναγγελία πληροφοριών για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης, εκτός αν απαιτούνται επείγουσες δημόσιες αναγγελίες για την προστασία της δημόσιας υγείας.

4. Όσον αφορά τις δραστικές ουσίες οι οποίες περιέχονται σε φάρμακα εγκεκριμένα σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη, ο Οργανισμός είναι υπεύθυνος για τον συντονισμό των αναγγελιών ασφάλειας μεταξύ των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών και παρέχει τα χρονοδιαγράμματα για τη δημοσιοποίηση των πληροφοριών.

5. Υπό τον συντονισμό του Οργανισμού, τα κράτη μέλη καταβάλλουν κάθε εύλογη προσπάθεια για να συμφωνήσουν σε ένα κοινό μήνυμα για την ασφάλεια του εκάστοτε φαρμάκου και τα χρονοδιαγράμματα της δημοσίευσής του. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατόπιν αιτήματος του Οργανισμού, παρέχει συμβουλές σχετικά με τις εν λόγω αναγγελίες ασφάλειας.

6. Όταν ο Οργανισμός ή οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών δημοσιοποιούν τις πληροφορίες που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3, απαλείφονται οποιαδήποτε δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα ή εμπιστευτικά δεδομένα εμπορικής φύσης, εκτός αν η δημοσιοποίησή τους είναι αναγκαία για την προστασία της δημόσιας υγείας.

Τμήμα 3

Καταχώριση και αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Άρθρο 105

Καταχώριση και αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας

1. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας καταχωρίζουν κάθε εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται στην Ένωση ή σε τρίτες χώρες και η οποία υποπίπτει στην αντίληψή τους, είτε αναφέρεται αυθόρμητα από ασθενείς ή από επαγγελματίες του τομέα της υγείας είτε εντοπίζεται στο πλαίσιο μετεγκριτικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που αφορούν μη προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος.

Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας εξασφαλίζουν ότι οι εν λόγω αναφορές είναι προσβάσιμες σε ένα και μοναδικό σημείο εντός της Ένωσης.

Κατά παρέκκλιση από το πρώτο εδάφιο, οι εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών καταχωρίζονται και αναφέρονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

2. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας δεν επιτρέπεται να αρνούνται να λάβουν υπόψη αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που παραλαμβάνονται ηλεκτρονικά ή με κάθε άλλο κατάλληλο μέσο από ασθενείς***, φροντιστές ή άλλα σχετικά πρόσωπα, όπως μέλη της οικογένειας,*** ή επαγγελματίες του τομέα της υγείας. **[Τροπολογία 229]**

3. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων και στο δίκτυο επεξεργασίας δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 101 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] (βάση δεδομένων Eudravigilance) πληροφορίες σχετικά με όλες τις σοβαρές εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται στην Ένωση και σε τρίτες χώρες, εντός 15 ημερών από την ημέρα κατά την οποία ο οικείος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας λαμβάνει γνώση του συμβάντος.

Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων Eudravigilance πληροφορίες σχετικά με όλες τις μη σοβαρές εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται στην Ένωση, εντός 90 ημερών από την ημέρα κατά την οποία ο οικείος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας λαμβάνει γνώση του συμβάντος.

Όσον αφορά τα φάρμακα που περιέχουν τις δραστικές ουσίες οι οποίες αναφέρονται στον κατάλογο της βιβλιογραφίας που παρακολουθείται από τον Οργανισμό σύμφωνα με το άρθρο 105 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας δεν υποχρεούνται να αναφέρουν στη βάση δεδομένων Eudravigilance τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφονται στην παρατιθέμενη βιβλιογραφία, αλλά παρακολουθούν κάθε άλλη ιατρική βιβλιογραφία και αναφέρουν οποιεσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται σε αυτήν.

4. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας θεσπίζουν διαδικασίες με σκοπό τη συλλογή επακριβών και επαληθεύσιμων στοιχείων για την επιστημονική αξιολόγηση των αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Συλλέγουν επίσης συμπληρωματικές πληροφορίες παρακολούθησης σχετικά με αυτές τις αναφορές και υποβάλλουν τις επικαιροποιημένες εκδοχές στη βάση δεδομένων Eudravigilance.

5. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας συνεργάζονται με τον Οργανισμό και τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών για να εντοπιστούν οι διπλές καταχωρίσεις αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

6. Το παρόν άρθρο εφαρμόζεται, κατ' αναλογία, στις επιχειρήσεις που προμηθεύουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 1 ή 2.

Άρθρο 106

Καταχώριση και αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κράτη μέλη

1. Κάθε κράτος μέλος καταχωρίζει όλες τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται στην επικράτειά του και οι οποίες του αναφέρονται από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και από ασθενείς. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με όλα τα εγκεκριμένα φάρμακα και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το άρθρο 3 ~~παράγραφοι~~ ***παράγραφος*** 1 ή 2. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για την ενεργό συμμετοχή των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, στην παρακολούθηση της εξέλιξης οποιωνδήποτε αναφορών λαμβάνουν προκειμένου να τηρούνται οι διατάξεις του άρθρου 97 παράγραφος 1 στοιχεία γ) και ε)***, και επιδιώκουν να ενημερώνουν απευθείας τα ενδιαφερόμενα μέρη που ανέφεραν εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων σχετικά με αποφάσεις που ελήφθησαν για να διασφαλιστεί η ασφάλεια των φαρμάκων αυτών***. **[Τροπολογία 230]**

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι αναφορές των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών να είναι δυνατόν να υποβάλλονται μέσω των εθνικών δικτυακών πυλών για τα φάρμακα ή με άλλους τρόπους.

2. Για τις αναφορές που υποβάλλονται από κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, τα κράτη μέλη στην επικράτεια των οποίων εκδηλώθηκε η εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια έχουν τη δυνατότητα να εμπλέξουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στην παρακολούθηση της εξέλιξης των αναφορών.

3. Τα κράτη μέλη συνεργάζονται με τον Οργανισμό και τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας για να εντοπιστούν οι διπλές καταχωρίσεις αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

4. Τα κράτη μέλη, εντός 15 ημερών από την παραλαβή των αναφορών σοβαρών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται στην παράγραφο 1, υποβάλλουν τις εν λόγω αναφορές ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων Eudravigilance.

Τα κράτη μέλη, εντός 90 ημερών από την παραλαβή των αναφορών που περιγράφονται στην παράγραφο 1, υποβάλλουν ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων Eudravigilance τις αναφορές μη σοβαρών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας έχουν τη δυνατότητα πρόσβασης στις αναφορές που αναφέρονται στην παρούσα παράγραφο μέσω της βάσης δεδομένων Eudravigilance.

5. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που τους γνωστοποιούνται και που οφείλονται σε λάθος***, μεταξύ άλλων σε λάθος*** συνδεόμενο με χρήση***, χορήγηση και διάθεση*** φαρμάκου ***από επαγγελματίες***, καθίστανται διαθέσιμες στη βάση δεδομένων Eudravigilance και σε κάθε αρχή, φορέα, οργάνωση ή ίδρυμα με αρμοδιότητα για την ασφάλεια των ασθενών εντός του συγκεκριμένου κράτους μέλους. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν επίσης ότι οι αρμόδιες για τα φάρμακα αρχές των κρατών μελών ενημερώνονται για οποιεσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν γνωστοποιηθεί σε οποιαδήποτε άλλη αρμόδια αρχή εντός του συγκεκριμένου κράτους μέλους. Οι εν λόγω αναφορές θα επισημαίνονται δεόντως στα έντυπα που αναφέρονται στο άρθρο 102 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. **[Τροπολογία 231]**

5α. Οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν από λανθασμένη χορήγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων Eudravigilance και περιλαμβάνονται στις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια. Κατά περίπτωση, τα κράτη μέλη λαμβάνουν διορθωτικά μέτρα για την επίτευξη υψηλών προτύπων ασφάλειας των φαρμάκων σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης, κατόπιν διαβούλευσης με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και άλλα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη. **[Τροπολογία 232]**

6. Εκτός κι αν δικαιολογείται για λόγους που απορρέουν από τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, τα κράτη μέλη δεν θα επιβάλλουν στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας οποιεσδήποτε επιπρόσθετες υποχρεώσεις για την αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τμήμα 4

Περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια

Άρθρο 107

Περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια

1. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν στον Οργανισμό περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια οι οποίες περιέχουν τα εξής:

α) περιλήψεις δεδομένων για τη σχέση οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων όλων των μελετών με εκτίμηση του ενδεχόμενου αντίκτυπού τους στην άδεια κυκλοφορίας·

β) επιστημονική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου·

γ) όλα τα δεδομένα που αφορούν τον όγκο των πωλήσεων του φαρμάκου και οποιαδήποτε δεδομένα έχει στη διάθεσή του ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τον όγκο της συνταγογράφησης, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του πληθυσμού που εκτέθηκε στο φάρμακο.

Στα δεδομένα που παρέχονται σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο στοιχείο γ) γίνεται διάκριση μεταξύ των πωλήσεων και των όγκων που παράγονται εντός της Ένωσης και εκείνων που παράγονται εκτός της Ένωσης.

2. Η αξιολόγηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο β) βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων από κλινικές δοκιμές σε μη εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις και πληθυσμούς.

Οι περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται ηλεκτρονικά.

3. Ο Οργανισμός καθιστά διαθέσιμες τις εκθέσεις της παραγράφου 1 στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, στα μέλη της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση και στην ομάδα συντονισμού μέσω του αποθετηρίου που αναφέρεται στο άρθρο 103 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

3α. Ο Οργανισμός ή οι εθνικές αρμόδιες αρχές δημοσιοποιούν τις εκθέσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στοιχεία α) και β). **[Τροπολογία 233]**

4. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας για τα φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 9 ή 13 και οι δικαιούχοι καταχωρίσεων για φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 126 ή στο άρθρο 134 παράγραφος 1 υποχρεούνται να υποβάλλουν στην αρμόδια αρχή περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων μόνο στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) όταν αυτή η υποχρέωση έχει οριστεί ως όρος στην άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 44 ή 45· ή

β) όταν το ζητεί αρμόδια αρχή λόγω ύπαρξης ανησυχιών σχετικά με τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, ή επειδή δεν υπάρχουν περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια σχετικά με δραστική ουσία μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Οι εκθέσεις αξιολόγησης των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο κοινοποιούνται από την αρμόδια αρχή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η οποία εξετάζει αν απαιτείται ενιαία έκθεση αξιολόγησης για όλες τις άδειες κυκλοφορίας φαρμάκων που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία και ενημερώνει σχετικά την ομάδα συντονισμού ή την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, προκειμένου να εφαρμοστούν οι διαδικασίες του άρθρου 108 παράγραφος 4 και του άρθρου 110.

Άρθρο 108

Συχνότητα των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια

1. Η συχνότητα υποβολής περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας.

Οι ημερομηνίες υποβολής σύμφωνα με τη συγκεκριμένη συχνότητα υπολογίζονται από την ημερομηνία χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας.

2. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί πριν από τις 21 Ιουλίου 2012 και για τις οποίες η συχνότητα και οι ημερομηνίες υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια δεν ορίζονται ως όρος για την άδεια κυκλοφορίας υποβάλλουν τις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο έως ότου άλλη συχνότητα ή άλλες ημερομηνίες υποβολής των εκθέσεων καθοριστούν στην άδεια κυκλοφορίας ή σύμφωνα με τις παραγράφους 4, 5 και 6.

Οι περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές αμέσως μόλις ζητηθούν:

α) όταν το φάρμακο δεν έχει ακόμη τεθεί σε κυκλοφορία στην αγορά, τουλάχιστον κάθε 6 μήνες μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας και έως τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά·

β) όταν το φάρμακο έχει τεθεί σε κυκλοφορία στην αγορά, τουλάχιστον κάθε 6 μήνες κατά τα 2 πρώτα έτη μετά την αρχική θέση σε κυκλοφορία στην αγορά, μία φορά ετησίως για τα επόμενα 2 έτη και, στη συνέχεια, ανά τριετία.

3. Οι διατάξεις της παραγράφου 2 ισχύουν επίσης για τα φάρμακα των οποίων η κυκλοφορία έχει εγκριθεί μόνο σε ένα κράτος μέλος και για τα οποία δεν ισχύει η παράγραφος 4.

4. Όταν προϊόντα που υπάγονται σε διαφορετικές άδειες κυκλοφορίας περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών, η συχνότητα και οι ημερομηνίες υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που απορρέουν από την εφαρμογή των παραγράφων 1 και 2 δύνανται να τροποποιηθούν και να εναρμονιστούν ώστε να επιτραπεί ενιαία αξιολόγηση στο πλαίσιο της διαδικασίας καταμερισμού εργασιών για την περιοδική επικαιροποιημένη έκθεση για την ασφάλεια και να τεθεί ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης από την οποία θα υπολογίζονται οι ημερομηνίες υποβολής.

Η εναρμονισμένη συχνότητα για την υποβολή των εκθέσεων και η ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης μπορεί να καθορίζονται, ύστερα από διαβουλεύσεις με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, από έναν από τους ακόλουθους φορείς:

α) την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, όταν τουλάχιστον μία από τις άδειες κυκλοφορίας για τα φάρμακα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία του άρθρου 3 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]·

β) την ομάδα συντονισμού, σε άλλες περιπτώσεις από εκείνες που αναφέρονται στο στοιχείο α).

Η βάσει του πρώτου και του δευτέρου εδαφίου εναρμονισμένη συχνότητα για την υποβολή των εκθέσεων δημοσιοποιείται από τον Οργανισμό. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν τη σχετική αίτηση τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας.

5. Για τους σκοπούς της παραγράφου 4, η ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης για φάρμακα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών είναι μία από τις εξής:

α) η ημερομηνία χορήγησης της πρώτης άδειας κυκλοφορίας, στην Ένωση, φαρμάκου το οποίο περιέχει την εν λόγω δραστική ουσία ή τον εν λόγω συνδυασμό δραστικών ουσιών·

β) αν η ημερομηνία που αναφέρεται στο στοιχείο α) δεν μπορεί να εξακριβωθεί, η παλαιότερη από τις γνωστές ημερομηνίες των αδειών κυκλοφορίας για φάρμακα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία ή τον εν λόγω συνδυασμό δραστικών ουσιών.

6. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας επιτρέπεται να υποβάλλουν αιτήματα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση ή στην ομάδα συντονισμού, κατά περίπτωση, για να καθοριστούν οι ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης ή για να αλλαχθεί η συχνότητα υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια για έναν από τους ακόλουθους λόγους:

α) για λόγους δημόσιας υγείας·

β) για την αποφυγή επανάληψης της αξιολόγησης·

γ) για την επίτευξη διεθνούς εναρμόνισης.

Τα εν λόγω αιτήματα υποβάλλονται γραπτώς και αιτιολογούνται δεόντως. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση ή η ομάδα συντονισμού, κατόπιν διαβουλεύσεων με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εγκρίνει ή απορρίπτει τα εν λόγω αιτήματα. Οποιαδήποτε αλλαγή των ημερομηνιών ή της συχνότητας υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια δημοσιοποιείται από τον Οργανισμό. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν την ανάλογη αίτηση τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας.

7. Ο Οργανισμός δημοσιοποιεί κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης και τη συχνότητα υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα.

Τυχόν αλλαγές στις ημερομηνίες υποβολής και στη συχνότητα των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που καθορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας ως αποτέλεσμα της εφαρμογής των παραγράφων 4, 5 και 6 αρχίζουν να ισχύουν τέσσερις μήνες μετά την ημερομηνία της δημοσιοποίησης που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο.

Άρθρο 109

Αξιολόγηση των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια

Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αξιολογούν τις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια με σκοπό να διαπιστωθεί αν υπάρχουν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή αν υπάρχουν αλλαγές ως προς τη σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμάκων.

Άρθρο 110

Ενιαία αξιολόγηση των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια

1. Μια ενιαία αξιολόγηση των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια πραγματοποιείται για τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη και, στις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 108 παράγραφοι 4, 5 και 6, για όλα τα φάρμακα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών και για τα οποία έχουν καθοριστεί ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης και συχνότητα υποβολής περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια.

Η ενιαία αξιολόγηση πραγματοποιείται από έναν από τους ακόλουθους φορείς:

α) ένα κράτος μέλος που έχει οριστεί από την ομάδα συντονισμού όταν καμία από τις οικείες άδειες κυκλοφορίας δεν έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 3 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]·

β) έναν εισηγητή που έχει οριστεί από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου όταν τουλάχιστον μία από τις οικείες άδειες κυκλοφορίας έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 3 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

Κατά την επιλογή του κράτους μέλους σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο στοιχείο α), η ομάδα συντονισμού λαμβάνει υπόψη αν κάποιο κράτος μέλος ενεργεί ως κράτος μέλος αναφοράς, σύμφωνα με το κεφάλαιο III τμήματα 3 και 4.

2. Το κράτος μέλος ή ο εισηγητής, κατά περίπτωση, καταρτίζει έκθεση αξιολόγησης εντός 60 ημερών από την παραλαβή της περιοδικής επικαιροποιημένης έκθεσης για την ασφάλεια και την αποστέλλει στον Οργανισμό και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Ο Οργανισμός αποστέλλει την έκθεση στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δύνανται να υποβάλουν παρατηρήσεις στον Οργανισμό και στον εισηγητή ή στο κράτος μέλος.

3. Εν συνεχεία της παραλαβής των αναφερόμενων στην παράγραφο 2 παρατηρήσεων, ο εισηγητής ή το κράτος μέλος επικαιροποιούν εντός 15 ημερών την έκθεση αξιολόγησης έχοντας λάβει υπόψη οποιεσδήποτε παρατηρήσεις υποβλήθηκαν και τη διαβιβάζουν στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εγκρίνει την έκθεση αξιολόγησης στην επόμενη συνεδρίασή της, με ή χωρίς περαιτέρω τροποποιήσεις, και εκδίδει σύσταση. Η σύσταση αναφέρει τυχόν αποκλίνουσες απόψεις και τις αιτιολογήσεις τους. Ο Οργανισμός προσθέτει την εγκεκριμένη έκθεση αξιολόγησης και τη σύσταση στο αποθετήριο που ιδρύεται σύμφωνα με το άρθρο 103 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] και τις διαβιβάζει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Άρθρο 111

Ανάληψη κανονιστικής δράσης σχετικά με τις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια

Μετά την αξιολόγηση των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που αναφέρονται στο άρθρο 107, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών εξετάζουν αν είναι αναγκαία οποιαδήποτε δράση σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμάκου και διατηρούν, τροποποιούν, αναστέλλουν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας, κατά περίπτωση.

Άρθρο 112

Διαδικασία κανονιστικής δράσης σχετικά με τις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια

1. Σε περίπτωση μίας και μόνης αξιολόγησης των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια, σύμφωνα με το άρθρο 110 παράγραφος 1, που εισηγείται την ανάληψη δράσης για περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας, η οποία δεν περιλαμβάνει καμία κεντρική άδεια κυκλοφορίας, η ομάδα συντονισμού, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει την έκθεση αξιολόγησης και καταλήγει σε θέση σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση των οικείων αδειών κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή της συμφωνηθείσας γνώμης.

2. Αν τα αντιπροσωπευόμενα στην ομάδα συντονισμού κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία με συναίνεση σχετικά με τη δράση που πρέπει να αναληφθεί, ο πρόεδρος καταγράφει τη συμφωνία και τη διαβιβάζει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στα κράτη μέλη. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να διατηρήσουν, τροποποιήσουν, αναστείλουν ή ανακαλέσουν τις οικείες άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή που καθορίστηκε με τη συμφωνία.

Σε περίπτωση τροποποίησης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών κατάλληλη αίτηση τροποποίησης, η οποία περιλαμβάνει επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και επικαιροποιημένο φύλλο οδηγιών χρήσης, εντός του καθορισθέντος χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή.

Αν δεν μπορεί να επιτευχθεί συμφωνία με συναίνεση, η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών στην ομάδα συντονισμού διαβιβάζεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εφαρμόζει τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 42.

Σε περίπτωση που η συμφωνία στην οποία κατέληξαν τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στην ομάδα συντονισμού ή η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η ομάδα συντονισμού επισυνάπτει στη συμφωνία ή στη θέση της πλειοψηφίας λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

3. Σε περίπτωση μιας και μόνης αξιολόγησης των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια, σύμφωνα με το άρθρο 110 παράγραφος 1, που εισηγείται την ανάληψη δράσης για περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας, η οποία περιλαμβάνει τουλάχιστον μία κεντρική άδεια κυκλοφορίας, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει την έκθεση και εκδίδει γνώμη σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση των οικείων αδειών κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή της συμφωνηθείσας γνώμης.

4. Σε περίπτωση που η γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση που αναφέρεται στην παράγραφο 3 δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση επισυνάπτει στη γνώμη της λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

5. Με βάση τη γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση που αναφέρεται στην παράγραφο 3, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προβαίνει στα ακόλουθα, με εκτελεστικές πράξεις:

α) εκδίδει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί από τα κράτη μέλη και τις οποίες αφορά η διαδικασία αυτού του τμήματος· και

β) όταν η γνώμη υποστηρίζει ότι είναι αναγκαία η λήψη κανονιστικής δράσης όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας, εκδίδει απόφαση για την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση των κεντρικών αδειών κυκλοφορίας τις οποίες αφορά η διαδικασία αυτού του τμήματος.

6. Το άρθρο 42 εφαρμόζεται στην έκδοση της απόφασης που αναφέρεται στην παράγραφο 5 στοιχείο α) και στην εφαρμογή της από τα κράτη μέλη.

7. Το άρθρο 13 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] εφαρμόζεται στην απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 5 στοιχείο β). Στις περιπτώσεις που η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκδίδει την προαναφερόμενη απόφαση, μπορεί επίσης να εκδώσει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σύμφωνα με το άρθρο 55 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

Τμήμα 5

Ανίχνευση σήματος

Άρθρο 113

Παρακολούθηση και ανίχνευση σημάτων

1. Όσον αφορά φάρμακα που έχουν εγκριθεί σύμφωνα με το κεφάλαιο III, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών σε συνεργασία με τον Οργανισμό λαμβάνουν τα ακόλουθα μέτρα:

α) παρακολουθούν το αποτέλεσμα των μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου που περιλαμβάνονται στα σχέδια διαχείρισης κινδύνου και των όρων που αναφέρονται στα άρθρα 44 και 45, καθώς και τυχόν υποχρεώσεις που επιβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 87·

β) αξιολογούν τις επικαιροποιήσεις του συστήματος διαχείρισης κινδύνου·

γ) παρακολουθούν τα στοιχεία της βάσης δεδομένων Eudravigilance για να διαπιστώσουν κατά πόσον υπάρχουν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι και αν οι κίνδυνοι αυτοί έχουν αντίκτυπο στη σχέση οφέλους/κινδύνου.

2. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου πραγματοποιεί την αρχική ανάλυση και την ιεράρχηση των σημάτων για νέους ή μεταβαλλόμενους κινδύνους ή για μεταβολές στη σχέση οφέλους/κινδύνου. Όταν κρίνει ότι μπορεί να είναι αναγκαία η λήψη περαιτέρω μέτρων, η αξιολόγηση των σημάτων αυτών και η συμφωνία επί τυχόν επακόλουθων μέτρων όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας πραγματοποιείται σε χρονική κλίμακα ανάλογη της έκτασης και της σοβαρότητας του ζητήματος.

3. Ο Οργανισμός και οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας αλληλοενημερώνονται σε περίπτωση που ανιχνευθούν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή μεταβολές στη σχέση οφέλους/κινδύνου.

4. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ενημερώνουν τον Οργανισμό και τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σε περίπτωση που ανιχνευθούν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή μεταβολές στη σχέση οφέλους/κινδύνου.

Τμήμα 6

Επείγουσα διαδικασία της Ένωσης

Άρθρο 114

Κίνηση επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης

1. Ένα κράτος μέλος ή η Επιτροπή, αναλόγως, βάσει ανησυχιών που ανακύπτουν μετά την αξιολόγηση δεδομένων από δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, κινεί τη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν τμήμα («επείγουσα διαδικασία της Ένωσης»), ενημερώνοντας τα άλλα κράτη μέλη, τον Οργανισμό και την Επιτροπή, όταν:

α) εξετάζει το ενδεχόμενο αναστολής ή ανάκλησης άδειας κυκλοφορίας·

β) εξετάζει το ενδεχόμενο απαγόρευσης της προμήθειας ενός φαρμάκου·

γ) εξετάζει το ενδεχόμενο άρνησης της ανανέωσης μιας άδειας κυκλοφορίας· ή

δ) ενημερώνεται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ότι, λόγω ύπαρξης ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διέκοψε τη διάθεση ενός φαρμάκου στην αγορά ή έλαβε μέτρα για να ανακληθεί η άδεια κυκλοφορίας ή προτίθεται να προβεί σε παρόμοια ενέργεια ή δεν υπέβαλε αίτηση για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας.

2. Ένα κράτος μέλος ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, βάσει ανησυχιών που ανακύπτουν μετά την αξιολόγηση δεδομένων από δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, ενημερώνει τα άλλα κράτη μέλη, τον Οργανισμό και την Επιτροπή όταν θεωρεί ότι επιβάλλεται νέα αντένδειξη, μείωση της συνιστώμενης δόσης ή περιορισμός των θεραπευτικών ενδείξεων ενός φαρμάκου. Η ενημέρωση εκθέτει σε γενικές γραμμές τα εξεταζόμενα μέτρα και τη σχετική αιτιολόγηση.

Οποιοδήποτε κράτος μέλος ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, όταν κρίνεται αναγκαία η ανάληψη επείγουσας δράσης σε οποιαδήποτε από τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο, κινεί την επείγουσα διαδικασία της Ένωσης.

Όταν δεν κινείται η επείγουσα διαδικασία της Ένωσης για φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με το κεφάλαιο III τμήματα 3 και 4, το θέμα τίθεται υπόψη της ομάδας συντονισμού.

Στις περιπτώσεις που αφορούν το συμφέρον της Ένωσης εφαρμόζεται το άρθρο 95.

3. Όταν κινείται η επείγουσα διαδικασία της Ένωσης, ο Οργανισμός εξακριβώνει αν η ανησυχία για την ασφάλεια αφορά φάρμακα άλλα από εκείνο που καλύπτει η πληροφορία ή αν πρόκειται για κοινή ανησυχία για την ασφάλεια όλων των φαρμάκων που ανήκουν στην ίδια σειρά φαρμάκων ή στην ίδια θεραπευτική κατηγορία.

Σε περίπτωση που το σχετικό φάρμακο διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη, ο Οργανισμός ενημερώνει χωρίς χρονοτριβή τον φορέα που κίνησε την επείγουσα διαδικασία της Ένωσης σχετικά με το αποτέλεσμα της εξακρίβωσης, και εφαρμόζονται οι οριζόμενες στα άρθρα 115 και 116 διαδικασίες. Σε αντίθετη περίπτωση, η ανησυχία για την ασφάλεια αντιμετωπίζεται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος. Ο Οργανισμός ή το κράτος μέλος, αναλόγως, δημοσιοποιεί στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας την πληροφορία ότι έχει κινηθεί η επείγουσα διαδικασία της Ένωσης.

4. Με την επιφύλαξη των παραγράφων 1 και 2 και των άρθρων 115 και 116, ένα κράτος μέλος δύναται, σε περιπτώσεις όπου απαιτείται επείγουσα δράση για την προστασία της δημόσιας υγείας, να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας και να απαγορεύσει τη χρήση του φαρμάκου στην επικράτειά του μέχρι να ληφθεί τελική απόφαση στο πλαίσιο της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης. Ενημερώνει δε την Επιτροπή, τον Οργανισμό και τα άλλα κράτη μέλη το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

5. Σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας που προβλέπεται στα άρθρα 115 και 116, η Επιτροπή δύναται να ζητήσει από κράτος μέλος στο οποίο το φάρμακο διαθέτει άδεια κυκλοφορίας να λάβει αμέσως προσωρινά μέτρα.

Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας, όπως καθορίζεται σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2, αφορά φάρμακα που καλύπτονται από κεντρικές άδειες κυκλοφορίας, η Επιτροπή δύναται, σε οποιοδήποτε στάδιο της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης, να λαμβάνει αμέσως προσωρινά μέτρα σχετικά με τις εν λόγω άδειες κυκλοφορίας.

6. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στο παρόν άρθρο μπορεί να αφορούν μεμονωμένα φάρμακα ή σειρά φαρμάκων ή μια θεραπευτική κατηγορία.

Αν ο Οργανισμός διαπιστώνει ότι η ανησυχία για την ασφάλεια αφορά περισσότερα φάρμακα από εκείνα που καλύπτονται από τις πληροφορίες ή ότι η ανησυχία για την ασφάλεια είναι κοινή για όλα τα φάρμακα που ανήκουν στην ίδια σειρά ή θεραπευτική κατηγορία, επεκτείνει ανάλογα το αντικείμενο της διαδικασίας.

Όταν το αντικείμενο της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης αφορά σειρά φαρμάκων ή θεραπευτική κατηγορία, τα φάρμακα που καλύπτονται από την κεντρική άδεια κυκλοφορίας και ανήκουν στην εν λόγω σειρά ή κατηγορία περιλαμβάνονται και αυτά στη διαδικασία.

7. Παράλληλα με την παροχή των πληροφοριών που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 2, το κράτος μέλος καθιστά διαθέσιμα στον Οργανισμό όλα τα σχετικά επιστημονικά στοιχεία που έχει στη διάθεσή του και τυχόν αξιολόγηση από το κράτος μέλος.

Άρθρο 115

Επιστημονική αξιολόγηση της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης

1. Αφού παραλάβει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 114 παράγραφοι 1 και 2, ο Οργανισμός αναγγέλλει δημοσίως την έναρξη της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης φαρμάκων. Τα κράτη μέλη δύνανται παράλληλα να ανακοινώσουν δημοσίως την έναρξη της διαδικασίας στις εθνικές δικτυακές πύλες για τα φάρμακα.

Η αναγγελία καθορίζει το θέμα που υπεβλήθη στον Οργανισμό σύμφωνα με το άρθρο 114, τα φάρμακα και, κατά περίπτωση, τις οικείες δραστικές ουσίες. Περιέχει στοιχεία σχετικά με το δικαίωμα των κατόχων αδειών κυκλοφορίας, των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και του κοινού να υποβάλουν στον Οργανισμό πληροφορίες για τη διαδικασία και αναφέρει τον τρόπο υποβολής αυτών των πληροφοριών.

2. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου αξιολογεί το προς εξέταση από τον Οργανισμό θέμα σύμφωνα με το άρθρο 114. Ο εισηγητής, όπως αναφέρεται στο άρθρο 152 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] συνεργάζεται στενά με τον εισηγητή που ορίζει η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση και με το κράτος μέλος αναφοράς για τα προς εξέταση φάρμακα.

Για τους σκοπούς της αξιολόγησης που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας δύνανται να υποβάλουν παρατηρήσεις γραπτώς.

Εάν το επιτρέπει ο επείγων χαρακτήρας του ζητήματος, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης κινδύνου δύναται να διεξάγει δημόσιες ακροάσεις εφόσον το κρίνει σκόπιμο και δικαιολογείται δεόντως, ιδίως όσον αφορά την έκταση και τη σοβαρότητα του θέματος ασφαλείας. Οι ακροάσεις διεξάγονται σύμφωνα με λεπτομερείς όρους που καθορίζει ο Οργανισμός και αναγγέλλονται μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα. Η αναγγελία προσδιορίζει τους λεπτομερείς όρους συμμετοχής.

Ο Οργανισμός, κατόπιν διαβουλεύσεων με τα ενδιαφερόμενα μέρη, καταρτίζει διαδικαστικούς κανόνες που διέπουν τη διοργάνωση και τη διεξαγωγή δημόσιων ακροάσεων, σύμφωνα με το άρθρο 163 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

Όταν ένας κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ή άλλο πρόσωπο που επιθυμεί να υποβάλει πληροφορίες έχει εμπιστευτικά δεδομένα σχετικά με το θέμα της διαδικασίας, δύναται να ζητήσει άδεια να υποβάλει τα εν λόγω δεδομένα στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου σε κλειστή ακρόαση.

3. Εντός 60 ημερών από την υποβολή των πληροφοριών, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συντάσσει σύσταση, στην οποία δηλώνονται οι λόγοι στους οποίους αυτή βασίζεται, λαμβάνοντας δεόντως υπόψη τη θεραπευτική δράση του φαρμάκου. Στη σύσταση αναφέρονται τυχόν αποκλίνουσες απόψεις και οι αιτιολογήσεις επί των οποίων βασίζονται. Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης και κατόπιν πρότασης του προέδρου της, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου δύναται να συμφωνήσει επί βραχύτερης προθεσμίας. Η σύσταση περιλαμβάνει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπεράσματα ή συνδυασμό αυτών:

α) δεν απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση ή δράση στο επίπεδο της Ένωσης·

β) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να διενεργήσει περαιτέρω αξιολόγηση των δεδομένων και να παρακολουθεί την εξέλιξη των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης·

γ) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να αναλάβει ως χορηγός τη διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης ασφαλείας και να εκπονήσει αξιολόγηση παρακολούθησης της εξέλιξης των αποτελεσμάτων της μελέτης·

δ) τα κράτη μέλη ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να εφαρμόσουν/-ει μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου·

ε) η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να ανασταλεί, να ανακληθεί ή να μην ανανεωθεί·

στ) η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να τροποποιηθεί.

4. Για τους σκοπούς της παραγράφου 3 στοιχείο δ), η σύσταση καθορίζει τα συνιστώμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και τους τυχόν όρους ή περιορισμούς στους οποίους πρέπει να υπόκειται η άδεια κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος εφαρμογής.

5. Για τους σκοπούς της παραγράφου 3 στοιχείο στ), όταν συνιστώνται η αλλαγή ή η προσθήκη πληροφοριών στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στη συσκευασία ή στο φύλλο οδηγιών χρήσης, η σύσταση προτείνει τη διατύπωση των εν λόγω αλλαγμένων ή προστιθέμενων πληροφοριών και αναφέρει πού πρέπει να τοποθετείται η διατύπωση αυτή στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στη συσκευασία ή στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Άρθρο 116

Συνέχεια στη σύσταση που διατυπώνεται στο πλαίσιο της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης

1. Όταν το πεδίο εφαρμογής της επείγουσας διαδικασίας της Ένωσης, όπως καθορίζεται σύμφωνα με το άρθρο 114 παράγραφος 6, δεν περιλαμβάνει καμία κεντρική άδεια κυκλοφορίας, η ομάδα συντονισμού, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της σύστασης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει τη σύσταση και καταλήγει σε θέση σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή, την ανάκληση ή την άρνηση ανανέωσης της οικείας άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή της συμφωνηθείσας θέσης. Σε περίπτωση που απαιτείται επειγόντως η έγκριση της θέσης, η ομάδα συντονισμού δύναται, κατόπιν πρότασης του προέδρου της, να συμφωνήσει επί βραχύτερης προθεσμίας.

2. Αν τα αντιπροσωπευόμενα στους κόλπους της ομάδας συντονισμού κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία με συναίνεση σχετικά με τη δράση που πρέπει να αναληφθεί, ο πρόεδρος καταγράφει τη συμφωνία και τη διαβιβάζει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στα κράτη μέλη. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να διατηρήσουν, τροποποιήσουν, αναστείλουν, ανακαλέσουν ή αρνηθούν να ανανεώσουν την οικεία άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή που καθορίστηκε με τη συμφωνία.

Αν συμφωνηθεί τροποποίηση, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών κατάλληλη αίτηση τροποποίησης, η οποία περιλαμβάνει επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και επικαιροποιημένο φύλλο οδηγιών χρήσης, εντός του καθορισθέντος χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή.

Αν δεν μπορεί να επιτευχθεί συμφωνία με συναίνεση, η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών στους κόλπους της ομάδας συντονισμού διαβιβάζεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εφαρμόζει τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 42.

Σε περίπτωση που η συμφωνία στην οποία κατέληξαν τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στην ομάδα συντονισμού ή η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών στην ομάδα συντονισμού δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η ομάδα συντονισμού επισυνάπτει στη συμφωνία ή στη θέση της πλειοψηφίας λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

3. Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας, όπως καθορίζεται σύμφωνα με το άρθρο 114 παράγραφος 6, περιλαμβάνει τουλάχιστον μία κεντρική άδεια κυκλοφορίας, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της σύστασης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει τη σύσταση και εκδίδει γνώμη σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή, την ανάκληση ή την άρνηση ανανέωσης των οικείων αδειών κυκλοφορίας. Όταν απαιτείται επείγουσα έκδοση της γνώμης, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση μπορεί, βάσει πρότασης του προέδρου της, να συμφωνήσει για συντομότερη προθεσμία.

Σε περίπτωση που η γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση επισυνάπτει στη γνώμη της λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

4. Με βάση τη γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση που αναφέρεται στην παράγραφο 3, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προβαίνει στα ακόλουθα, με εκτελεστικές πράξεις:

α) εγκρίνει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται από τα κράτη μέλη και τις οποίες αφορά η επείγουσα διαδικασία της Ένωσης·

β) όταν η γνώμη υποστηρίζει ότι είναι αναγκαία η λήψη κανονιστικής δράσης όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας, εκδίδει απόφαση για την τροποποίηση, την αναστολή, την ανάκληση ή την άρνηση ανανέωσης των κεντρικών αδειών κυκλοφορίας τις οποίες αφορά η διαδικασία αυτού του τμήματος.

5. Το άρθρο 42 εφαρμόζεται στην έκδοση της απόφασης που αναφέρεται στην παράγραφο 4 στοιχείο α) και στην εφαρμογή της από τα κράτη μέλη.

6. Το άρθρο 13 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] εφαρμόζεται στην απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 4 στοιχείο β). Στις περιπτώσεις που η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκδίδει την προαναφερόμενη απόφαση, μπορεί επίσης να εκδώσει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σύμφωνα με το άρθρο 55 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

Τμήμα 7

Επίβλεψη των μετεγκριτικών μελετών ασφάλειας

Άρθρο 117

Μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας

1. Το παρόν τμήμα εφαρμόζεται σε μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας τις οποίες ξεκινά, διαχειρίζεται ή χρηματοδοτεί ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, οικειοθελώς ή ως αποτέλεσμα υποχρεώσεων που επιβλήθηκαν σύμφωνα με τα άρθρα 44 ή 87, και οι οποίες περιλαμβάνουν τη συλλογή δεδομένων ασφάλειας από ασθενείς ή επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

2. Το παρόν τμήμα ισχύει με την επιφύλαξη απαιτήσεων των κρατών μελών και απαιτήσεων της Ένωσης για την προστασία της υγείας και των δικαιωμάτων όσων συμμετέχουν σε μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας.

3. Οι μελέτες δεν διενεργούνται όταν η ίδια η διενέργειά τους προωθεί τη χρήση ενός φαρμάκου.

4. Οι αμοιβές των επαγγελματιών του τομέα της υγείας για τη συμμετοχή τους σε μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας περιορίζονται στην αποζημίωση του χρόνου που απαιτήθηκε και των εξόδων που πραγματοποιήθηκαν.

5. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δύναται να απαιτήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει το πρωτόκολλο και τις εκθέσεις προόδου στις αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών στα οποία διεξάγεται η μελέτη.

6. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζει την τελική έκθεση της μελέτης στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία διεξήχθη η μελέτη εντός δώδεκα μηνών από το πέρας της συλλογής δεδομένων.

7. Κατά τη διενέργεια της μελέτης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρακολουθεί τα δεδομένα που προκύπτουν και αξιολογεί τις συνέπειές τους για τη σχέση οφέλους/κινδύνου του οικείου φαρμάκου.

Οποιεσδήποτε νέες πληροφορίες ενδέχεται να επηρεάσουν την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία έχει εγκριθεί το φάρμακο σύμφωνα με το άρθρο 90.

Η υποχρέωση που τίθεται διά του δευτέρου εδαφίου δεν επηρεάζει την ενημέρωση σχετικά με τα αποτελέσματα των μελετών που ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υποχρεωμένος να παρέχει μέσω των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 107.

8. Τα άρθρα 118 έως 121 εφαρμόζονται αποκλειστικά στις αναφερόμενες στην παράγραφο 1 μελέτες οι οποίες διεξάγονται σύμφωνα με απαίτηση που επιβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 44 ή 87.

Άρθρο 118

Συμφωνία πρωτοκόλλου για μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας

1. Πριν από τη διεξαγωγή μελέτης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει σχέδιο πρωτοκόλλου στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εκτός αν οι μελέτες πραγματοποιούνται σε ένα μόνο κράτος μέλος το οποίο ζητά τη μελέτη σύμφωνα με το άρθρο 87. Για τέτοιες μελέτες, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καλείται να υποβάλει σχέδιο πρωτοκόλλου στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο διεξάγεται η μελέτη.

2. Εντός 60 ημερών από την υποβολή του σχεδίου πρωτοκόλλου που αναφέρεται στην παράγραφο 1, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση, συντάσσουν:

α) επιστολή αποδοχής του σχεδίου πρωτοκόλλου·

β) επιστολή ένστασης, η οποία βασίζεται σε λεπτομερή αιτιολόγηση, στις ακόλουθες περιπτώσεις:

   i) αν θεωρεί ότι η διενέργεια της μελέτης προωθεί τη χρήση ενός φαρμάκου·

   ii) αν θεωρεί ότι ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτυγχάνει τους στόχους της μελέτης· ή

γ) επιστολή με την οποία γνωστοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ότι η μελέτη είναι κλινική δοκιμή που εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

3. Η μελέτη δύναται να ξεκινήσει μόνο με την έκδοση γραπτής αποδοχής της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους ή της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση.

Όταν έχει εκδοθεί επιστολή αποδοχής του σχεδίου πρωτοκόλλου, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 2 στοιχείο α), ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζει το πρωτόκολλο στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία θα διεξαχθεί η μελέτη και δύναται εν συνεχεία να αρχίσει τη μελέτη σύμφωνα με το αποδεκτό πρωτόκολλο.

Άρθρο 119

Επικαιροποίηση πρωτοκόλλου για μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας

Μετά την έναρξη της μελέτης, τυχόν ουσιαστικές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου υποβάλλονται, πριν από την εφαρμογή τους, στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης — Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση, αξιολογεί τις τροποποιήσεις και ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την αποδοχή ή τις ενστάσεις της. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει, όπου είναι σκόπιμο, τα κράτη μέλη στα οποία διεξάγεται η μελέτη.

Άρθρο 120

Τελική έκθεση μελέτης σχετικά με μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας

1. Όταν ολοκληρωθεί η μελέτη, η τελική έκθεση μελέτης υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εντός 12 μηνών από το πέρας της συλλογής δεδομένων, εκτός αν έχει χορηγηθεί γραπτώς απαλλαγή από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εκτιμά κατά πόσον τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν αντίκτυπο επί της άδειας κυκλοφορίας και, αν κρίνεται αναγκαίο, υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αίτηση για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

3. Μαζί με την τελική έκθεση μελέτης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει ηλεκτρονικώς περίληψη των αποτελεσμάτων της μελέτης στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου.

Άρθρο 121

Συστάσεις μετά την υποβολή τελικής έκθεσης μελέτης σχετικά με μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας

1. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης και ύστερα από διαβουλεύσεις με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου δύναται να υποβάλει συστάσεις σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας, αναφέροντας τους λόγους στους οποίους βασίζονται. Οι συστάσεις αναφέρουν τυχόν αποκλίνουσες απόψεις καθώς και τις αιτιολογήσεις τους.

2. Όταν πραγματοποιούνται συστάσεις για την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση εθνικής άδειας κυκλοφορίας, τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στους κόλπους της ομάδας συντονισμού συμφωνούν σε θέση επί του θέματος, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 και περιλαμβάνουν χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνηθείσας θέσης.

Αν τα αντιπροσωπευόμενα στην ομάδα συντονισμού κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία με συναίνεση σχετικά με τη δράση που πρέπει να αναληφθεί, ο πρόεδρος καταγράφει τη συμφωνία και τη διαβιβάζει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στα κράτη μέλη. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να τροποποιήσουν, αναστείλουν ή ανακαλέσουν την οικεία άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή που καθορίστηκε με τη συμφωνία.

Αν συμφωνηθεί τροποποίηση, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους κατάλληλη αίτηση τροποποίησης, η οποία περιλαμβάνει επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και επικαιροποιημένο φύλλο οδηγιών χρήσης, εντός του καθορισθέντος χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή.

Η συμφωνία δημοσιοποιείται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα που δημιουργείται σύμφωνα με το άρθρο 104 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

3. Αν δεν μπορεί να επιτευχθεί συμφωνία με συναίνεση, η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών στους κόλπους της ομάδας συντονισμού διαβιβάζεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εφαρμόζει τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 42.

4. Σε περίπτωση που η συμφωνία στην οποία κατέληξαν τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στους κόλπους της ομάδας συντονισμού ή η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η ομάδα συντονισμού επισυνάπτει στη συμφωνία ή στη θέση της πλειοψηφίας λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

Τμήμα 8

Εφαρμογή, καθοδήγηση και υποβολή εκθέσεων

Άρθρο 122

Εφαρμογή μέτρων σχετικών με τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης

1. Προκειμένου να εναρμονίσει τη διενέργεια των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης που προβλέπει η παρούσα οδηγία, η Επιτροπή θεσπίζει εκτελεστικά μέτρα στους κατωτέρω τομείς, για τους οποίους προβλέπονται δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης σύμφωνα με τις διατάξεις του παραρτήματος Ι και των άρθρων 96, 99, 100, 105 έως 107, 113, 118 και 120, ορίζοντας:

α) το περιεχόμενο και τους κανόνες τήρησης του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας·

β) τις ελάχιστες απαιτήσεις του συστήματος ποιότητας για τη διενέργεια δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας·

γ) κανόνες σχετικά με τη χρήση διεθνώς συμφωνημένης ορολογίας, μορφοτύπων και προτύπων για τη διενέργεια των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης·

δ) ελάχιστες απαιτήσεις για την παρακολούθηση των δεδομένων στη βάση δεδομένων Eudravigilance, ώστε να καθορίζεται κατά πόσον υπάρχουν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι·

ε) τον μορφότυπο και το περιεχόμενο της ηλεκτρονικής διαβίβασης αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από κράτη μέλη και κατόχους αδειών κυκλοφορίας·

στ) τον μορφότυπο και το περιεχόμενο των ηλεκτρονικών περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια και των σχεδίων διαχείρισης του κινδύνου·

ζ) τον μορφότυπο των πρωτοκόλλων, των περιλήψεων και των τελικών εκθέσεων των μετεγκριτικών εκθέσεων ασφάλειας.

2. Τα μέτρα αυτά λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης. Τα μέτρα αυτά εγκρίνονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία του άρθρου 214 παράγραφος 2.

Άρθρο 123

Κατευθυντήριες γραμμές για τη διευκόλυνση της άσκησης των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και άλλα ενδιαφερόμενα μέρη, ***συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναφέρονται στο άρθρο 162 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004],*** καταρτίζει: **[Τροπολογία 234]**

α) κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις ορθές πρακτικές στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης τόσο για τις αρμόδιες αρχές όσο και για κατόχους άδειας κυκλοφορίας·

αα) κατευθυντήριες γραμμές για τις εθνικές αρμόδιες αρχές σχετικά με την αποτελεσματική συμπερίληψη των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας στη συλλογή δεδομένων και την κοινοποίηση των κινδύνων των φαρμάκων, στο πλαίσιο των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης· **[Τροπολογία 235]**

β) επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με μετεγκριτικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα.

Άρθρο 124

Υποβολή εκθέσεων σχετικά με τα καθήκοντα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Οργανισμός δημοσιοποιεί έκθεση σχετικά με την άσκηση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης από τα κράτη μέλη και τον Οργανισμό κάθε τρία έτη. Η πρώτη έκθεση δημοσιοποιείται έως [τρία έτη από την ημερομηνία εφαρμογής του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]].

Κεφάλαιο Χ

Ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** και παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης **[Τροπολογία 236]**

Τμήμα 1

Ειδικές διατάξεις για τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα***

Άρθρο 125

Καταχώριση ή αδειοδότηση ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** **[Τροπολογία 237]**

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** που παρασκευάζονται και τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά της Ένωσης να έχουν καταχωριστεί σύμφωνα με τα άρθρα 126 και 127 ή να έχουν αδειοδοτηθεί σύμφωνα με το άρθρο 133 παράγραφος 1, εκτός εάν τα εν λόγω ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** καλύπτονται από καταχώριση ή άδεια που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία έως και τις 31 Δεκεμβρίου 1993. Σε περίπτωση καταχώρισης, εφαρμόζονται το κεφάλαιο III τμήματα 3 και 4 και το άρθρο 38 παράγραφοι 1, 2 και 3. **[Τροπολογία 238]**

2. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης που αναφέρεται στο άρθρο 126 για τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα***. **[Τροπολογία 239]**

Άρθρο 126

Απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** **[Τροπολογία 240]**

1. Στην απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης μπορούν να υπάγονται τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** που ανταποκρίνονται σε όλους τους ακόλουθους όρους: **[Τροπολογία 241]**

α) χορήγηση από το στόμα ή εξωτερική χρήση·

β) απουσία ειδικής θεραπευτικής ένδειξης στην επισήμανση ή σε οποιαδήποτε πληροφόρηση σχετικά με το ~~φάρμακο~~ ***ομοιοπαθητικό σκεύασμα***· **[Τροπολογία 242]**

γ) ο βαθμός αραίωσης εξασφαλίζει το αβλαβές του ~~φαρμάκου~~ ***ομοιοπαθητικού σκευάσματος***. **[Τροπολογία 243]**

Για τους σκοπούς του στοιχείου γ), το ~~παρασκεύασμα~~ ***σκεύασμα*** πρέπει να περιέχει λιγότερο από ένα μέρος ανά 10 000 του μητρικού βάμματος και λιγότερο από το 1/100 της μικρότερης δόσης που χρησιμοποιείται στην αλλοπαθητική, για δραστικές ουσίες των οποίων η παρουσία σε αλλοπαθητικό ~~φάρμακο~~ ***σκεύασμα*** συνεπάγεται την υποχρέωση προσκόμισης ιατρικής συνταγής. **[Τροπολογία 244]**

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για την τροποποίηση του πρώτου εδαφίου στοιχείο γ), με σκοπό την προσαρμογή του στην επιστημονική πρόοδο.

Κατά την καταχώριση, τα κράτη μέλη καθορίζουν το καθεστώς συνταγογράφησης όσον αφορά τον τρόπο παροχής του ομοιοπαθητικού ~~φαρμάκου~~ ***σκευάσματος***. **[Τροπολογία 245]**

2. Τα κριτήρια και οι κανόνες της διαδικασίας που προβλέπονται στο άρθρο 1 παράγραφος 10 στοιχείο γ), στο άρθρο 30, στο κεφάλαιο III τμήμα 6 και στα άρθρα 191, 195 και 204 εφαρμόζονται κατ' αναλογία και στην απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης των ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων***, εκτός από την απόδειξη θεραπευτικού αποτελέσματος. **[Τροπολογία 246]**

Άρθρο 127

Απαιτήσεις υποβολής αίτησης για απλουστευμένη καταχώριση

Η αίτηση απλουστευμένης καταχώρισης μπορεί να καλύπτει μια σειρά ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** που λαμβάνονται από την ίδια ή τις ίδιες ομοιοπαθητικές πηγές. Στην αίτηση αυτή επισυνάπτονται τα ακόλουθα στοιχεία, με σκοπό να αποδεικνύεται, ιδιαίτερα, η φαρμακευτική ποιότητα και η ομοιογένεια των παρτίδων παρασκευής των οικείων ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων***: **[Τροπολογία 247]**

α) η επιστημονική ονομασία ή οποιαδήποτε άλλη ονομασία περιέχεται σε μια φαρμακοποιία της ή των ομοιοπαθητικών πηγών, με ένδειξη των διαφόρων οδών χορήγησης, των φαρμακοτεχνικών μορφών και των βαθμών αραίωσης προς καταχώριση·

β) φάκελος που περιγράφει τη λήψη και τον έλεγχο της ή των αρχικών ομοιοπαθητικών πηγών και αιτιολογεί την ομοιοπαθητική τους χρήση με βάση τη δέουσα βιβλιογραφία·

γ) φάκελος παρασκευής και ελέγχου για κάθε φαρμακοτεχνική μορφή και περιγραφή των μεθόδων αραίωσης και ενδυνάμωσης·

δ) η άδεια παρασκευής των συγκεκριμένων ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων***· **[Τροπολογία 248]**

ε) τα ~~αντίγραφο~~ ***αντίγραφα*** των καταχωρίσεων ή αδειών που έχουν ενδεχομένως ληφθεί για τα ίδια ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** σε άλλα κράτη μέλη· **[Τροπολογία 249]**

στ) μία ή περισσότερες μακέτες της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας των προς καταχώριση ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων***· **[Τροπολογία 250]**

ζ) τα στοιχεία σταθερότητας του ομοιοπαθητικού ~~φαρμάκου~~ ***σκευάσματος***. **[Τροπολογία 251]**

Άρθρο 128

Εφαρμογή αποκεντρωμένων διαδικασιών και διαδικασιών αμοιβαίας αναγνώρισης στα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** **[Τροπολογία 252]**

1. Το άρθρο 38 παράγραφοι 4 και 6 και τα άρθρα 39 έως 42 και 95 δεν εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** που αναφέρονται στο άρθρο 126. **[Τροπολογία 253]**

2. Το κεφάλαιο III τμήματα 3 έως 5 δεν εφαρμόζεται στα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** που αναφέρονται στο άρθρο 133 παράγραφος 2. **[Τροπολογία 254]**

Άρθρο 129

Επισήμανση ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** **[Τροπολογία 255]**

Με εξαίρεση εκείνα που αναφέρονται στο άρθρο 126 παράγραφος 1, τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** επισημαίνονται βάσει του κεφαλαίου VI και αναγνωρίζονται με τη μνεία του ομοιοπαθητικού χαρακτήρα τους στην ετικέτα, με ευδιάκριτους και ευανάγνωστους χαρακτήρες. **[Τροπολογία 256]**

Άρθρο 130

Ειδικές απαιτήσεις για την επισήμανση ορισμένων ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** **[Τροπολογία 257]**

1. Η ετικέτα και, ενδεχομένως, το εσώκλειστο σημείωμα των ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** που αναφέρονται στο άρθρο 126 παράγραφος 1, εκτός από την εμφανέστατη ένδειξη «ομοιοπαθητικό ~~φάρμακο~~ ***σκεύασμα***», φέρουν τις ακόλουθες ενδείξεις και καμία άλλη ένδειξη: **[Τροπολογία 258]**

α) την επιστημονική ονομασία της ή των πηγών, συνοδευόμενη από τον βαθμό αραίωσης, με τα σύμβολα της χρησιμοποιούμενης φαρμακοποιίας σύμφωνα με το άρθρο 4 σημείο 62·

β) το ονοματεπώνυμο και τη διεύθυνση του δικαιούχου της καταχώρισης και, ενδεχομένως, του παρασκευαστή·

γ) τον τρόπο χορήγησης και, εφόσον απαιτείται, την οδό χορήγησης·

δ) τη φαρμακοτεχνική μορφή·

ε) την ημερομηνία λήξεως, με τρόπο σαφή (μήνας, έτος)·

στ) το περιεχόμενο του υποδείγματος πώλησης·

ζ) τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου, αν υπάρχουν·

η) ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο αυτό·

θ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·

ι) τον αριθμό καταχώρισης·

ια) τη φράση «ομοιοπαθητικό ~~φάρμακο~~ ***σκεύασμα*** χωρίς εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις»· **[Τροπολογία 259]**

ιβ) προειδοποίηση με την οποία υποδεικνύεται στον χρήστη να επισκεφθεί ιατρό εάν τα συμπτώματα επιμένουν.

Όσον αφορά το πρώτο εδάφιο στοιχείο α), αν το ομοιοπαθητικό ~~φάρμακο~~ ***σκεύασμα*** αποτελείται από πολλές πηγές, η επιστημονική ονομασία των πηγών στην ετικέτα μπορεί να συμπληρώνεται από επινοημένη ονομασία. **[Τροπολογία 260]**

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν τη χρήση ορισμένων τρόπων επισήμανσης που να επιτρέπουν την ένδειξη:

α) της τιμής του ομοιοπαθητικού ~~φαρμάκου~~ ***σκευάσματος***· **[Τροπολογία 261]**

β) των όρων απόδοσης των δαπανών εκ μέρους των φορέων κοινωνικής ασφάλισης.

Άρθρο 131

Διαφήμιση ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** **[Τροπολογία 262]**

1. Το κεφάλαιο XIII εφαρμόζεται στα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα***. **[Τροπολογία 263]**

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, το άρθρο 176 παράγραφος 1 δεν εφαρμόζεται στα ~~φάρμακα~~ ***ομοιοπαθητικά σκευάσματα*** που αναφέρονται στο άρθρο 126 παράγραφος 1. **[Τροπολογία 264]**

Ωστόσο, για τη διαφήμιση των εν λόγω ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων***, μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνο τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 130 παράγραφος 1. **[Τροπολογία 265]**

Άρθρο 132

Ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** **[Τροπολογία 266]**

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμοιβαίως όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ποιότητας και του αβλαβούς των ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων*** που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην αγορά στην Ένωση, ιδίως δε εκείνες που αναφέρονται στα άρθρα 202 και 203. **[Τροπολογία 267]**

Άρθρο 133

Άλλες απαιτήσεις για τα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** **[Τροπολογία 268]**

1. Η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα*** εκτός εκείνων που αναφέρονται στο άρθρο 126 παράγραφος 1 πραγματοποιείται σύμφωνα με τα άρθρα 6 και 9 έως 14 και η επισήμανσή τους πραγματοποιείται σύμφωνα με το κεφάλαιο VI. **[Τροπολογία 269]**

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να θεσπίσει ή να διατηρεί στην επικράτειά του ειδικούς κανόνες για τις μη κλινικές δοκιμές και τις κλινικές μελέτες των ομοιοπαθητικών ~~φαρμάκων~~ ***σκευασμάτων***, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο άρθρο 126 παράγραφος 1, σύμφωνα με τις αρχές και τις ιδιαιτερότητες της ομοιοπαθητικής που ασκείται στο εν λόγω κράτος μέλος. **[Τροπολογία 270]**

Στην περίπτωση αυτή, το κράτος μέλος κοινοποιεί στην Επιτροπή τους ισχύοντες ειδικούς κανόνες.

3. Οι διατάξεις του κεφαλαίου IX εφαρμόζονται και στα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα***, πλην αυτών του άρθρου 126 παράγραφος 1. Το κεφάλαιο XI, το κεφάλαιο XII τμήμα 1 και το κεφάλαιο XIV εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά ~~φάρμακα~~ ***σκευάσματα***. **[Τροπολογία 271]**

Τμήμα 2

Ειδικές διατάξεις που ισχύουν για τα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης

Άρθρο 134

Απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης παραδοσιακών φαρμάκων φυτικής προέλευσης

1. Τα φάρμακα φυτικής προέλευσης που πληρούν όλες τις ακόλουθες προϋποθέσεις μπορούν να υπόκεινται σε απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης («καταχώριση παραδοσιακής χρήσης»):

α) έχουν θεραπευτικές ενδείξεις που αρμόζουν αποκλειστικά στα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης τα οποία, λόγω της συνθέσεως και του σκοπού τους, έχουν μελετηθεί και προορίζονται για να χρησιμοποιούνται χωρίς ιατρική παρακολούθηση για διαγνωστικούς σκοπούς, συνταγογραφήσεις ή παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής·

β) προορίζονται αποκλειστικά για χορήγηση σύμφωνα με καθορισμένη συγκέντρωση και ποσολογία·

γ) είναι παρασκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα, εξωτερικά ή με εισπνοή·

δ) έχει ολοκληρωθεί η περίοδος παραδοσιακής χρήσης που ορίζεται στο άρθρο 136 παράγραφος 1 στοιχείο γ)·

ε) τα στοιχεία για την παραδοσιακή χρήση του φαρμάκου φυτικής προέλευσης που αναφέρεται στο άρθρο 136 παράγραφος 1 στοιχείο γ) είναι επαρκή.

Τα στοιχεία για τη χρήση φαρμάκου που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο ε) θεωρούνται επαρκή όταν το φάρμακο φυτικής προέλευσης αποδεικνύεται ότι δεν είναι επιβλαβές υπό τις καθορισμένες συνθήκες χρήσης, οι δε φαρμακολογικές ιδιότητες ή η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου φυτικής προέλευσης τεκμαίρονται από τη μακροχρόνια χρήση και πείρα.

2. Παρά το άρθρο 4 παράγραφος 1 σημείο 64, η παρουσία στο φάρμακο φυτικής προέλευσης βιταμινών ή ανόργανων αλάτων για την ασφάλεια των οποίων υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία δεν εμποδίζει το φάρμακο φυτικής προέλευσης να είναι επιλέξιμο για καταχώριση σύμφωνα με την παράγραφο 1, εφόσον η δράση των βιταμινών ή ανόργανων αλάτων είναι συμπληρωματική προς εκείνη των δραστικών φυτικών ουσιών όσον αφορά την ή τις αιτούμενες καθορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις.

3. Ωστόσο, οι διατάξεις του παρόντος τμήματος δεν ισχύουν όταν οι αρμόδιες αρχές κρίνουν ότι το φάρμακο φυτικής προέλευσης που πληροί τους όρους που ορίζονται στην παράγραφο 1 («παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης») πληροί τα κριτήρια για τη χορήγηση εθνικής άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 5 ή για απλουστευμένη καταχώριση σύμφωνα με το άρθρο 126.

Άρθρο 135

Υποβολή φακέλου για παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης

1. Ο αιτών και ο κάτοχος καταχώρισης παραδοσιακής χρήσης πρέπει να είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση.

2. Για να γίνει καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αίτηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

Άρθρο 136

Απαιτήσεις υποβολής αίτησης για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης

1. Η αίτηση καταχώρισης παραδοσιακής χρήσης συνοδεύεται από:

α) τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα:

i) εκείνα που αναφέρονται στα σημεία 1), 2), 3), 5) έως 9), 16) και 17) του παραρτήματος Ι·

ii) τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών δοκιμών που αναφέρονται στο παράρτημα Ι·

iii) την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, χωρίς τα κλινικά στοιχεία που ορίζονται στο παράρτημα V·

iv) στην περίπτωση συνδυασμών, όπως αναφέρεται στο άρθρο 4 παράγραφος 1 σημείο 64) ή στο άρθρο 134 παράγραφος 2, τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 134 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο ε) σχετικά με τον ίδιο τον συνδυασμό· εάν οι επιμέρους δραστικές ουσίες δεν είναι επαρκώς γνωστές, τα δεδομένα αφορούν επίσης τις επιμέρους δραστικές ουσίες·

β) τυχόν εθνική άδεια κυκλοφορίας ή καταχώριση που έχει χορηγηθεί στον αιτούντα σε άλλο κράτος μέλος ή τρίτη χώρα προκειμένου να κυκλοφορήσει το φάρμακο φυτικής προέλευσης στην αγορά, καθώς και αναλυτικά στοιχεία τυχόν απόφασης για απόρριψη αίτησης χορήγησης εθνικής άδειας κυκλοφορίας ή καταχώρισης, είτε στην Ένωση είτε σε τρίτη χώρα, και η αιτιολογία της απόφασης αυτής·

γ) αποδείξεις από βιβλιογραφία ή εμπειρογνώμονα ότι το συγκεκριμένο φάρμακο φυτικής προέλευσης ή αντίστοιχο φάρμακο έχει συμπληρώσει τριακονταετή τουλάχιστον περίοδο φαρμακευτικής χρήσης πριν από την ημερομηνία της αίτησης, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 15 ετών μέσα στην Ένωση·

δ) βιβλιογραφική επισκόπηση των στοιχείων ασφάλειας μαζί με έκθεση εμπειρογνώμονα και, εφόσον απαιτείται από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους, κατόπιν πρόσθετου αιτήματος, τα αναγκαία στοιχεία που απαιτούνται για την εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου φυτικής προέλευσης.

Για τους σκοπούς του πρώτου εδαφίου στοιχείο γ), κατόπιν αιτήματος του κράτους μέλους στο οποίο έχει υποβληθεί η αίτηση για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, η ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης εκπονεί γνώμη σχετικά με την καταλληλότητα των αποδείξεων μακροχρόνιας χρήσης που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο γ) του φαρμάκου φυτικής προέλευσης ή του αντιστοίχου φαρμάκου φυτικής προέλευσης. Το κράτος μέλος υποβάλλει σχετική τεκμηρίωση προς στήριξη της παραπομπής.

Για τους σκοπούς του πρώτου εδαφίου στοιχείο δ), εάν οι επιμέρους δραστικές ουσίες δεν είναι επαρκώς γνωστές, τα δεδομένα που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο α) σημείο iv) αφορούν επίσης τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

Το παράρτημα II ισχύει κατ' αναλογία για τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο α).

2. Η απαίτηση να αποδεικνύεται η τριακονταετής τουλάχιστον περίοδος φαρμακευτικής χρήσης, που ορίζεται στην παράγραφο 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο γ), μπορεί να πληρούται ακόμη και στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η εμπορία του φαρμάκου φυτικής προέλευσης δεν στηριζόταν σε ειδική άδεια κυκλοφορίας. Μπορεί ομοίως να πληρούται όταν τα συστατικά του φαρμάκου φυτικής προέλευσης μειώθηκαν αριθμητικά ή ποσοτικά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

3. Όταν το φάρμακο φυτικής προέλευσης έχει χρησιμοποιηθεί στην Ένωση για λιγότερο από 15 έτη αλλά είναι κατά τα άλλα επιλέξιμο για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης σύμφωνα με την παράγραφο 1, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο υποβλήθηκε η αίτηση καταχώρισης παραδοσιακής χρήσης παραπέμπει την αίτηση για το παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης στην ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης και υποβάλλει τα σχετικά έγγραφα τεκμηρίωσης της εν λόγω παραπομπής.

Η ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης εξετάζει αν πληρούνται τα κριτήρια, εκτός της μεταβατικής περιόδου, για την καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, όπως αναφέρονται στο άρθρο 134. Εάν η ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης κρίνει ότι αυτό είναι δυνατόν, καταρτίζει ενωσιακή φυτική μονογραφία, όπως αναφέρεται στο άρθρο 141 παράγραφος 3, η οποία λαμβάνεται υπόψη από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους όταν λαμβάνει την τελική της απόφαση σχετικά με την αίτηση για την καταχώριση παραδοσιακής χρήσης.

Άρθρο 137

Αίτηση αμοιβαίας αναγνώρισης για παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης

1. Το κεφάλαιο III τμήματα 3 έως 5 εφαρμόζεται κατ' αναλογία στις καταχωρίσεις παραδοσιακής χρήσης που χορηγούνται σύμφωνα με το άρθρο 134, υπό την προϋπόθεση ότι:

α) έχει καταρτιστεί ενωσιακή φυτική μονογραφία σύμφωνα με το άρθρο 141 παράγραφος 3· ή

β) το παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης συνίσταται από φυτικές ουσίες, παρασκευάσματα φυτικής προέλευσης ή συνδυασμούς τους που περιέχονται στον κατάλογο του άρθρου 139.

2. Όσον αφορά τα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης που δεν καλύπτονται από την παράγραφο 1, η αρμόδια αρχή κάθε κράτους μέλους, κατά την αξιολόγηση αίτησης για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, λαμβάνει δεόντως υπόψη τις καταχωρίσεις που έχουν γίνει από την αρμόδια αρχή άλλου κράτους σύμφωνα με το παρόν τμήμα.

Άρθρο 138

Απόρριψη καταχώρισης παραδοσιακών φαρμάκων φυτικής προέλευσης

1. Η καταχώριση παραδοσιακής χρήσης απορρίπτεται εάν η αίτηση δεν είναι σύμφωνη με τα άρθρα 134, 135 ή 136 ή εάν συντρέχει ένας τουλάχιστον από τους ακόλουθους λόγους:

α) η ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση δεν είναι η δηλούμενη·

β) οι θεραπευτικές ενδείξεις δεν πληρούν τους όρους που ορίζονται στο άρθρο 134·

γ) το παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης θα μπορούσε να είναι επιβλαβές υπό κανονικές συνθήκες χρήσης·

δ) τα στοιχεία για την παραδοσιακή χρήση είναι ανεπαρκή, ιδίως εάν η φαρμακολογική δράση ή αποτελεσματικότητα δεν τεκμαίρονται από τη μακροχρόνια χρήση και πείρα·

ε) η φαρμακευτική ποιότητα δεν αποδεικνύεται ικανοποιητικά.

2. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών κοινοποιούν στον αιτούντα, στην Επιτροπή και σε κάθε αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που το ζητά, τυχόν απόφασή τους με την οποία απορρίπτουν την καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, καθώς και την αιτιολόγηση για την απόρριψή της.

Άρθρο 139

Κατάλογος φυτικών ουσιών, φυτικών παρασκευασμάτων και συνδυασμών τους

1. Η Επιτροπή εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για την κατάρτιση καταλόγου φυτικών ουσιών, παρασκευασμάτων και συνδυασμών τους για χρήση σε παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης, λαμβάνοντας υπόψη το σχέδιο καταλόγου που καταρτίστηκε από την ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2. Ο κατάλογος αναγράφει, για κάθε φυτική ουσία, τη θεραπευτική ένδειξη, την καθορισμένη περιεκτικότητα και την ποσολογία, την οδό χορήγησης και κάθε άλλη πληροφορία που είναι απαραίτητη για την ασφαλή χρήση της φυτικής ουσίας ως παραδοσιακού φαρμάκου φυτικής προέλευσης.

2. Εάν μια αίτηση για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης αφορά φυτική ουσία, παρασκεύασμα ή συνδυασμό τους που περιλαμβάνεται στον κατάλογο που αναφέρεται στην παράγραφο 1, δεν απαιτούνται τα στοιχεία που προβλέπονται στο άρθρο 136 παράγραφος 1 στοιχεία β), γ) και δ) και δεν εφαρμόζεται το άρθρο 138 παράγραφος 1 στοιχεία γ) και δ).

3. Εάν φυτική ουσία, παρασκεύασμα ή συνδυασμός τους παύσει να περιλαμβάνεται στον κατάλογο που αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι καταχωρίσεις δυνάμει της παραγράφου 2 φαρμάκων φυτικής προέλευσης που περιέχουν αυτή την ουσία ανακαλούνται, εκτός εάν τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 136 παράγραφος 1 υποβληθούν εντός τριών μηνών.

Άρθρο 140

Άλλες απαιτήσεις για τα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης

1. Το άρθρο 1 παράγραφος 5 στοιχεία α) και β) και το άρθρο 1 παράγραφος 10 στοιχείο γ), τα άρθρα 6 έως 8, 29, 30, 44, 46, 90 και 155, το άρθρο 188 παράγραφοι 1 και 11, τα άρθρα 191, 195, 196, 198, 199 παράγραφος 2, 202, 203 και 204 και τα κεφάλαια IX και XI της παρούσας οδηγίας, καθώς και η οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής ([51]), εφαρμόζονται κατ' αναλογία στις καταχωρίσεις παραδοσιακής χρήσης που χορηγούνται βάσει του παρόντος τμήματος.

2. Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα άρθρα 63 έως 66 και 70 έως 79 και στο παράρτημα IV, κάθε επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης ενός παραδοσιακού φαρμάκου φυτικής προέλευσης πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση σύμφωνα με την οποία:

α) το προϊόν είναι παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης προς χρήση για καθορισμένη θεραπευτική ένδειξη ή ενδείξεις, με βάση αποκλειστικά τη μακροχρόνια χρήση· και

([51]) Οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής, της 8ης Οκτωβρίου 2003, περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο και για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο (ΕΕ L 262 της 14.10.2003, σ. 22).

β) ο χρήστης θα πρέπει να συμβουλευθεί ιατρό ή άλλον διπλωματούχο επαγγελματία στον τομέα της υγείας εάν τα συμπτώματα επιμένουν κατά τη διάρκεια της χρήσης του παραδοσιακού φαρμάκου φυτικής προέλευσης, ή εάν διαπιστωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες ~~που δεν αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.~~· ***και*** **[Τροπολογία 272]**

βα) ο χρήστης συμβουλεύεται γιατρό ή εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας για πληροφορίες σχετικά με πιθανές αντενδείξεις ή φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. **[Τροπολογία 273]**

Ένα κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει να αναφέρεται στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης και η φύση της συγκεκριμένης παράδοσης.

3. Επιπλέον των απαιτήσεων του κεφαλαίου XIII, οι διαφημίσεις παραδοσιακού φαρμάκου φυτικής προέλευσης το οποίο καταχωρίζεται δυνάμει του παρόντος τμήματος περιέχουν την ακόλουθη δήλωση: Παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης προς χρήση για καθορισμένη θεραπευτική ένδειξη ή ενδείξεις, με βάση αποκλειστικά τη μακροχρόνια χρήση. ***Για περισσότερες πληροφορίες, συμβουλευτείτε έναν επαγγελματία υγείας.*** **[Τροπολογία 274]**

Άρθρο 141

Ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης

1. Συγκροτείται ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, όπως αναφέρεται στο άρθρο 142 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. Η εν λόγω ομάδα εργασίας υπάγεται στον Οργανισμό και έχει τις ακόλουθες αρμοδιότητες:

α) όσον αφορά τις καταχωρίσεις παραδοσιακής χρήσης:

i) να εκτελεί τα καθήκοντα που απορρέουν από το άρθρο 136 παράγραφοι 1 και 3·

ii) να εκτελεί τα καθήκοντα που απορρέουν από το άρθρο 137·

iii) να καταρτίζει σχέδιο καταλόγου φυτικών ουσιών, παρασκευασμάτων και συνδυασμών τους, όπως αναφέρεται στο άρθρο 139 παράγραφος 1·

iv) να καταρτίζει ενωσιακές μονογραφίες για παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 3·

β) όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας φαρμάκων φυτικής προέλευσης, να καταρτίζει ενωσιακές φυτικές μονογραφίες, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 3·

γ) όσον αφορά παραπομπές στον Οργανισμό δυνάμει του κεφαλαίου III τμήμα 5 ή του άρθρου 95, σχετικά με παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης, όπως αναφέρεται στο άρθρο 134, να εκτελεί τα καθήκοντα που ορίζονται στο άρθρο 41·

δ) όταν ένα θέμα που αφορά φάρμακα, εκτός από τα φάρμακα παραδοσιακής χρήσης, άλλα φάρμακα που περιέχουν φυτικές ουσίες παραπέμπεται στον Οργανισμό δυνάμει του κεφαλαίου III τμήμα 5 ή του άρθρου 95, για να γνωμοδοτήσει σχετικά με τη φυτική ουσία, κατά περίπτωση.

Ο κατάλληλος συντονισμός με την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση εξασφαλίζεται με διαδικασία που θεσπίζει ο εκτελεστικός διευθυντής του Οργανισμού σύμφωνα με το άρθρο 145 παράγραφος 10 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004].

2. Κάθε κράτος μέλος διορίζει ένα τακτικό μέλος και ένα αναπληρωματικό μέλος της ομάδας εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, με τριετή θητεία, η οποία μπορεί να ανανεωθεί.

Τα αναπληρωματικά μέλη εκπροσωπούν και ψηφίζουν για λογαριασμό των τακτικών μελών κατά την απουσία τους. Τα τακτικά και τα αναπληρωματικά μέλη επιλέγονται για τον ρόλο και την πείρα τους όσον αφορά την αξιολόγηση φαρμάκων φυτικής προέλευσης και αντιπροσωπεύουν τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών.

Τα μέλη της ομάδας εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης μπορούν να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες σε ειδικούς επιστημονικούς ή τεχνικούς τομείς.

3. Η ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης εκπονεί ενωσιακές φυτικές μονογραφίες, όσον αφορά την αίτηση που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 13, καθώς και μονογραφίες επί των παραδοσιακών φαρμάκων φυτικής προέλευσης.

Όταν έχουν εκπονηθεί ενωσιακές φυτικές μονογραφίες, αυτές λαμβάνονται υπόψη από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών κατά την εξέταση μιας αίτησης. Όταν δεν έχουν ακόμη εκπονηθεί ενωσιακές φυτικές μονογραφίες, μπορεί να γίνεται παραπομπή σε άλλες κατάλληλες μονογραφίες, δημοσιεύσεις ή στοιχεία.

Όταν εκπονούνται νέες ενωσιακές φυτικές μονογραφίες, ο κάτοχος της καταχώρισης παραδοσιακής χρήσης εξετάζει αν είναι απαραίτητη η τροποποίηση του φακέλου καταχώρισης αναλόγως. Ο κάτοχος της καταχώρισης παραδοσιακής χρήσης κοινοποιεί οιαδήποτε τέτοια τροποποίηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

Οι φυτικές μονογραφίες δημοσιεύονται.

4. Οι διατάξεις του άρθρου 146 παράγραφοι 3 έως 5 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] που εφαρμόζονται στην εσωτερική ομάδα εργασίας εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης.

5. Η ομάδα εργασίας για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης καταρτίζει τον εσωτερικό κανονισμό της.

Κεφάλαιο XI

Παρασκευή και εισαγωγή

Τμήμα 1

Παρασκευή και εισαγωγή φαρμάκων

Άρθρο 142

Άδεια παρασκευής

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η παρασκευή των φαρμάκων στη επικράτειά τους να υπόκειται στη χορήγηση άδειας («άδεια παρασκευής»). Η άδεια παρασκευής απαιτείται ακόμη και εάν τα παρασκευαζόμενα φάρμακα προορίζονται για εξαγωγή.

2. Η άδεια παρασκευής που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται τόσο για την ολική ή μερική παρασκευή όσο και για τις εργασίες διαμοιρασμού, συσκευασίας ή παρουσίασης.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, δεν απαιτείται άδεια παρασκευής για τα ακόλουθα:

α) την προετοιμασία, τον διαμοιρασμό ή την αλλαγή της συσκευασίας ή της μορφής παρουσίασης, εφόσον οι εργασίες αυτές εκτελούνται αποκλειστικά για τη λιανική πώληση ***και για τον νοσοκομειακό εφοδιασμό*** από τους φαρμακοποιούς εντός φαρμακείου ή από άλλα πρόσωπα νομίμως εξουσιοδοτημένα στα κράτη μέλη για την πραγματοποίηση των προαναφερθεισών εργασιών· ή **[Τροπολογία 275]**

β) αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις στις οποίες ολοκληρώνονται στάδια παρασκευής ή δοκιμών υπό την ευθύνη του ειδικευμένου προσώπου κεντρικής εγκατάστασης που αναφέρεται στο άρθρο 151 παράγραφος 3.

4. Άδεια παρασκευής απαιτείται και για τις εισαγωγές φαρμάκων που προέρχονται από τρίτες χώρες σε ένα κράτος μέλος.

Το παρόν κεφάλαιο, το άρθρο 195 παράγραφος 5 και το άρθρο 198 εφαρμόζονται στις εισαγωγές φαρμάκων από τρίτες χώρες.

5. Τα κράτη μέλη εγγράφουν τις πληροφορίες σχετικά με την άδεια παρασκευής που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στη βάση δεδομένων της Ένωσης που αναφέρεται στο άρθρο 188 παράγραφος 15.

Άρθρο 143

Απαιτήσεις για άδεια παρασκευής

1. Για την απόκτηση της άδειας παρασκευής, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αίτηση με ηλεκτρονικά μέσα στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

Η εν λόγω αίτηση περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

α) τα φάρμακα, τις φαρμακοτεχνικές μορφές και τις πράξεις παρασκευής που πρόκειται να παρασκευαστούν, να εισαχθούν ή να πραγματοποιηθούν και τον τόπο όπου θα πραγματοποιηθεί η δραστηριότητα·

β) αποδεικτικά στοιχεία ότι οι αιτούντες διαθέτουν για την παρασκευή ή την εισαγωγή των ανωτέρω χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου που να είναι κατάλληλα και επαρκή και να ανταποκρίνονται στις νόμιμες απαιτήσεις που προβλέπει το οικείο κράτος μέλος τόσο για την παρασκευή και τον έλεγχο όσο και για τη φύλαξη των φαρμάκων, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8·

γ) αποδεικτικά στοιχεία ότι οι αιτούντες διαθέτουν τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο κατά την έννοια του άρθρου 151·

δ) επεξήγηση του αν η εγκατάσταση είναι η κεντρική εγκατάσταση που είναι υπεύθυνη για την εποπτεία των αποκεντρωμένων εγκαταστάσεων.

2. Ο αιτών οφείλει να παρέχει, με ηλεκτρονικά μέσα, στην αίτησή του τις πληροφορίες που αποδεικνύουν ότι πληροί τις ανωτέρω απαιτήσεις.

Άρθρο 144

Χορήγηση άδειας παρασκευής

1. Οι εξουσιοδοτημένοι εκπρόσωποι της αρμόδιας αρχής του οικείου κράτους μέλους διενεργούν επιθεώρηση για να εξασφαλίσουν την ακρίβεια των στοιχείων που περιλαμβάνονται στην αίτηση που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 143.

Όταν η ακρίβεια των στοιχείων επιβεβαιώνεται σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο και το αργότερο 90 ημέρες μετά την παραλαβή της αίτησης που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 143, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους χορηγεί ή αρνείται να χορηγήσει άδεια παρασκευής.

2. Για να εξασφαλιστεί η δέουσα υποβολή των στοιχείων που αναφέρονται στο άρθρο 143, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να χορηγήσει άδεια παρασκευής υπό όρους.

Για τις κεντρικές εγκαταστάσεις, η άδεια παρασκευής περιλαμβάνει για κάθε αποκεντρωμένη εγκατάσταση γραπτή επιβεβαίωση ότι ο παρασκευαστής του φαρμάκου έχει επαληθεύσει τη συμμόρφωση της αποκεντρωμένης εγκατάστασης προς τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που αναφέρονται στο άρθρο 160, διενεργώντας τακτικούς ελέγχους σύμφωνα με το άρθρο 147 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο στ).

3. Η άδεια παρασκευής ισχύει μόνο για τα φάρμακα, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις πράξεις παρασκευής και τους χώρους που προσδιορίζονται στην αίτηση, καθώς και για τους χώρους της αντίστοιχης κεντρικής εγκατάστασης όταν διεξάγονται αποκεντρωμένες δραστηριότητες παρασκευής ή δοκιμών σε αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις, οι οποίες έχουν καταχωριστεί σύμφωνα με το άρθρο 148.

Άρθρο 145

Αλλαγές στην άδεια παρασκευής

Εάν ο κάτοχος της άδειας παρασκευής ζητήσει αλλαγή σε οποιοδήποτε από τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 143 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους τροποποιεί την άδεια παρασκευής το αργότερο εντός 30 ημερών από την εν λόγω αίτηση. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η προθεσμία αυτή δύναται να παραταθεί μέχρι 90 ημέρες.

Άρθρο 146

Αίτημα για προσκόμιση επιπλέον στοιχείων

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δύναται να ζητήσει από τον αιτούντα να υποβάλει συμπληρωματικά στοιχεία, όσον αφορά τις πληροφορίες που παρασχέθηκαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 143 παράγραφος 1, καθώς και όσον αφορά το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 151. Όταν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους υποβάλει το εν λόγω αίτημα, αναστέλλονται οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 144 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο και στο άρθρο 145 έως ότου δοθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

Άρθρο 147

Υποχρεώσεις κατόχου άδειας παρασκευής

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι άδειας παρασκευής:

α) διαθέτουν προσωπικό που ανταποκρίνεται στις νόμιμες απαιτήσεις, οι οποίες προβλέπονται από το κράτος μέλος τόσο από την άποψη της παρασκευής όσο και των ελέγχων·

β) διαθέτουν τα φάρμακα, για τα οποία έχει δοθεί άδεια, μόνο όπως προβλέπεται από τη νομοθεσία των κρατών μελών·

γ) πληροφορούν προηγουμένως την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους για κάθε τροποποίηση που επιθυμούν να γίνει στις πληροφορίες που παρασχέθηκαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 143·

δ) επιτρέπουν στους εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους την πρόσβαση στους χώρους τους και, σε περίπτωση που διεξάγονται σε αποκεντρωμένη εγκατάσταση δραστηριότητες παρασκευής ή δοκιμών σε σχέση με κεντρική εγκατάσταση, στους χώρους των κεντρικών ή των αποκεντρωμένων εγκαταστάσεων ανά πάσα στιγμή·

ε) παρέχουν στα ειδικευμένα πρόσωπα που αναφέρονται στο άρθρο 151 τη δυνατότητα να εκπληρώνουν την αποστολή τους, κατά περίπτωση και σε αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις, θέτοντας ιδίως στην διάθεσή τους όλα τα αναγκαία μέσα·

στ) συμμορφώνονται, σε κάθε σχετική εγκατάσταση και ανά πάσα στιγμή, προς τις αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα φάρμακα·

ζ) χρησιμοποιούν μόνο δραστικές ουσίες που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις δραστικές ουσίες και έχουν διανεμηθεί σύμφωνα με τις ορθές πρακτικές διανομής για τις δραστικές ουσίες·

η) ενημερώνουν αμέσως την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, εάν πληροφορηθούν ότι τα φάρμακα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της άδειας παρασκευής τους είναι, ή υπάρχουν υπόνοιες ότι είναι ψευδεπίγραφα, ανεξάρτητα από τον τρόπο διανομής των φαρμάκων·

θ) επαληθεύουν ότι οι παρασκευαστές, οι εισαγωγείς ή οι διανομείς από τους οποίους λαμβάνουν τις δραστικές ουσίες είναι εγγεγραμμένοι σε μητρώο της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένοι· και

ι) επαληθεύουν τη γνησιότητα και την ποιότητα των δραστικών ουσιών και των εκδόχων·

***ια) χρήση κατάλληλου συστήματος επεξεργασίας λυμάτων*· [Τροπολογία 276]**

***ιβ) συμμορφώνονται με τα σχετικά μέτρα μετριασμού του κινδύνου που ορίζονται σύμφωνα με το άρθρο 22.* [Τροπολογία 277]**

Όσον αφορά το πρώτο εδάφιο στοιχείο γ), η αρμόδια αρχή ειδοποιείται πάντως αμελλητί σε περίπτωση απροσδόκητης αντικατάστασης του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 143 παράγραφος 1 στοιχείο γ) και στο άρθρο 151.

Για τους σκοπούς των στοιχείων στ) και ζ), οι κάτοχοι αδειών παρασκευής επαληθεύουν τη συμμόρφωση του παρασκευαστή ή των διανομέων δραστικών ουσιών με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και την ορθή πρακτική διανομής, διενεργώντας ελέγχους στις εγκαταστάσεις παρασκευής και διανομής του παρασκευαστή και των διανομέων δραστικών ουσιών. Οι κάτοχοι αδειών παρασκευής επαληθεύουν τη συμμόρφωση αυτή είτε οι ίδιοι είτε μέσω μιας οντότητας που ενεργεί για λογαριασμό τους κατόπιν σύμβασης.

2. Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής εξασφαλίζει ότι τα έκδοχα είναι κατάλληλα για χρήση σε φάρμακα εξακριβώνοντας την ενδεικνυόμενη ορθή παραγωγική πρακτική, με βάση μια τυποποιημένη αξιολόγηση κινδύνου.

3. Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής τεκμηριώνει ότι εφαρμόζεται η ενδεικνυόμενη ορθή παρασκευαστική πρακτική σύμφωνα με την παράγραφο 2. Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής καταγράφει τα μέτρα που λήφθηκαν βάσει των παραγράφων 1 και 2.

Άρθρο 148

Διαδικασία καταχώρισης και κατάρτισης καταλόγου αποκεντρωμένων εγκαταστάσεων

1. Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής της κεντρικής εγκατάστασης καταχωρίζει όλες τις αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις του σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος άρθρου.

2. Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής της κεντρικής εγκατάστασης ζητεί από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένη η αποκεντρωμένη εγκατάσταση να καταχωρίσει την αποκεντρωμένη εγκατάσταση.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να ξεκινήσει τη δραστηριότητα στην αποκεντρωμένη εγκατάσταση που συνδέεται με την κεντρική εγκατάσταση μόνον όταν η αποκεντρωμένη εγκατάσταση καταχωριστεί στην ενωσιακή βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 188 παράγραφος 15 και δημιουργηθεί σύνδεσμος στη βάση δεδομένων με την άδεια της αντίστοιχης κεντρικής εγκατάστασης από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο βρίσκεται η αποκεντρωμένη εγκατάσταση.

4. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένη η αποκεντρωμένη εγκατάσταση είναι υπεύθυνη, σύμφωνα με το άρθρο 188, για την εποπτεία των δραστηριοτήτων παρασκευής και δοκιμών που διεξάγονται στην αποκεντρωμένη εγκατάσταση.

5. Για τους σκοπούς της παραγράφου 2, ο κάτοχος της άδειας παρασκευής της κεντρικής εγκατάστασης υποβάλλει έντυπο καταχώρισης το οποίο περιλαμβάνει, τουλάχιστον, τις ακόλουθες πληροφορίες:

α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση της αποκεντρωμένης εγκατάστασης και απόδειξη εγκατάστασης στην Ένωση·

β) τα φάρμακα που υποβάλλονται σε στάδια παρασκευής ή δοκιμής στην αποκεντρωμένη εγκατάσταση, συμπεριλαμβανομένων των δραστηριοτήτων παρασκευής ή δοκιμών που πρέπει να εκτελούνται για τα εν λόγω φάρμακα·

γ) στοιχεία σχετικά με τους χώρους της αποκεντρωμένης εγκατάστασης και τον τεχνικό εξοπλισμό για την εκτέλεση των σχετικών δραστηριοτήτων·

δ) την παραπομπή στην άδεια παρασκευής της κεντρικής εγκατάστασης·

ε) τη γραπτή επιβεβαίωση που αναφέρεται στο άρθρο 144 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο ότι ο παρασκευαστής του φαρμάκου έχει επαληθεύσει τη συμμόρφωση της αποκεντρωμένης εγκατάστασης προς τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που αναφέρονται στο άρθρο 160 με τη διενέργεια ελέγχων.

6. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που εποπτεύει την αποκεντρωμένη εγκατάσταση σύμφωνα με την παράγραφο 4 μπορεί να αποφασίσει να διενεργήσει επιθεώρηση όπως αναφέρεται στο άρθρο 188 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο α). Στις περιπτώσεις αυτές, η εν λόγω αρμόδια αρχή συνεργάζεται με την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που είναι υπεύθυνη για την εποπτεία της κεντρικής εγκατάστασης.

7. Μετά την καταχώριση της αποκεντρωμένης εγκατάστασης σύμφωνα με την παράγραφο 2, ο κάτοχος της άδειας παρασκευής της κεντρικής εγκατάστασης προσθέτει την καταχωρισμένη αποκεντρωμένη εγκατάσταση στην άδεια παρασκευής της κεντρικής εγκατάστασης.

8. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που εποπτεύει την αποκεντρωμένη εγκατάσταση σύμφωνα με την παράγραφο 4 συνεργάζεται με τις αρμόδιες αρχές που είναι υπεύθυνες για την εποπτεία των δραστηριοτήτων παρασκευής ή δοκιμών δυνάμει άλλων πράξεων της Ένωσης όσον αφορά τα ακόλουθα:

α) τα φάρμακα που παρασκευάστηκαν σε αποκεντρωμένη εγκατάσταση, των οποίων οι δοκιμές ή η παρασκευή περιλαμβάνουν τη χρήση πρώτων υλών, φαρμάκων που ρυθμίζονται από άλλη σχετική ενωσιακή νομοθεσία, ή φαρμάκων που προορίζονται να συνδυαστούν με ιατροτεχνολογικά προϊόντα·

β) όταν εφαρμόζονται ειδικές δραστηριότητες παρασκευής ή δοκιμών στα φάρμακα που περιέχουν, αποτελούνται ή προέρχονται από SoHO, για τα οποία εφαρμόζονται ειδικές δραστηριότητες παρασκευής ή δοκιμών σε αποκεντρωμένη εγκατάσταση που έχει επίσης εγκριθεί βάσει του [κανονισμού SoHO].

9. Κατά περίπτωση, οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους που εποπτεύουν τις κεντρικές και αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις ~~μπορούν να~~ συνεργάζονται με την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που είναι υπεύθυνη για την εποπτεία της άδειας κυκλοφορίας. **[Τροπολογία 278]**

Άρθρο 149

Όροι σχετικοί με το χαρακτηριστικό ασφαλείας

1. Τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο παράρτημα IV αφαιρούνται ή καλύπτονται, είτε εν μέρει είτε πλήρως, μόνο εάν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) ο κάτοχος της άδειας παρασκευής επαληθεύει, πριν από τη μερική ή πλήρη αφαίρεση ή κάλυψη των εν λόγω χαρακτηριστικών ασφαλείας, ότι το συγκεκριμένο φάρμακο είναι γνήσιο και ότι δεν έχει παραποιηθεί·

β) ο κάτοχος της άδειας παρασκευής συμμορφώνεται με το παράρτημα IV αντικαθιστώντας τα εν λόγω χαρακτηριστικά ασφαλείας με χαρακτηριστικά ασφαλείας που είναι ισοδύναμα όσον αφορά τη δυνατότητα επαλήθευσης της γνησιότητας και της ταυτότητας, καθώς και όσον αφορά την παροχή αποδείξεων παραποίησης του φαρμάκου. Αυτή η αντικατάσταση διεξάγεται χωρίς να ανοιχτεί η στοιχειώδης συσκευασία.

Τα χαρακτηριστικά ασφαλείας θεωρούνται ισοδύναμα εφόσον:

i) συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις που ορίζονται στις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που εκδίδονται σύμφωνα με το άρθρο 67 παράγραφος 2· και

ii) είναι εξίσου αποτελεσματικά για την επαλήθευση της γνησιότητας και τον προσδιορισμό της ταυτότητας των φαρμάκων, καθώς και για την παροχή αποδείξεων παραποίησης του φαρμάκου·

γ) η αντικατάσταση των χαρακτηριστικών ασφαλείας διενεργείται σύμφωνα με την κατάλληλη ορθή παρασκευαστική πρακτική για φάρμακα· και

δ) η αντικατάσταση των χαρακτηριστικών ασφαλείας υπόκειται στην επίβλεψη της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους.

2. Οι κάτοχοι αδειών παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εκτελούν τις δραστηριότητες που αναφέρονται στην παράγραφο 1, λογίζονται ως παραγωγοί και συνεπώς υπέχουν ευθύνη για ζημίες στις περιπτώσεις και υπό τις προϋποθέσεις που ορίζονται στην οδηγία 85/374/ΕΟΚ.

Άρθρο 150

Δυνητικώς ψευδεπίγραφα φάρμακα

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 1 παράγραφος 2 και με την επιφύλαξη του κεφαλαίου XII τμήμα 1, τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι τα φάρμακα που εισέρχονται στην Ένωση αλλά δεν προορίζονται να τεθούν σε κυκλοφορία στην αγορά της Ένωσης, δεν τίθενται σε κυκλοφορία εάν υπάρχουν επαρκείς λόγοι που δικαιολογούν τις υπόνοιες ότι αυτά τα προϊόντα είναι ψευδεπίγραφα.

2. Τα κράτη μέλη οργανώνουν συναντήσεις με τη συμμετοχή οργανώσεων ασθενών και καταναλωτών και, εφόσον χρειάζεται, εθνικών υπηρεσιών επιβολής του νόμου, με σκοπό να γνωστοποιήσουν στο κοινό πληροφορίες σχετικά με τις ενέργειες που αναλήφθηκαν στον τομέα της πρόληψης και της επιβολής με στόχο την καταπολέμηση της παραποίησης φαρμάκων.

3. Για να προσδιοριστούν τα αναγκαία μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 1, ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για τη συμπλήρωση των διατάξεων της παραγράφου 1 διά του προσδιορισμού των κριτηρίων που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και των επαληθεύσεων που πρέπει να διενεργούνται κατά την εκτίμηση της δυνητικής παραποίησης των φαρμάκων που εισέρχονται στην Ένωση αλλά δεν προορίζονται να τεθούν σε κυκλοφορία στην αγορά.

Άρθρο 151

Διαθεσιμότητα ειδικευμένου προσώπου

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε ο κάτοχος της άδειας παρασκευής να διαθέτει με τρόπο μόνιμο και συνεχή τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο να διαμένει μόνιμα και να δραστηριοποιείται στην Ένωση και το οποίο να ανταποκρίνεται στους όρους που προβλέπονται στο άρθρο 152, και να είναι υπεύθυνο ιδίως για τις δραστηριότητες που καθορίζονται στο άρθρο 153.

2. Κάτοχος άδειας παρασκευής που είναι φυσικό πρόσωπο και πληροί προσωπικά τους όρους του παραρτήματος III μπορεί να αναλάβει την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

3. Όταν η άδεια παρασκευής χορηγείται σε κεντρική εγκατάσταση που προσδιορίζεται στην αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 144 παράγραφος 3, το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 είναι επίσης υπεύθυνο για την εκτέλεση των καθηκόντων που ορίζονται στο άρθρο 153 παράγραφος 4 όσον αφορά τις αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις.

Άρθρο 152

Προσόντα ειδικευμένου προσώπου

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 151 να πληροί τους όρους ειδίκευσης που προβλέπονται στο παράρτημα III.

2. Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής και το ειδικευμένο πρόσωπο εξασφαλίζουν ότι η αποκτηθείσα πρακτική πείρα είναι κατάλληλη για τους τύπους των προϊόντων που πρέπει να πιστοποιηθούν.

3. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να θεσπίζει κατάλληλες διοικητικές διαδικασίες για να επαληθεύει αν ένα ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πληροί τους όρους που αναφέρονται στο παράρτημα III.

Άρθρο 153

Αρμοδιότητες του ειδικευμένου προσώπου

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 151, με την επιφύλαξη των σχέσεών του με τον κάτοχο της άδειας παρασκευής, να αναλαμβάνει την ευθύνη, με την επιφύλαξη των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 154, να διασφαλίζει ότι:

α) στην περίπτωση των φαρμάκων που παρασκευάζονται στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, κάθε παρτίδα φαρμάκων έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία αυτού του κράτους μέλους και τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας·

β) στην περίπτωση φαρμάκων εισαγόμενων από τρίτες χώρες, ακόμη και αν η παρασκευή τους έχει πραγματοποιηθεί στην Ένωση, κάθε παρτίδα φαρμάκων που εισήχθη έχει υποστεί σε ένα κράτος μέλος πλήρη ποιοτική ανάλυση, ποσοτική ανάλυση τουλάχιστον όλων των δραστικών ουσιών και όλες τις άλλες δοκιμές ή τις αναγκαίες επαληθεύσεις, για να εξασφαλιστεί η ποιότητα των φαρμάκων σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας.

Στην περίπτωση φαρμάκων που πρόκειται να διατεθούν στην αγορά της Ένωσης, το ειδικευμένο πρόσωπο του άρθρου 151 εξασφαλίζει ότι τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο παράρτημα IV έχουν τοποθετηθεί στη συσκευασία.

Οι παρτίδες των φαρμάκων που έχουν υποβληθεί στους ελέγχους που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο β) σε κράτος μέλος, απαλλάσσονται από τους προαναφερθέντες ελέγχους, όταν τίθενται σε κυκλοφορία σε άλλο κράτος μέλος συνοδευόμενες από εκθέσεις ελέγχου που υπογράφονται από το ειδικευμένο πρόσωπο.

2. Στην περίπτωση φαρμάκων που εισάγονται από τρίτη χώρα, εφόσον μεταξύ της Ένωσης και της χώρας εξαγωγής έχουν συναφθεί κατάλληλες συμφωνίες που διασφαλίζουν ότι ο παρασκευαστής εφαρμόζει πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα της Ένωσης και ότι οι έλεγχοι που αναφέρονται στην παράγραφο 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο β) έχουν διενεργηθεί στη χώρα εξαγωγής, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να απαλλαγεί από την ευθύνη για τη διεξαγωγή των ελέγχων αυτών.

3. Σε όλες τις περιπτώσεις, και ιδίως όταν τα φάρμακα αποδεσμεύονται προς πώληση, το ειδικευμένο πρόσωπο βεβαιώνει σε ένα μητρώο ή σε ισοδύναμο μορφότυπο που προβλέπεται για τον σκοπό αυτόν ότι κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις διατάξεις του παρόντος άρθρου· το μητρώο αυτό ή ο αντίστοιχος μορφότυπος πρέπει να ενημερώνονται κατά το χρονικό διάστημα εκτέλεσης των πράξεων και να είναι στη διάθεση των εξουσιοδοτημένων οργάνων της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους για μια περίοδο σύμφωνα με τις διατάξεις του εν λόγω κράτους μέλους, και τουλάχιστον για διάστημα πέντε ετών.

4. Για τους σκοπούς του άρθρου 151 παράγραφος 3, το ειδικευμένο πρόσωπο, επιπλέον:

α) επιβλέπει ότι οι δραστηριότητες παρασκευής ή δοκιμών που διεξάγονται στις αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις συμμορφώνονται προς τις αρχές των σχετικών ορθών παρασκευαστικών πρακτικών που αναφέρονται στο άρθρο 160 και συμμορφώνονται με την άδεια κυκλοφορίας·

β) παρέχει γραπτή επιβεβαίωση, η οποία αναφέρεται στο άρθρο 144 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο·

γ) κοινοποιεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένη η αποκεντρωμένη εγκατάσταση κατάλογο των αλλαγών που έχουν επέλθει όσον αφορά τις πληροφορίες που παρέχονται στο έντυπο καταχώρισης που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 148 παράγραφος 5.

Οποιεσδήποτε αλλαγές ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ασφάλεια των φαρμάκων που παρασκευάζονται ή υποβάλλονται σε δοκιμές στην αποκεντρωμένη εγκατάσταση πρέπει να κοινοποιούνται αμέσως.

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδώσει κατ' εξουσιοδότηση πράξη σύμφωνα με το άρθρο 215 για τη συμπλήρωση του πρώτου εδαφίου στοιχείο γ), προσδιορίζοντας την κοινοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο.

Άρθρο 154

Κανόνες επαγγελματικής δεοντολογίας

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν την τήρηση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 151 με κατάλληλα διοικητικά μέτρα ή με την υπαγωγή του σε κανόνες επαγγελματικής δεοντολογίας.

2. Τα κράτη μέλη δύνανται να προβλέψουν την προσωρινή αναστολή ασκήσεως των δραστηριοτήτων του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 151 σε περίπτωση που κινηθεί εναντίον του διοικητική ή πειθαρχική διαδικασία λόγω παραβάσεως των καθηκόντων του που ορίζονται στο άρθρο 153.

Άρθρο 155

Πιστοποιητικό εξαγωγής φαρμακευτικού προϊόντος

1. Μετά από αίτηση του παρασκευαστή, του εξαγωγέα ή των αρμόδιων αρχών τρίτης χώρας εισαγωγής, τα κράτη μέλη πιστοποιούν ότι ένας παρασκευαστής φαρμάκων διαθέτει άδεια παρασκευής. Κατά την έκδοση των εν λόγω πιστοποιητικών, τα κράτη μέλη:

α) συμμορφώνονται με τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας·

β) παρέχουν στα φάρμακα που προορίζονται για εξαγωγή και έχουν ήδη λάβει άδεια στην επικράτειά τους την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως έχει εγκριθεί από αυτά σύμφωνα με το άρθρο 43.

2. Όταν ο παρασκευαστής δεν είναι κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, υποβάλλει στις αρχές που είναι αρμόδιες για την έκδοση του πιστοποιητικού που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δήλωση στην οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας.

Τμήμα 2

Παρασκευή, εισαγωγή και διανομή δραστικών ουσιών

Άρθρο 156

Παρασκευή δραστικών ουσιών

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, η παρασκευή δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής φαρμάκου περιλαμβάνει την πλήρη ή μερική παρασκευή ή την εισαγωγή μιας δραστικής ουσίας, καθώς και τις διάφορες εργασίες διαμοιρασμού, συσκευασίας ή παρουσίασης που προηγούνται της ενσωμάτωσης της ουσίας σε φάρμακο, περιλαμβανομένης της επανασυσκευασίας και της εκ νέου επισήμανσης, και που πραγματοποιούνται από διανομέα δραστικών ουσιών.

Άρθρο 157

Καταχώριση εισαγωγέων, παρασκευαστών και διανομέων δραστικών ουσιών

1. Οι εισαγωγείς, οι παραγωγοί και οι διανομείς δραστικών ουσιών οι οποίοι είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση καταχωρίζουν τη δραστηριότητά τους στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένοι.

2. Το έντυπο καταχώρισης, που πρέπει να υποβάλλεται με ηλεκτρονικά μέσα, περιλαμβάνει τουλάχιστον τις παρακάτω πληροφορίες:

α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση·

β) τις δραστικές ουσίες που πρόκειται να εισαχθούν, να παρασκευαστούν ή να διανεμηθούν·

γ) τα χαρακτηριστικά των χώρων και του τεχνικού εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για τη δραστηριότητά τους.

3. Τα πρόσωπα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 υποβάλλουν, με ηλεκτρονικά μέσα, το έντυπο καταχώρισης στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους τουλάχιστον 60 ημέρες πριν από την προβλεπόμενη έναρξη της δραστηριότητάς τους.

4. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί, βάσει εκτίμησης κινδύνου, να αποφασίσει να διενεργήσει επιθεώρηση. Σε περίπτωση που η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους γνωστοποιήσει στον αιτούντα εντός 60 ημερών από την παραλαβή του εντύπου καταχώρισης ότι θα διενεργηθεί επιθεώρηση, η δραστηριότητα δεν αρχίζει πριν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους κοινοποιήσει στον αιτούντα ότι μπορεί να αρχίσει τη δραστηριότητά του. Εάν εντός 60 ημερών από την παραλαβή του εντύπου καταχώρισης η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δεν έχει κοινοποιήσει στον αιτούντα ότι θα διενεργηθεί επιθεώρηση, ο αιτών μπορεί να αρχίσει τη δραστηριότητά του.

5. Τα πρόσωπα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 κοινοποιούν με ηλεκτρονικά μέσα στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους, μία φορά κατ' έτος, κατάλογο οποιωνδήποτε αλλαγών έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τις πληροφορίες που παρέχονται στο έντυπο καταχώρισης. Οποιεσδήποτε αλλαγές ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ασφάλεια των δραστικών ουσιών που παράγονται, εισάγονται ή διανέμονται πρέπει να κοινοποιούνται αμέσως.

6. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους καταχωρίζει τις πληροφορίες που προβλέπονται σύμφωνα με την παράγραφο 2 στη βάση δεδομένων της Ένωσης που αναφέρεται στο άρθρο 188 παράγραφος 15.

Άρθρο 158

Όροι εισαγωγής δραστικών ουσιών

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν ότι η παρασκευή, η εισαγωγή και η διανομή δραστικών ουσιών στο έδαφός τους, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ουσιών που προορίζονται για εξαγωγή, συμμορφώνονται με τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και ορθών πρακτικών διανομής για τις δραστικές ουσίες, οι οποίες προσδιορίζονται στις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που εκδίδονται σύμφωνα με το άρθρο 160.

2. Δραστικές ουσίες πρέπει να εισάγονται μόνο εάν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) οι δραστικές ουσίες έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με αρχές ορθών παρασκευαστικών πρακτικών τουλάχιστον ισοδύναμων με εκείνες που ορίζονται από την Ένωση κατ' εφαρμογή του άρθρου 160· και

β) οι δραστικές ουσίες συνοδεύονται από γραπτή επιβεβαίωση, που εκδίδεται από την αρμόδια αρχή της τρίτης χώρας εξαγωγής, των εξής:

i) οι αρχές ορθών παρασκευαστικών πρακτικών που εφαρμόζονται στην εγκατάσταση παρασκευής που παράγει την εξαγόμενη δραστική ουσία είναι τουλάχιστον ισοδύναμες με εκείνες που ορίζονται από την Ένωση κατ' εφαρμογή του άρθρου 160·

ii) η συγκεκριμένη εγκατάσταση παρασκευής υπόκειται σε τακτικούς, αυστηρούς και διαφανείς ελέγχους και στην αποτελεσματική επιβολή κανόνων ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, συμπεριλαμβανομένων επαναλαμβανόμενων και αιφνιδιαστικών επιθεωρήσεων, ώστε να εξασφαλίζεται η προστασία της δημόσιας υγείας τουλάχιστον σε βαθμό ισοδύναμο προς εκείνο που ισχύει στην Ένωση· και

iii) σε περίπτωση που υπάρξουν ευρήματα που αφορούν μη συμμόρφωση, πληροφορίες σχετικά με αυτά τα ευρήματα παρέχονται από την τρίτη χώρα εξαγωγής στην Ένωση χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση.

3. Οι όροι που προβλέπονται στην παράγραφο 2 στοιχείο β) δεν εφαρμόζονται εάν η χώρα εξαγωγής περιλαμβάνεται στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 159 παράγραφος 2.

4. Κάθε αρμόδια αρχή κράτους μέλους μπορεί να χορηγήσει απαλλαγή από τους όρους της παραγράφου 2 στοιχείο β) για χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει την ισχύ του πιστοποιητικού ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που εκδίδεται σύμφωνα με το άρθρο 188 παράγραφος 13, όταν μια εγκατάσταση που παρασκευάζει δραστική ουσία προς εξαγωγή έχει επιθεωρηθεί από την αρμόδια αρχή κράτους μέλους και έχει διαπιστωθεί ότι συμμορφώνεται προς τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που ορίζονται σύμφωνα με το άρθρο160.

Άρθρο 159

Δραστικές ουσίες που εισάγονται από τρίτες χώρες

1. Η Επιτροπή, κατόπιν αιτήματος τρίτης χώρας, εκτιμά κατά πόσον το κανονιστικό πλαίσιο της εν λόγω τρίτης χώρας που ισχύει για τις δραστικές ουσίες που εξάγονται στην Ένωση και οι αντίστοιχες δραστηριότητες ελέγχου και επιβολής της νομοθεσίας εξασφαλίζουν επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας ισοδύναμο με εκείνο της Ένωσης.

Η εκτίμηση αυτή λαμβάνει τη μορφή της εξέτασης των σχετικών εγγράφων που υποβάλλονται με ηλεκτρονικά μέσα και, εκτός εάν υπάρχουν συμφωνίες όπως αναφέρονται στο άρθρο 153 παράγραφος 2 που να καλύπτουν αυτόν τον τομέα δραστηριότητας, η εν λόγω εκτίμηση περιλαμβάνει επιτόπου εξέταση του κανονιστικού συστήματος της τρίτης χώρας και, εάν είναι απαραίτητο, επιθεώρηση, με την παρουσία παρατηρητών, μίας ή περισσοτέρων εγκαταστάσεων παρασκευής δραστικών ουσιών της τρίτης χώρας.

2. Με βάση την αξιολόγηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, η Επιτροπή δύναται να εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για να συμπεριλάβει την τρίτη χώρα σε κατάλογο και να εφαρμόσει τις απαιτήσεις που ορίζονται στο δεύτερο εδάφιο. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης του άρθρου 214 παράγραφος 2.

Κατά τη διενέργεια εκτίμησης της τρίτης χώρας σύμφωνα με την παράγραφο 1, η Επιτροπή λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα:

α) τους κανόνες της χώρας ως προς την ορθή παρασκευαστική πρακτική·

β) την τακτικότητα των επιθεωρήσεων για την επαλήθευση της συμμόρφωσης με τους κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής·

γ) την αποτελεσματικότητα της επιβολής ορθής παρασκευαστικής πρακτικής·

δ) την τακτικότητα και η ταχύτητα της υποβολής στοιχείων από την τρίτη χώρα όσον αφορά τους μη συμμορφούμενους παρασκευαστές δραστικών ουσιών.

3. Η Επιτροπή επαληθεύει τακτικά κατά πόσο πληρούνται οι όροι που καθορίζονται στην παράγραφο 1. Η πρώτη επαλήθευση πραγματοποιείται το αργότερο τρία έτη μετά την εγγραφή της τρίτης χώρας στον κατάλογο που αναφέρεται στην παράγραφο 2.

4. Η Επιτροπή διενεργεί την εκτίμηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 και την επαλήθευση που αναφέρεται στην παράγραφο 3 σε συνεργασία με τον Οργανισμό και τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών.

Τμήμα 3

Αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και ορθής πρακτικής διανομής

Άρθρο 160

Κανόνες που ισχύουν για τα φάρμακα και τις δραστικές ουσίες

~~Η~~ ***Ανατίθεται στην*** Επιτροπή ~~δύναται~~ ***η εξουσία*** να εκδίδει ~~εκτελεστικές~~ ***κατ' εξουσιοδότηση*** πράξεις, σύμφωνα με το άρθρο ~~214 παράγραφος 2~~ ***215***, για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας, προσδιορίζοντας: **[Τροπολογία 279]**

α) τις αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και της ορθής πρακτικής διανομής φαρμάκων, οι οποίες συμπληρώνονται, κατά περίπτωση, από ειδικά μέτρα που εφαρμόζονται κυρίως σε φαρμακοτεχνικές μορφές, φάρμακα ή δραστηριότητες παρασκευής που συμμορφώνονται με τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής·

β) τις αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και της ορθής πρακτικής διανομής για τις δραστικές ουσίες·

βα) μέτρα για τη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων στο περιβάλλον από την παρασκευή φαρμάκων. **[Τροπολογία 280]**

Κατά περίπτωση, οι αρχές αυτές προσδιορίζονται σύμφωνα με τις αρχές ορθών πρακτικών που έχουν θεσπιστεί βάσει οποιουδήποτε άλλου νομικού πλαισίου της Ένωσης.

Άρθρο 161

Κανόνες που εφαρμόζονται στα έκδοχα

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας σχετικά με την τυποποιημένη εκτίμηση κινδύνου για την εξακρίβωση της κατάλληλης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα έκδοχα που αναφέρονται στο άρθρο 147 παράγραφος 2. Η εν λόγω εκτίμηση κινδύνου λαμβάνει υπόψη τις απαιτήσεις στο πλαίσιο άλλων κατάλληλων συστημάτων ποιότητας, καθώς και την πηγή και την προβλεπόμενη χρήση των εκδόχων και προηγούμενα περιστατικά ελαττωμάτων ποιότητας.

Κεφάλαιο XII

Χονδρική διανομή και πώληση εξ αποστάσεως

Τμήμα 1

Χονδρική διανομή και πρακτόρευση φαρμάκων

Άρθρο 162

Χονδρική διανομή φαρμάκων

1. Με την επιφύλαξη του άρθρου 5, τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε πρόσφορο μέτρο ώστε να διανέμονται στην επικράτειά τους μόνο φάρμακα για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με το ενωσιακό δίκαιο.

2. Σε περίπτωση χονδρικής διανομής, συμπεριλαμβανομένης της αποθήκευσης, τα φάρμακα καλύπτονται είτε από κεντρική άδεια κυκλοφορίας είτε από εθνική άδεια κυκλοφορίας.

3. Οι διανομείς που σκοπεύουν να εισαγάγουν φάρμακο από άλλο κράτος μέλος κοινοποιούν στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο θα εισαχθεί το φάρμακο την πρόθεσή τους να εισαγάγουν το εν λόγω φάρμακο.

4. Προκειμένου περί φαρμάκων που καλύπτονται από εθνική άδεια κυκλοφορίας, η κοινοποίηση στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που αναφέρεται στην παράγραφο 3 γίνεται με την επιφύλαξη των πρόσθετων διαδικασιών που προβλέπονται στη νομοθεσία του εν λόγω κράτους μέλους και των τελών που καταβάλλονται στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους για την εξέταση της κοινοποίησης.

5. Στην περίπτωση φαρμάκων που καλύπτονται από κεντρική άδεια κυκλοφορίας, ο διανομέας υποβάλλει την ίδια κοινοποίηση που αναφέρεται στην παράγραφο 3 στον Οργανισμό, ο οποίος θα είναι επιφορτισμένος με τον έλεγχο της τήρησης των όρων που προβλέπονται στην ενωσιακή νομοθεσία για τα φάρμακα και στις άδειες κυκλοφορίας. Για τον έλεγχο αυτό, καταβάλλεται τέλος στον Οργανισμό.

Άρθρο 163

Χορήγηση άδειας για χονδρική διανομή φαρμάκων

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους λαμβάνει κάθε πρόσφορο μέτρο ώστε η χονδρική διανομή φαρμάκων να εξαρτάται από την κατοχή άδειας για την άσκηση της δραστηριότητας του χονδρεμπόρου φαρμάκων («άδεια χονδρικής διανομής»). Στην άδεια χονδρικής διανομής αναφέρονται οι χώροι, ~~τα φάρμακα~~ ***οι κατηγορίες φαρμάκων*** και οι δραστηριότητες χονδρικής πώλησης για τα οποία ισχύει. **[Τροπολογία 281]**

2. Όταν τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό μπορούν επίσης, δυνάμει της εθνικής νομοθεσίας, να ασκούν και δραστηριότητα χονδρεμπόρου, τότε οφείλουν να έχουν την άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

3. Η άδεια παρασκευής που απαιτείται βάσει του άρθρου 142 περιλαμβάνει άδεια χονδρικής διανομής των φαρμάκων που καλύπτει. Η κατοχή άδειας χονδρικής διανομής δεν απαλλάσσει από την υποχρέωση κατοχής άδειας παρασκευής που ορίζεται στο άρθρο 142 ούτε από την υποχρέωση τήρησης των όρων που καθορίζονται για τον σκοπό αυτόν, ακόμη και όταν η δραστηριότητα της παρασκευής ή εισαγωγής ασκείται ως δευτερεύουσα.

4. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους εισάγει τις πληροφορίες σχετικά με τις άδειες χονδρικής διανομής στην ενωσιακή βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 188 παράγραφος 15.

5. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που χορήγησε την άδεια χονδρικής διανομής για χώρους που βρίσκονται στην επικράτειά του εξασφαλίζει ότι οι έλεγχοι των προσώπων που επιτρέπεται να ασκούν δραστηριότητα χονδρεμπόρου φαρμάκων, καθώς και οι επιθεωρήσεις των χώρων τους, διενεργούνται με την ενδεδειγμένη συχνότητα.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που έχει χορηγήσει την άδεια χονδρικής πώλησης αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια αυτή, εάν παύσουν να πληρούνται οι όροι του άρθρου 162. Σε αυτή την περίπτωση, το κράτος μέλος ενημερώνει σχετικά χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση τα άλλα κράτη μέλη και την Επιτροπή.

6. Αν αρμόδια αρχή κράτους μέλους κρίνει ότι δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις για τη χορήγηση άδειας χονδρικής διανομής που ορίζονται στο άρθρο 162 όσον αφορά άδεια χονδρικής διανομής που έχει χορηγηθεί από την αρμόδια αρχή άλλου κράτους μέλους, ενημερώνει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση την Επιτροπή και την αρμόδια αρχή του άλλου κράτους μέλους. Η αρμόδια αρχή του άλλου κράτους μέλους λαμβάνει κάθε μέτρο που θεωρεί αναγκαίο και κοινοποιεί στην Επιτροπή και στο πρώτο κράτος μέλος τα εν λόγω μέτρα και την αιτιολογία τους.

Άρθρο 164

Απαιτήσεις για άδεια χονδρικής διανομής

1. Για να λάβουν άδεια χονδρικής διανομής, οι αιτούντες πρέπει να υποβάλουν αίτηση με ηλεκτρονικά μέσα στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

2. Η αίτηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

α) επιβεβαίωση και απόδειξη ότι οι αιτούντες διαθέτουν κατάλληλους και επαρκείς χώρους, εγκαταστάσεις και εξοπλισμό, ώστε να διασφαλίζεται η ορθή συντήρηση και η ορθή διανομή των φαρμάκων·

β) επιβεβαίωση και απόδειξη ότι οι αιτούντες διαθέτουν δεόντως εκπαιδευμένο προσωπικό και ιδίως ένα διορισμένο ειδικευμένο πρόσωπο που πληροί τους όρους που ορίζει η νομοθεσία του ενδιαφερομένου κράτους μέλους·

γ) ανάληψη της δέσμευσης να τηρούν τις υποχρεώσεις που έχουν δυνάμει του άρθρου 166.

Άρθρο 165

Χορήγηση άδειας χονδρικής διανομής

1. Οι εξουσιοδοτημένοι εκπρόσωποι της αρμόδιας αρχής του οικείου κράτους μέλους διενεργούν επιθεώρηση για να επιβεβαιώσουν την ακρίβεια των στοιχείων που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 164.

Όταν η ακρίβεια των στοιχείων επιβεβαιώνεται σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο και το αργότερο 90 ημέρες μετά την παραλαβή της αίτησης που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 164, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους χορηγεί ή αρνείται να χορηγήσει άδεια χονδρικής διανομής.

2. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα να παράσχει, με ηλεκτρονικά μέσα, όλες τις αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με τα στοιχεία για τη χορήγηση της άδειας χονδρικής διανομής. Στην περίπτωση αυτή, η προθεσμία που προβλέπεται στην παράγραφο 1 αναστέλλεται έως ότου παρασχεθούν οι απαιτούμενες συμπληρωματικές πληροφορίες.

3. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να χορηγήσει άδεια χονδρικής διανομής υπό όρους.

4. Η άδεια χονδρικής διανομής ισχύει μόνο για τους χώρους που προσδιορίζονται στην άδεια.

Άρθρο 166

Υποχρεώσεις κατόχων άδειας χονδρικής διανομής

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι άδειας χονδρικής διανομής:

α) διαθέτουν προσωπικό που ανταποκρίνεται στις νόμιμες απαιτήσεις, οι οποίες προβλέπονται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος όσον αφορά τη χονδρική διανομή·

β) επιτρέπουν στους εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους την πρόσβαση στις χώρους, τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό τους που αναφέρονται στο άρθρο 164 παράγραφος 2 στοιχείο α), ανά πάσα στιγμή·

γ) προμηθεύονται, μεταξύ άλλων μέσω χρηματοπιστωτικών συναλλαγών, φάρμακα μόνον από πρόσωπα που κατέχουν αυτά τα ίδια άδεια χονδρικής διανομής στην Ένωση ή άδεια παρασκευής που αναφέρεται στο άρθρο 163 παράγραφος 3·

δ) προμηθεύουν, μεταξύ άλλων μέσω χρηματοπιστωτικών συναλλαγών, φάρμακα μόνο σε πρόσωπα που έχουν αυτά τα ίδια άδεια χονδρικής διανομής ή έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα στο κοινό·

ε) επαληθεύουν ότι τα φάρμακα που έλαβαν δεν είναι ψευδεπίγραφα, ελέγχοντας τα χαρακτηριστικά ασφαλείας στην εξωτερική συσκευασία, σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που εκδίδονται σύμφωνα με το άρθρο 67 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο·

στ) διαθέτουν σχέδιο επείγουσας ανάγκης που να διασφαλίζει την αποτελεσματική εφαρμογή κάθε μέτρου απόσυρσης φαρμάκων από την αγορά, το οποίο διατάσσουν οι αρμόδιες αρχές ή αποφασίζεται σε συνεργασία με τον παρασκευαστή του φαρμάκου ή τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας του εν λόγω φαρμάκου·

ζ) διατηρούν αρχείο, για κάθε φάρμακο που παραλαμβάνεται, αποστέλλεται ή αποτελεί αντικείμενο πρακτόρευσης, με τα ακόλουθα τουλάχιστον στοιχεία:

i) την ημερομηνία παραλαβής, αποστολής ή πρακτόρευσης του φαρμάκου·

ii) την ονομασία του φαρμάκου·

iii) την ποσότητα του φαρμάκου που αποτέλεσε αντικείμενο παραλαβής, προμήθειας ή πρακτόρευσης·

iv) το όνομα και τη διεύθυνση του προμηθευτή του φαρμάκου ή του παραλήπτη, κατά περίπτωση·

v) τον αριθμό παρτίδας των φαρμάκων τουλάχιστον για φάρμακα που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 67·

η) τα στοιχεία τεκμηρίωσης που αναφέρονται στο στοιχείο γ) είναι, επί πενταετία, στη διάθεση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών για λόγους επιθεώρησης·

θ) συμμορφώνονται προς τις αρχές της ορθής πρακτικής διανομής φαρμάκων που προβλέπονται στο άρθρο 160·

ι) τηρούν σύστημα ποιότητας που καθορίζει τις ευθύνες, τις διαδικασίες και τα μέτρα διαχείρισης κινδύνου σε σχέση με τις δραστηριότητές τους·

ια) ενημερώνουν αμέσως την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους και, όπου είναι σκόπιμο, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τα φάρμακα που λαμβάνουν ή τα οποία τους προτείνονται και τα οποία αναγνωρίζουν ως ψευδεπίγραφα ή εικάζουν ότι είναι ψευδεπίγραφα·

ιβ) εξασφαλίζουν διαρκώς τον κατάλληλο και συνεχή εφοδιασμό με επαρκή ποικιλία φαρμάκων κατάλληλων για την κάλυψη των απαιτήσεων ενός γεωγραφικά καθορισμένου εδάφους και την παράδοση των ζητούμενων προμηθειών σ' όλη την έκταση του εν λόγω εδάφους, εντός εύλογου χρονικού διαστήματος, το οποίο ορίζεται στην εθνική νομοθεσία·

ιγ) συνεργάζονται ***με όλα τα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη, μεταξύ άλλων και*** με τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας και τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών για την ασφάλεια του εφοδιασμού. **[Τροπολογία 282]**

2. Όταν το φάρμακο αποκτάται από άλλο διανομέα χονδρικής, οι κάτοχοι άδειας χονδρικής διανομής που αποκτούν το προϊόν επαληθεύουν τη συμμόρφωση με τις αρχές ορθής πρακτικής διανομής του προμηθευτή διανομέα χονδρικής. Στα παραπάνω περιλαμβάνεται η επαλήθευση του αν ο προμηθευτής διανομέας διαθέτει άδεια χονδρικής διανομής ή άδεια παρασκευής που αναφέρεται στο άρθρο 163 παράγραφος 3.

3. Όταν το φάρμακο αποκτάται από παρασκευαστή ή τον εισαγωγέα, οι κάτοχοι άδειας χονδρικής διανομής επαληθεύουν ότι ο παρασκευαστής ή ο εισαγωγέας είναι κάτοχος άδειας παρασκευής.

4. Όταν το φάρμακο αποκτάται μέσω πρακτόρευσης, οι κάτοχοι άδειας χονδρικής διανομής επαληθεύουν ότι το πρόσωπο που πρακτορεύει το φάρμακο πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 171.

Άρθρο 167

Υποχρέωση προμήθειας φαρμάκων

1. Όσον αφορά την προμήθεια φαρμάκων σε φαρμακοποιούς και πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό, τα κράτη μέλη δεν επιβάλλουν στον κάτοχο της άδειας χονδρικής διανομής, η οποία έχει χορηγηθεί από άλλο κράτος μέλος, καμία υποχρέωση, και ιδίως υποχρέωση παροχής δημόσιας υπηρεσίας, αυστηρότερη από εκείνες που επιβάλλουν στα πρόσωπα στα οποία τα κράτη αυτά έχουν χορηγήσει άδεια άσκησης ισοδύναμης δραστηριότητας.

2. Οι διανομείς χονδρικής φαρμάκου που τίθεται σε κυκλοφορία στην αγορά κράτους μέλους εξασφαλίζουν, εντός των ορίων των αρμοδιοτήτων τους, κατάλληλη και συνεχή προμήθεια του φαρμάκου σε φαρμακεία και πρόσωπα που έχουν άδεια να προμηθεύουν φάρμακα, ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες των ασθενών του εν λόγω κράτους μέλους.

3. Οι ρυθμίσεις για την εφαρμογή του παρόντος άρθρου θα πρέπει επίσης να αιτιολογούνται για λόγους προστασίας της δημοσίας υγείας και να είναι ανάλογες προς τον στόχο στον οποίο αποβλέπει η προστασία αυτή, τηρουμένων των κανόνων της Συνθήκης, και ιδίως των κανόνων που αφορούν την ελεύθερη κυκλοφορία των εμπορευμάτων και τον ανταγωνισμό.

Άρθρο 168

Έγγραφα που συνοδεύουν τα προμηθευόμενα φάρμακα

1. Για κάθε προμήθεια φαρμάκων σε πρόσωπο που έχει άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένο να προμηθεύει φάρμακα στο κοινό, στο αντίστοιχο κράτος μέλος, ο χονδρέμπορος κάτοχος άδειας πρέπει να ~~επισυνάπτει~~ ***προσκομίζει*** έγγραφο***, ενδεχομένως σε ηλεκτρονική μορφή,*** που καθιστά γνωστά: **[Τροπολογία 283]**

α) την ημερομηνία της προμήθειας·

β) την ονομασία και τη φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμάκου·

γ) την παραδοθείσα ποσότητα του φαρμάκου·

δ) το όνομα και τη διεύθυνση του προμηθευτή του φαρμάκου και του παραλήπτη·

ε) τον αριθμό παρτίδας των φαρμάκων τουλάχιστον για προϊόντα που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 67.

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν ότι τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό είναι σε θέση να δώσουν πληροφορίες που επιτρέπουν να ιχνηλατηθεί η πορεία της διανομής κάθε φαρμάκου.

Άρθρο 169

Εθνικές απαιτήσεις για τη χονδρική διανομή

Οι διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου δεν θίγουν τις αυστηρότερες απαιτήσεις τις οποίες επιβάλλουν τα κράτη μέλη για τη χονδρική διανομή:

α) ναρκωτικών ή ψυχοτρόπων ουσιών·

β) φαρμάκων που είναι παράγωγα αίματος·

γ) ανοσολογικών φαρμάκων· και

δ) ραδιοφαρμάκων.

Άρθρο 170

Χονδρική διανομή σε τρίτες χώρες

Σε περίπτωση χονδρικής διανομής φαρμάκων σε τρίτες χώρες, δεν εφαρμόζονται το άρθρο 162 και το άρθρο 166 παράγραφος 1 στοιχείο γ).

Όπου οι διανομείς χονδρικής προμηθεύουν φάρμακα σε πρόσωπα σε τρίτες χώρες, διασφαλίζουν ότι αυτές οι προμήθειες διενεργούνται μόνον προς πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να παραλαμβάνουν φάρμακα για χονδρική διανομή ή προμήθεια στο κοινό σύμφωνα με τις εφαρμοστέες νομικές και διοικητικές διατάξεις της αντίστοιχης τρίτης χώρας.

Το άρθρο 168 εφαρμόζεται στην προμήθεια φαρμάκων σε πρόσωπα σε τρίτες χώρες τα οποία έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό.

Άρθρο 171

Πρακτόρευση φαρμάκων

1. Τα πρόσωπα που πρακτορεύουν φάρμακα διασφαλίζουν ότι τα πρακτορευόμενα φάρμακα καλύπτονται από έγκυρη άδεια κυκλοφορίας.

Τα πρόσωπα που πρακτορεύουν φάρμακα διαθέτουν μόνιμη διεύθυνση και στοιχεία επικοινωνίας στην Ένωση, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται ακριβής αναγνώριση, εντοπισμός, επικοινωνία και επόπτευση των δραστηριοτήτων τους από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών.

Οι απαιτήσεις που περιλαμβάνονται στο άρθρο 166 παράγραφος 1 στοιχεία ε) έως ι) εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην πρακτόρευση φαρμάκων.

2. Οι ενδιαφερόμενοι μπορούν να πρακτορεύουν φάρμακα μόνο εάν έχουν καταχωριστεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο έχουν τη μόνιμη διεύθυνσή τους που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο. Τα πρόσωπα αυτά υποβάλλουν, με ηλεκτρονικά μέσα, τουλάχιστον το όνομα, την εταιρική επωνυμία και τη μόνιμη διεύθυνσή τους στην αρμόδια αρχή προς καταχώριση. Κοινοποιούν, με ηλεκτρονικά μέσα, στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους κάθε μεταβολή των στοιχείων αυτών χωρίς καθυστέρηση.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εγγράφει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο σε μητρώο διαθέσιμο στο κοινό.

3. Οι αρχές που αναφέρονται στο άρθρο 160 περιλαμβάνουν ειδικές διατάξεις για την πρακτόρευση.

4. Οι επιθεωρήσεις του άρθρου 188 διενεργούνται υπό την ευθύνη του κράτους μέλους στο οποίο είναι καταχωρισμένο το πρόσωπο που πρακτορεύει φάρμακα.

Εάν ένα πρόσωπο που πρακτορεύει φάρμακα δεν συμμορφώνεται προς τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν άρθρο, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να αποφασίσει τη διαγραφή του εν λόγω προσώπου από το μητρώο που αναφέρεται στην παράγραφο 2. Στην περίπτωση αυτή, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ενημερώνει σχετικά το εν λόγω πρόσωπο.

Τμήμα 2

Πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό

Άρθρο 172

Γενικές απαιτήσεις για την πώληση εξ αποστάσεως

1. Με την επιφύλαξη της εθνικής νομοθεσίας που απαγορεύει την πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό φαρμάκων που χορηγούνται με ιατρική συνταγή μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι τα φάρμακα διατίθενται προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω υπηρεσιών, όπως ορίζεται στην οδηγία (ΕΕ) 2015/1535 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([52]) για την καθιέρωση μιας διαδικασίας πληροφόρησης στον τομέα των τεχνικών προτύπων και προδιαγραφών και των κανόνων σχετικά με τις υπηρεσίες της κοινωνίας των πληροφοριών, υπό τους ακόλουθους όρους:

α) το φυσικό ή νομικό πρόσωπο που διαθέτει τα φάρμακα έχει άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένο να προμηθεύει φάρμακα στο κοινό και εξ αποστάσεως, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία του κράτους μέλους στο οποίο το εν λόγω πρόσωπο είναι εγκατεστημένο***, και συμμορφώνεται, κατά περίπτωση, με τους όρους που προβλέπονται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου***· **[Τροπολογία 284]**

β) το πρόσωπο που αναφέρεται στο στοιχείο α) έχει κοινοποιήσει στο κράτος μέλος στο οποίο το εν λόγω πρόσωπο είναι εγκατεστημένο τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

i) το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη μόνιμη διεύθυνση του τόπου δραστηριότητας από τον οποίο παρέχονται τα εν λόγω φάρμακα·

ii) την ημερομηνία έναρξης της δραστηριότητας προσφοράς φαρμάκων προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας·

([52]) Οδηγία (ΕΕ) 2015/1535 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 9ης Σεπτεμβρίου 2015, για την καθιέρωση μιας διαδικασίας πληροφόρησης στον τομέα των τεχνικών προδιαγραφών και των κανόνων σχετικά με τις υπηρεσίες της κοινωνίας των πληροφοριών (ΕΕ L 241 της 17.9.2015, σ. 1).

iii) τη διεύθυνση του ιστοτόπου που χρησιμοποιείται για τον σκοπό αυτόν και όλες τις σχετικές πληροφορίες που απαιτούνται για τον εντοπισμό του ιστοτόπου αυτού·

iv) κατά περίπτωση, το καθεστώς συνταγογράφησης σύμφωνα με το κεφάλαιο IV των φαρμάκων τα οποία διατίθενται προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας.

Όπου χρειάζεται, οι πληροφορίες αυτές επικαιροποιούνται·

γ) τα φάρμακα συμμορφώνονται προς την εθνική νομοθεσία του κράτους μέλους προορισμού σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 1·

δ) με την επιφύλαξη των απαιτήσεων πληροφόρησης που ορίζονται στην οδηγία 2000/31/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([53]), ο ιστότοπος που προσφέρει τα φάρμακα περιέχει τουλάχιστον:

i) τα στοιχεία επικοινωνίας της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους ή της αρχής στην οποία απευθύνεται η κοινοποίηση κατά το στοιχείο β)·

ii) σύνδεσμο προς τον ιστότοπο του κράτους μέλους εγκατάστασης όπως αναφέρεται στο άρθρο 174·

iii) το κοινό λογότυπο του άρθρου 173 που εμφανίζεται ευκρινώς σε κάθε σελίδα του ιστοτόπου που σχετίζεται με τη διάθεση φαρμάκων για πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό. Το κοινό λογότυπο περιέχει σύνδεσμο προς την καταχώριση του προσώπου στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 174 παράγραφος 1 στοιχείο γ).

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν όρους, που δικαιολογούνται για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας, για τη λιανική προμήθεια φαρμάκων προς πώληση στο κοινό εξ αποστάσεως στην επικράτειά τους μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας.

3. Με την επιφύλαξη της οδηγίας 2000/31/ΕΚ και των απαιτήσεων που περιλαμβάνονται στο παρόν τμήμα, τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να διασφαλίσουν ότι άλλα πρόσωπα, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 1, τα οποία προσφέρουν φάρμακα προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας και ασκούν τη δραστηριότητά τους στην επικράτειά τους, υπόκεινται σε αποτελεσματικές, αναλογικές και αποτρεπτικές κυρώσεις.

Άρθρο 173

Απαιτήσεις για το κοινό λογότυπο

1. Καθιερώνεται κοινό λογότυπο που θα είναι αναγνωρίσιμο σε όλη την Ένωση και θα επιτρέπει ταυτόχρονα την αναγνώριση του κράτους μέλους όπου είναι εγκατεστημένο το πρόσωπο που προσφέρει τα φάρμακα προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό. Το λογότυπο αυτό προβάλλεται ευκρινώς στους ιστοτόπους που προσφέρουν φάρμακα για πώληση εξ αποστάσεως σύμφωνα με το άρθρο 172 παράγραφος 1 στοιχείο δ).

2. Για να εναρμονιστεί η λειτουργία του κοινού λογοτύπου, η Επιτροπή εκδίδει εκτελεστικές πράξεις που αφορούν:

α) τις τεχνικές και ηλεκτρονικές απαιτήσεις και απαιτήσεις κρυπτογράφησης για την επαλήθευση της γνησιότητας του κοινού λογοτύπου·

β) τον σχεδιασμό του κοινού λογοτύπου.

Αυτές οι εκτελεστικές πράξεις, όπου χρειάζεται, τροποποιούνται προκειμένου να λαμβάνονται υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 214 παράγραφος 2.

Άρθρο 174

Πληροφορίες σχετικά με την προμήθεια εξ αποστάσεως στο κοινό

1. Κάθε κράτος μέλος δημιουργεί ιστότοπο που παρέχει τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α) πληροφορίες σχετικά με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία για την προσφορά φαρμάκων προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με το γεγονός ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κρατών μελών σε σχέση με την ταξινόμηση των φαρμάκων και τους όρους για την προμήθειά τους·

([53]) Οδηγία 2000/31/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 8ης Ιουνίου 2000, για ορισμένες νομικές πτυχές των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, ιδίως του ηλεκτρονικού εμπορίου, στην εσωτερική αγορά («οδηγία για το ηλεκτρονικό εμπόριο») (ΕΕ L 178 της 17.7.2000, σ. 1).

β) πληροφορίες για τον σκοπό του κοινού λογοτύπου·

γ) τον κατάλογο των προσώπων που προσφέρουν τα φάρμακα προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας σύμφωνα με το άρθρο 172, καθώς και τις διευθύνσεις των ιστοτόπων τους·

δ) ενημερωτικές πληροφορίες για τους κινδύνους που συνδέονται με φάρμακα που παρέχονται στο κοινό παρανόμως μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας.

Ο ιστότοπος αυτός περιλαμβάνει σύνδεσμο προς τον ιστότοπο που αναφέρεται στην παράγραφο 2.

2. Ο Οργανισμός δημιουργεί ιστότοπο που παρέχει τις πληροφορίες οι οποίες αναφέρονται στην παράγραφο 1 πρώτο εδάφιο στοιχεία β) και δ), πληροφορίες σχετικά με το ενωσιακό δίκαιο που εφαρμόζεται επί των ψευδεπίγραφων φαρμάκων, και συνδέσμους προς τους ιστοτόπους των κρατών μελών οι οποίοι αναφέρονται στην παράγραφο 1. Ο ιστότοπος του Οργανισμού αναφέρει ρητώς ότι οι ιστότοποι των κρατών μελών περιέχουν πληροφορίες σχετικά με τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα με πωλήσεις εξ αποστάσεως στο συγκεκριμένο κράτος μέλος.

3. Η Επιτροπή, σε συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές, διενεργεί ή προωθεί ενημερωτικές εκστρατείες για το ευρύ κοινό με θέμα τους κινδύνους των ψευδεπίγραφων φαρμάκων. Οι εν λόγω εκστρατείες αυξάνουν την ευαισθητοποίηση των καταναλωτών για τους κινδύνους που σχετίζονται με τα φάρμακα που παρέχονται παρανόμως στο κοινό εξ αποστάσεως και για τη λειτουργία του κοινού λογοτύπου και των ιστοτόπων που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 2.

Κεφάλαιο XIII

Διαφήμιση

Άρθρο 175

Ορισμός της διαφήμισης φαρμάκων

1. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, ως «διαφήμιση φαρμάκων» νοείται οποιαδήποτε μορφή πληροφόρησης κατ' οίκον, δραστηριοτήτων προσέλκυσης πελατείας ή παροχής δέλεαρ που αποσκοπεί στην προώθηση της συνταγογράφησης, της προμήθειας, της πώλησης ή της κατανάλωσης φαρμάκων.

Αυτό περιλαμβάνει ιδίως:

α) τη διαφήμιση φαρμάκων που απευθύνεται στο κοινό·

β) τη διαφήμιση των φαρμάκων που απευθύνεται σε άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν τα φάρμακα·

γ) την επίσκεψη ιατρικών επισκεπτών σε άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν ιατρικές συνταγές ή να προμηθεύουν φάρμακα·

δ) την προμήθεια δειγμάτων των φαρμάκων·

ε) την παροχή δέλεαρ για τη συνταγογράφηση ή προμήθεια φαρμάκων μέσω της παροχής, της προσφοράς ή της υπόσχεσης ωφελημάτων, χρηματικών ή εις είδος~~, εκτός αν η πραγματική αξία τους είναι ελάχιστη~~· **[Τροπολογία 285]**

στ) τη χορηγία συναντήσεων εμπορικής προώθησης στις οποίες παρίστανται άτομα εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν φάρμακα·

ζ) τη χορηγία επιστημονικών συνεδρίων στα οποία συμμετέχουν πρόσωπα τα οποία είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν φάρμακα, ιδίως δε η κάλυψη των εξόδων ταξιδιού και διαμονής των συμμετεχόντων·

η) διαφήμιση σχετική με φάρμακα, η οποία δεν αναφέρεται σε συγκεκριμένα φάρμακα.

2. Δεν καλύπτονται από το παρόν κεφάλαιο:

α) η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης που υπόκεινται στις διατάξεις του κεφαλαίου V·

β) η αλληλογραφία, συνοδευόμενη, ενδεχομένως, από κάθε άλλο μη διαφημιστικό έγγραφο, που απαιτείται για να απαντηθούν συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο·

γ) πραγματολογικές πληροφορίες και υλικό αναφοράς που αφορούν, για παράδειγμα, αλλαγές συσκευασίας, προειδοποιήσεις σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης, καταλόγους προϊόντων και τιμοκαταλόγους, εφόσον δεν περιέχουν ισχυρισμούς σχετικά με το φάρμακο·

δ) οι πληροφορίες σχετικά με την ανθρώπινη υγεία ή ασθένειες, εφόσον δεν γίνεται ούτε καν έμμεση αναφορά σε κάποιο φάρμακο.

Άρθρο 176

Γενικές διατάξεις σχετικά με τη διαφήμιση των φαρμάκων

1. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν κάθε διαφήμιση φαρμάκου για το οποίο δεν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας.

2. Όλα τα στοιχεία της διαφήμισης ενός φαρμάκου πρέπει να ανταποκρίνονται στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

3. Η διαφήμιση ενός φαρμάκου:

α) πρέπει να προάγει την ορθολογική χρήση του φαρμάκου, παρουσιάζοντάς το με τρόπο αντικειμενικό και χωρίς να υπερβάλλονται οι ιδιότητές του·

β) πρέπει να είναι ακριβής και επαληθεύσιμη και να μην είναι παραπλανητική·

βα) δεν πρέπει να οδηγεί σε υπερβολική χρήση ή κατάχρηση του φαρμάκου. **[Τροπολογία 286]**

4. Απαγορεύεται κάθε μορφή διαφήμισης που αποσκοπεί στην αρνητική προβολή άλλου φαρμάκου. Απαγορεύεται επίσης η διαφήμιση που υποδηλώνει ότι ένα φάρμακο είναι ασφαλέστερο ή αποτελεσματικότερο από άλλο φάρμακο, εκτός εάν αυτό αποδεικνύεται και υποστηρίζεται από την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος ***για τις ενδείξεις και την κατηγορία των ασθενών στους οποίους απευθύνεται***. **[Τροπολογία 287]**

Άρθρο 177

Περιορισμοί σχετικά με τη διαφήμιση των φαρμάκων

1. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν την απευθυνόμενη στο κοινό διαφήμιση φαρμάκων:

α) που μπορούν να χορηγηθούν μόνο με ιατρική συνταγή σύμφωνα με το κεφάλαιο IV·

β) που περιέχουν ψυχοτρόπες ή ναρκωτικές ουσίες, κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων·

βα) είναι αντιβιοτικά ή αντιμικροβιακά για τα οποία υπάρχει προσδιορισμένος κίνδυνος μικροβιακής αντοχής, όπως αναφέρεται στο άρθρο 51 παράγραφος 1α. **[Τροπολογία 288]**

2. Τα φάρμακα τα οποία, λόγω της σύνθεσης και του σκοπού τους, έχουν σχεδιαστεί και προορίζονται για να χρησιμοποιούνται χωρίς την παρέμβαση ~~ιατρού~~ ***επαγγελματία του τομέα υγείας*** για τη διάγνωση, τη συνταγογράφηση ή την επίβλεψη της θεραπείας, μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο διαφήμισης που απευθύνεται στο κοινό εν ανάγκη με τη συμβουλή φαρμακοποιού. **[Τροπολογία 289]**

3. Τα κράτη μέλη μπορούν να απαγορεύουν στο έδαφός τους την απευθυνόμενη στο κοινό διαφήμιση φαρμάκων το κόστος των οποίων είναι δυνατό να επιστραφεί.

4. Η απαγόρευση της παραγράφου 1 δεν εφαρμόζεται στις εκστρατείες εμβολιασμού που ~~διενεργούνται από τον κλάδο και που~~ είναι εγκεκριμένες από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών. **[Τροπολογία 290]**

5. Η απαγόρευση της παραγράφου 1 εφαρμόζεται υπό την επιφύλαξη του άρθρου 21 της οδηγίας 2010/13/ΕΕ.

6. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν την άμεση διανομή φαρμάκων στο κοινό από τις φαρμακοβιομηχανίες για λόγους προώθησης.

Άρθρο 178

Διαφήμιση απευθυνόμενη στο κοινό

1. Υπό την επιφύλαξη του άρθρου 177, κάθε διαφήμιση φαρμάκου η οποία απευθύνεται στο κοινό πρέπει:

α) να είναι σχεδιασμένη κατά τρόπον ώστε να είναι προφανής ο διαφημιστικός χαρακτήρας του μηνύματος και το προϊόν να αναγνωρίζεται σαφώς ως φάρμακο·

β) να περιλαμβάνει τουλάχιστον:

i) την ονομασία του φαρμάκου και την κοινή ονομασία όταν το φάρμακο περιλαμβάνει μία μόνο δραστική ουσία·

ii) τις πληροφορίες ~~τις~~ ***που είναι*** απαραίτητες για την ορθή χρήση ***και απόρριψη*** του φαρμάκου· **[Τροπολογία 291]**

iii) ρητή και ευανάγνωστη προτροπή να διαβαστούν προσεκτικά οι οδηγίες που αναγράφονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης ή στην εξωτερική συσκευασία, ανάλογα με την περίπτωση ***και να ζητηθεί η συμβουλή ιατρού ή φαρμακοποιού για επιπλέον πληροφορίες***. **[Τροπολογία 292]**

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν ότι η διαφήμιση ενός φαρμάκου προς το κοινό μπορεί, κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, να περιλαμβάνει μόνον την ονομασία του φαρμάκου ή της δραστικής του ουσίας, ή το εμπορικό σήμα, εφόσον αποκλειστικός σκοπός της διαφήμισης είναι η υπενθύμιση.

2α. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας για τον καθορισμό απαιτήσεων σχετικά με την άμεση και έμμεση διαφήμιση φαρμάκων μέσω των μέσων κοινωνικής δικτύωσης και άλλων πλατφορμών μέσων ενημέρωσης και τις τοποθετήσεις προϊόντων από διασημότητες και επηρεαστές γνώμης (influencers). **[Τροπολογία 293]**

Άρθρο 179

Περιορισμοί σχετικά με τη διαφήμιση που απευθύνεται στο κοινό

1. Η διαφήμιση φαρμάκου η οποία απευθύνεται στο κοινό δεν μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε στοιχείο το οποίο:

α) εμφανίζει ως περιττή την επίσκεψη σε ιατρό ή τη χειρουργική επέμβαση, ιδίως παρέχοντας διάγνωση ή συνιστώντας θεραπεία δι' αλληλογραφίας·

β) υπαινίσσεται ότι η επίδραση του φαρμάκου είναι εξασφαλισμένη, είναι απαλλαγμένη από ανεπιθύμητες ενέργειες ή είναι ισοδύναμη προς ή ανώτερη από άλλη θεραπευτική αγωγή ή φάρμακο·

γ) υπαινίσσεται ότι η υγεία του ατόμου μπορεί να ενισχυθεί με τη χρήση του φαρμάκου·

δ) υπαινίσσεται ότι η υγεία του ατόμου μπορεί να υποστεί βλάβη αν δεν χρησιμοποιήσει το φάρμακο·

ε) απευθύνεται κατ' αποκλειστικότητα ή κατά κύριο λόγο στα παιδιά·

στ) αναφέρεται σε σύσταση επιστημόνων, ατόμων ασχολούμενων επαγγελματικά με την υγεία ή άλλων διάσημων ατόμων που, αν και δεν είναι ούτε επιστήμονες ούτε επαγγελματικά ασχολούμενοι με την υγεία, μπορούν, λόγω φήμης, να προωθήσουν την κατανάλωση φαρμάκων·

ζ) εξομοιώνει το φάρμακο με τρόφιμο, καλλυντικό ή άλλο καταναλωτικό προϊόν·

η) υπαινίσσεται ότι η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου οφείλεται στο γεγονός ότι πρόκειται για ουσία φυσική ***ή μη χημική***· **[Τροπολογία 294]**

θ) θα μπορούσε, περιγράφοντας ή αναπαριστώντας λεπτομερώς τα συμπτώματα μιας ασθενείας, να οδηγήσει σε λανθασμένη αυτοδιάγνωση·

ι) αναφέρεται, με άστοχο, ανησυχητικό ή παραπλανητικό τρόπο, σε ισχυρισμούς περί ίασης·

ια) χρησιμοποιεί, με άστοχο, ανησυχητικό ή παραπλανητικό τρόπο, οπτικές αναπαραστάσεις αλλοιώσεων του ανθρώπινου σώματος που οφείλονται σε ασθένεια ή τραυματισμό, ή τη δράση φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα ή σε μέρη αυτού.

2. Η απαγόρευση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 στοιχείο δ) δεν αφορά τις εκστρατείες εμβολιασμού που αναφέρονται στο άρθρο 177 παράγραφος 4.

Άρθρο 180

Διαφήμιση που απευθύνεται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν φάρμακα

1. Κάθε διαφήμιση φαρμάκου η οποία απευθύνεται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν φάρμακα πρέπει να περιλαμβάνει:

α) ουσιώδεις πληροφορίες που αντιστοιχούν στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος·

β) το καθεστώς συνταγογράφησης φαρμάκου όσον αφορά την προμήθεια.

Επιπλέον, τα κράτη μέλη μπορούν να ορίζουν ότι η διαφήμιση αυτή πρέπει να αναφέρει την τιμή πώλησης ή ενδεικτικό τιμολόγιο των διαφόρων μορφών παρουσίασης καθώς και τις προϋποθέσεις επιστροφής του κόστους από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων.

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν ότι η διαφήμιση ενός φαρμάκου προς πρόσωπα που επιτρέπεται να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν τα προϊόντα αυτά μπορεί, παρά την παράγραφο 1, να περιλαμβάνει μόνον την ονομασία του φαρμάκου ή τη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία του, εφόσον υπάρχει, ή το εμπορικό σήμα εφόσον αποκλειστικός σκοπός της διαφήμισης είναι η υπενθύμιση.

Άρθρο 181

Υποστηρικτικά έγγραφα για διαφήμιση που απευθύνεται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν τα φάρμακα

1. Κάθε ενημερωτικό έντυπο σχετικό με φάρμακο το οποίο αποστέλλεται ή επιδίδεται, στο πλαίσιο της προώθησης των πωλήσεών του, σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να προμηθεύουν το φάρμακο πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 180 παράγραφος 1 και να διευκρινίζει την ημερομηνία σύνταξης ή τελευταίας αναθεώρησής του.

2. Όλες οι πληροφορίες που περιέχονται στο ενημερωτικό έντυπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πρέπει να είναι ακριβείς, επίκαιρες, επαληθεύσιμες και αρκετά πλήρεις ώστε να επιτρέπουν στον παραλήπτη να διαμορφώσει προσωπική αντίληψη για τη θεραπευτική αξία του φαρμάκου.

3. Οι παραθέσεις κειμένου, οι πίνακες και οι άλλες εικονογραφήσεις οι οποίες προέρχονται από ιατρικά περιοδικά ή άλλα επιστημονικά συγγράμματα και οι οποίες χρησιμοποιούνται στο ενημερωτικό έντυπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πρέπει να αναπαράγονται πιστά και η πηγή τους να διευκρινίζεται επακριβώς.

Άρθρο 182

Υποχρεώσεις σχετικά με τους ιατρικούς επισκέπτες

1. Οι ιατρικοί επισκέπτες εκπαιδεύονται επαρκώς από την επιχείρηση που τους απασχολεί και έχουν ικανοποιητικές επιστημονικές γνώσεις ώστε να παρέχουν ακριβείς και, κατά το δυνατόν, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που παρουσιάζουν. Οι πληροφορίες που παρέχουν οι ιατρικοί επισκέπτες είναι σύμφωνες με το άρθρο 176.

2. Κατά τη διάρκεια κάθε επίσκεψης, οι ιατρικοί επισκέπτες επιδίδουν στο επισκεπτόμενο πρόσωπο ή θέτουν στη διάθεσή του, για κάθε φάρμακο που παρουσιάζουν, περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος μαζί, αν η νομοθεσία του κράτους μέλους το επιτρέπει, με τις αναφερόμενες στο άρθρο 180 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο πληροφορίες για την τιμή και τους όρους επιστροφής των δαπανών.

3. Οι ιατρικοί επισκέπτες οφείλουν να αναφέρουν στην επιστημονική υπηρεσία η οποία αναφέρεται στο άρθρο 187 παράγραφος 1 όλες τις πληροφορίες που αφορούν τη χρήση των φαρμάκων τα οποία διαφημίζουν, ιδιαίτερα όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που τους γνωστοποιούνται από τα πρόσωπα που έχουν επισκεφθεί.

Άρθρο 183

Προώθηση πωλήσεων φαρμάκων

1. Στο πλαίσιο της προώθησης των πωλήσεων φαρμάκων σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν τα φάρμακα, απαγορεύεται η παροχή, προσφορά ή υπόσχεση στα εν λόγω πρόσωπα δώρου, χρηματικού ωφελήματος ή ωφελήματος εις είδος ~~εκτός από τα είδη αμελητέας αξίας που έχουν σχέση με το επάγγελμα του ιατρού ή φαρμακοποιού~~. **[Τροπολογία 295]**

2. Η φιλοξενία, στα πλαίσια εκδηλώσεων για την προώθηση των πωλήσεων, περιορίζεται πάντοτε αυστηρά στον κύριο στόχο της εκδήλωσης και δεν πρέπει να επεκτείνεται σε άλλα πρόσωπα πέραν των προσώπων που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν φάρμακα.

3. Τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν φάρμακα δεν μπορούν να ζητούν ή να αποδέχονται δέλεαρ που απαγορεύεται δυνάμει της παραγράφου 1 ή είναι αντίθετο προς τις διατάξεις της παραγράφου 2.

4. Τα υφιστάμενα μέτρα ή εμπορικές πρακτικές των κρατών μελών σε θέματα τιμής, περιθωρίων κέρδους και εκπτώσεων δεν θίγονται από τους κανόνες των παραγράφων 1, 2 και 3.

Άρθρο 184

Φιλοξενία σε επιστημονικές εκδηλώσεις

Οι διατάξεις του άρθρου 183 παράγραφος 1 δεν εμποδίζουν την άμεση ή έμμεση προσφορά φιλοξενίας κατά τη διάρκεια αποκλειστικά επαγγελματικών ή επιστημονικών εκδηλώσεων. Η φιλοξενία αυτή περιορίζεται πάντοτε αυστηρά στον κύριο επιστημονικό στόχο της εκδήλωσης. Δεν πρέπει να επεκτείνεται σε πρόσωπα άλλα από εκείνα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν τα φάρμακα.

Άρθρο 185

Παροχή δειγμάτων φαρμάκων

1. Κατ' εξαίρεση, είναι δυνατόν να χορηγούνται δωρεάν δείγματα φαρμάκων μόνον στα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να τα συνταγογραφούν και υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) πρόκειται για περιορισμένο αριθμό δειγμάτων κάθε συνταγογραφούμενου φαρμάκου ετησίως·

β) κάθε προσφορά δειγμάτων πρέπει να ανταποκρίνεται σε γραπτή αίτηση των προσώπων που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να προμηθεύουν φάρμακα, με ημερομηνία και υπογραφή·

γ) τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν δείγματα διαθέτουν επαρκές σύστημα ελέγχου και ευθύνης·

δ) τα δείγματα δεν είναι μεγαλύτερα από τη μικρότερη εμπορική συσκευασία·

ε) τα δείγματα φέρουν την ένδειξη «δωρεάν ιατρικό δείγμα — απαγορεύεται η πώληση» ή άλλη ανάλογη ένδειξη·

στ) τα δείγματα συνοδεύονται από αντίγραφο της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος·

ζ) δεν παρέχεται κανένα δείγμα φαρμάκων που περιέχουν ουσίες που έχουν ταξινομηθεί ως ***αντιβιοτικές,*** ψυχοτρόπες ή ναρκωτικές ουσίες, κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων. **[Τροπολογία 296]**

2. Κατ' εξαίρεση, είναι επίσης δυνατόν να χορηγούνται δωρεάν δείγματα φαρμάκων που δεν υπόκεινται σε ιατρική συνταγή σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν τα φάρμακα, υπό τις προϋποθέσεις της παραγράφου 1.

3. Τα κράτη μέλη μπορούν να περιορίζουν περαιτέρω τη διανομή δειγμάτων ορισμένων φαρμάκων.

Άρθρο 186

Εφαρμογή των διατάξεων για τη διαφήμιση από τα κράτη μέλη

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για την ύπαρξη κατάλληλων και αποτελεσματικών μέσων ελέγχου της διαφήμισης φαρμάκων. ***Τουλάχιστον για διαφημίσεις που απευθύνονται στο γενικό κοινό,*** τα μέσα αυτά~~, που μπορούν να~~ βασίζονται σε ένα σύστημα προηγούμενου ελέγχου~~, πρέπει~~ ***και*** οπωσδήποτε ~~να~~ περιλαμβάνουν διατάξεις σύμφωνα με τις οποίες τα πρόσωπα ή οι οργανώσεις που έχουν, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία, έννομο συμφέρον για την απαγόρευση κάθε διαφήμισης ασυμβίβαστης με το παρόν κεφάλαιο, μπορούν να προσφύγουν στα δικαστήρια κατά τέτοιας διαφήμισης ή να προσβάλουν τη διαφήμιση αυτή ενώπιον της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους προκειμένου αυτή είτε να αποφανθεί για τις καταγγελίες αυτές είτε να κινήσει τις κατάλληλες δικαστικές διαδικασίες. **[Τροπολογία 297]**

2. Στο πλαίσιο των νομικών διατάξεων που αναφέρονται στην παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μεταβιβάζουν στα δικαστήρια ή στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αρμοδιότητες που τα καθιστούν αρμόδια, σε περίπτωση που θεωρούν ότι τα μέτρα αυτά είναι αναγκαία λόγω των διακυβευόμενων συμφερόντων, και ιδίως του γενικού συμφέροντος:

α) να διατάσσουν την παύση μιας παραπλανητικής διαφήμισης ή να κινούν τις δέουσες νομικές διαδικασίες ώστε να διατάσσεται η παύση της διαφήμισης αυτής· ή

β) να απαγορεύουν τη διαφήμιση αυτή ή να κινούν τις κατάλληλες νομικές διαδικασίες για να διαταχθεί η απαγόρευση της παραπλανητικής διαφήμισης, εάν η δημοσίευσή της επίκειται αλλά δεν έχει ακόμη επέλθει.

Τα κράτη μέλη μεταβιβάζουν στα δικαστήρια ή στις αρμόδιες αρχές τις αρμοδιότητες που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχεία α) και β), έστω και αν δεν αποδεικνύεται πραγματική απώλεια ή ζημία, ή πρόθεση ή αμέλεια εκ μέρους του διαφημιζόμενου.

3. Τα κράτη μέλη ορίζουν ότι τα μέτρα που προβλέπονται στην παράγραφο 2 μπορούν να λαμβάνονται στο πλαίσιο μιας συνοπτικής διαδικασίας με προσωρινά αποτελέσματα ή με οριστικά αποτελέσματα.

Εναπόκειται σε κάθε κράτος μέλος να ορίζει ποια από τις δύο εναλλακτικές λύσεις που προβλέπονται στο πρώτο εδάφιο θα επιλεγεί.

4. Τα κράτη μέλη μπορούν να μεταβιβάζουν στα δικαστήρια ή στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αρμοδιότητες που τα καθιστούν αρμόδια, με σκοπό να εξαλειφθούν τα μακροχρόνια αποτελέσματα μιας παραπλανητικής διαφήμισης της οποίας η παύση διατάχθηκε με οριστική απόφαση:

α) να απαιτούν την πλήρη ή μερική δημοσίευση της απόφασης αυτής, με τη μορφή που κρίνουν κατάλληλη·

β) να απαιτούν, επιπλέον, τη δημοσίευση μιας διορθωτικής ανακοίνωσης.

4α. Τα κράτη μέλη δημιουργούν και διατηρούν εθνικό μητρώο διαφάνειας για τις μεταβιβάσεις αξίας σχετικά με τις διαφημιστικές δραστηριότητες που αναφέρονται στα άρθρα 175, 177, 180 και 182 έως 185, οι οποίες απευθύνονται σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν φάρμακα. Η Επιτροπή δημοσιεύει στον ιστότοπό της κατάλογο που αναφέρεται σε όλα τα εθνικά μητρώα. **[Τροπολογία 298]**

4β. Τα εθνικά μητρώα που αναφέρονται στην παράγραφο 4α του παρόντος άρθρου περιλαμβάνουν, κατ' ελάχιστον, τις ακόλουθες πληροφορίες:

α) το όνομα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας·

β) το όνομα του προσώπου που είναι εξουσιοδοτημένο να συνταγογραφεί φάρμακα·

γ) το εν λόγω φάρμακο·

δ) το είδος διαφημιστικής δραστηριότητας, που αναφέρεται στο άρθρο 175 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο στοιχεία β) έως ζ) και στο άρθρο 184·

ε) τη χρηματική αξία. **[Τροπολογία 299]**

4γ. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας χρησιμοποιούν το εθνικό μητρώο διαφάνειας που αναφέρεται στην παράγραφο 4α για να υποβάλουν τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 4β σχετικά με κάθε πρόσωπο που είναι εξουσιοδοτημένο να συνταγογραφεί φάρμακα στο κράτος μέλος όπου λαμβάνει χώρα η εν λόγω δραστηριότητα. **[Τροπολογία 300]**

5. Οι παράγραφοι 1 έως **4 4γ** δεν αποκλείουν τον προαιρετικό έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων από αυτορρυθμιζόμενους φορείς ~~και την προσφυγή σε τέτοιους φορείς, εφόσον υπάρχουν διαδικασίες ενώπιον των φορέων αυτών πέραν των δικαστικών ή διοικητικών διαδικασιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1~~. **[Τροπολογία 301]**

Άρθρο 187

Εφαρμογή των διατάξεων για τη διαφήμιση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας

1. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας δημιουργούν στην επιχείρησή τους ή σε μη κερδοσκοπικές οντότητες επιστημονική υπηρεσία επιφορτισμένη με την πληροφόρηση σχετικά με τα φάρμακα που θέτουν σε κυκλοφορία στην αγορά.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

α) θέτει στη διάθεση ή κοινοποιεί στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ή τα όργανα τα επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων ένα αντίγραφο κάθε διαφήμισης που πραγματοποίησε η επιχείρησή του ή μη κερδοσκοπικές οντότητες, συνοδευόμενο από δελτίο όπου αναγράφονται οι αποδέκτες, ο τρόπος μετάδοσης και η ημερομηνία της πρώτης μετάδοσης·

β) εξασφαλίζει ότι η διαφήμιση φαρμάκων που πραγματοποιεί η επιχείρησή του ή μη κερδοσκοπικές οντότητες είναι σύμφωνη με τα όσα ορίζει το παρόν κεφάλαιο·

γ) εξασφαλίζει ότι οι ιατρικοί επισκέπτες που εργάζονται για την επιχείρησή του ή για μη κερδοσκοπικές οντότητες είναι καταρτισμένοι με τρόπο επαρκή και τηρούν τις υποχρεώσεις που έχουν δυνάμει του άρθρου 182 παράγραφοι 2 και 3·

δ) παρέχει στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ή τα όργανα που είναι επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων τις πληροφορίες και τη συνδρομή που χρειάζονται για την εκτέλεση των καθηκόντων τους·

δα) αναφέρουν δραστηριότητες στα εθνικά μητρώα, όπως ορίζεται στο άρθρο 186 παράγραφος 4γ· **[Τροπολογία 302]**

ε) μεριμνά για την άμεση και πλήρη τήρηση των αποφάσεων των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών ή των οργάνων που είναι επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων.

3. Τα κράτη μέλη δεν απαγορεύουν τις δραστηριότητες από κοινού προώθησης ενός και του αυτού φαρμάκου από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας και από μία ή περισσότερες επιχειρήσεις που ορίζονται από τους κατόχους της άδειας.

Κεφάλαιο XIV

Εποπτεία και έλεγχοι

Τμήμα 1

Εποπτεία

Άρθρο 188

Σύστημα εποπτείας και επιθεωρήσεων

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους, σε συνεργασία με τον Οργανισμό και, κατά περίπτωση, με άλλα κράτη μέλη, διασφαλίζει τη συμμόρφωση με τους κανόνες της παρούσας οδηγίας, δηλαδή με τις αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και της ορθής πρακτικής διανομής που αναφέρονται στα άρθρα 160 και 161.

Για τους σκοπούς του πρώτου εδαφίου, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εφαρμόζει σύστημα εποπτείας το οποίο περιλαμβάνει τα ακόλουθα μέτρα:

α) αναγγελθείσες και, κατά περίπτωση, αιφνιδιαστικές επιτόπιες επιθεωρήσεις·

β) εξ αποστάσεως επιθεωρήσεις, όπου αυτό δικαιολογείται·

γ) μέτρα ελέγχου της συμμόρφωσης·

δ) αποτελεσματική παρακολούθηση των αποτελεσμάτων των μέτρων που αναφέρονται στα στοιχεία α), β) και γ).

2. Οι αρμόδιες αρχές του οικείου κράτους μέλους και ο Οργανισμός ανταλλάσσουν πληροφορίες σχετικά με τις επιθεωρήσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο στοιχεία α) και β), οι οποίες έχουν προγραμματιστεί ή έχουν διεξαχθεί, και συνεργάζονται για τον συντονισμό των εν λόγω επιθεωρήσεων.

3. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εξασφαλίζει ότι τα μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο εφαρμόζονται από τους εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους:

α) με κατάλληλη συχνότητα, βάσει του κινδύνου, στους χώρους ή σε σχέση με τις δραστηριότητες των παρασκευαστών φαρμάκων, οι οποίοι είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση ή σε τρίτες χώρες, μεταξύ άλλων, εφόσον αρμόζει, σε κεντρικές ή αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις, καθώς και στους χώρους ή σε σχέση με τις δραστηριότητες των διανομέων χονδρικής φαρμάκων που είναι εγκαταστημένοι στην Ένωση·

β) με κατάλληλη συχνότητα με βάση τον κίνδυνο, στους χώρους ή σε σχέση με τις δραστηριότητες των παρασκευαστών δραστικών ουσιών που είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση ή σε τρίτες χώρες και στους χώρους ή σε σχέση με τις δραστηριότητες εισαγωγέων ή διανομέων δραστικών ουσιών που είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση.

4. Για τον καθορισμό της κατάλληλης συχνότητας με βάση τον κίνδυνο, που αναφέρεται στην παράγραφο 3 στοιχείο β), η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί:

α) να βασίζεται σε εκθέσεις επιθεώρησης από αξιόπιστες μη ενωσιακές ρυθμιστικές αρχές·

β) να λαμβάνει υπόψη το εάν ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας είναι εγκατεστημένος σε τρίτη χώρα που περιλαμβάνεται στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 159 παράγραφος 2.

5. Όταν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους το κρίνει αναγκαίο, ιδίως όταν υπάρχουν υπόνοιες ότι δεν τηρούνται οι κανόνες της παρούσας οδηγίας, συμπεριλαμβανομένων των αρχών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και ορθής πρακτικής διανομής που αναφέρονται στα άρθρα 160 και 161, ***ή βάσει εκτίμησης επικινδυνότητας*** μπορεί να αναθέτει στους εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της να εφαρμόζουν τα μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο στους χώρους ή στις δραστηριότητες: **[Τροπολογία 303]**

α) παρασκευαστών ή εισαγωγέων φαρμάκων που υποβάλλουν αίτηση για άδεια παρασκευής, ή διανομέων χονδρικής που υποβάλλουν αίτηση για άδεια χονδρικής διανομής·

β) παρασκευαστών δραστικής ουσίας που υποβάλλουν αίτηση καταχώρισης ή εγκαταστάσεων παρασκευής που υποβάλλουν αίτηση καταχώρισης ως αποκεντρωμένες εγκαταστάσεις·

γ) κατόχων αδειών κυκλοφορίας·

δ) διανομέων φαρμάκων***, ή παρασκευαστών ή διανομέων*** ~~ή~~ δραστικών ουσιών που βρίσκονται σε τρίτες χώρες· **[Τροπολογία 304]**

ε) παρασκευαστών εκδόχων, λειτουργικών εκδόχων, αρχικών υλικών ή ενδιάμεσων προϊόντων που είναι εγκατεστημένοι στην επικράτεια του κράτους μέλους ή σε τρίτη χώρα·

στ) εισαγωγέων εκδόχων, λειτουργικών εκδόχων, αρχικών υλικών ή ενδιάμεσων προϊόντων που είναι εγκατεστημένοι στην επικράτεια του κράτους μέλους·

ζ) προσώπων που πρακτορεύουν φάρμακα, τα οποία είναι εγκατεστημένα στην επικράτεια του κράτους μέλους.

5α. Ο Οργανισμός καταρτίζει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση της βάσης δεδομένων της Ένωσης. **[Τροπολογία 305]**

6. Τα μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο μπορούν επίσης να εφαρμόζονται κατόπιν αιτήματος αρμόδιας αρχής κράτους μέλους, της Επιτροπής ή του Οργανισμού στην Ένωση ή σε τρίτες χώρες ή, κατά περίπτωση, ζητώντας από επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή από εργαστήριο που έχει ορίσει για τον σκοπό αυτόν το κράτος μέλος τη διενέργεια ελέγχων επί δειγμάτων.

7. Κάθε κράτος μέλος εξασφαλίζει ότι οι εξουσιοδοτημένοι εκπρόσωποι των αρμόδιων αρχών του έχουν την αρμοδιότητα και την υποχρέωση να εκτελούν μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες δραστηριότητες:

α) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις παρασκευής ή εμπορίας των παρασκευαστών φαρμάκων, δραστικών ουσιών ή εκδόχων, καθώς και τα εργαστήρια που επιφορτίζονται από τον κάτοχο της άδειας παρασκευής να πραγματοποιούν επαληθεύσεις και ελέγχους δυνάμει του άρθρου 8·

β) να λαμβάνουν δείγματα κατά τη διάρκεια επιθεώρησης ή να ζητούν δείγματα στο πλαίσιο των μέτρων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο, συμπεριλαμβανομένου κάθε απαιτούμενου βασικού υλικού δοκιμής ή αντιδραστηρίου με σκοπό τη διενέργεια ανεξάρτητων δοκιμών από επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή από εργαστήριο που έχει ορίσει ένα κράτος μέλος για τον σκοπό αυτόν·

γ) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις, τα αρχεία, τα έγγραφα και το κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του κατόχου άδειας κυκλοφορίας ή κάθε επιχείρησης στην οποία ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αναθέτει την εκτέλεση των δραστηριοτήτων που περιγράφονται στο κεφάλαιο IX.

8. Οι επιθεωρήσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεύτερο εδάφιο στοιχεία α) και β) διενεργούνται σύμφωνα με τις αρχές που αναφέρονται στο άρθρο 190.

9. Μετά από κάθε επιθεώρηση που διενεργείται σύμφωνα με τις παραγράφους 3 και 5, η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους εκδίδει έκθεση σχετικά με τη συμμόρφωση των δραστηριοτήτων παρασκευής που επιθεωρήθηκαν με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τις ορθές πρακτικές διανομής που αναφέρονται στα άρθρα 160 και 161, κατά περίπτωση.

10. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην οποία οι εξουσιοδοτημένοι εκπρόσωποί της διενεργούν επιθεωρήσεις σύμφωνα με τις παραγράφους 3 και 5 κοινοποιεί το σχέδιο έκθεσής της στην επιθεωρηθείσα οντότητα.

11. Πριν από την έγκριση της έκθεσης, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δίνει στην επιθεωρηθείσα οντότητα τη δυνατότητα να υποβάλει παρατηρήσεις.

12. Με την επιφύλαξη τυχόν ρυθμίσεων που έχουν συμφωνηθεί μεταξύ της Ένωσης και τρίτης χώρας, ένα κράτος μέλος, η Επιτροπή ή ο Οργανισμός μπορούν να ζητήσουν από παρασκευαστή φαρμάκου ή δραστικής ουσίας εγκατεστημένο σε τρίτη χώρα να υποβληθεί σε επιθεώρηση όπως αναφέρεται στο παρόν άρθρο.

13. Εντός 90 ημερών από την ολοκλήρωση επιθεώρησης που διενεργείται σύμφωνα με τις παραγράφους 3 και 5, η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους χορηγεί στην επιθεωρηθείσα οντότητα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την ορθή παρασκευαστική πρακτική ή τις ορθές πρακτικές διανομής, εάν η επιθεώρηση καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η επιθεωρηθείσα οντότητα συμμορφώνεται με τις αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ή των ορθών πρακτικών διανομής που αναφέρονται στα άρθρα 160 και 161.

14. Εάν η επιθεώρηση που διενεργήθηκε σύμφωνα με τις παραγράφους 3, 4 και 5 συμπεράνει ότι η επιθεωρηθείσα οντότητα δεν συμμορφώνεται με τις αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ή των ορθών πρακτικών διανομής που αναφέρονται στα άρθρα 160 και 161, η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους εκδίδει δήλωση μη συμμόρφωσης.

15. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους καταχωρίζει τα πιστοποιητικά ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ή ορθών πρακτικών διανομής στη σχετική βάση δεδομένων της Ένωσης που τηρείται από τον Οργανισμό εξ ονόματος της Ένωσης. Σύμφωνα με το άρθρο 157, η αρμόδια αρχή των κρατών μελών εγγράφει επίσης πληροφορίες στην εν λόγω βάση δεδομένων σχετικά με την καταχώριση των εισαγωγέων, των παρασκευαστών και των διανομέων δραστικών ουσιών και των αποκεντρωμένων εγκαταστάσεων που ασκούν αποκεντρωμένες δραστηριότητες παρασκευής, συμπεριλαμβανομένου του αντίστοιχου συνδέσμου της βάσης δεδομένων τους με την άδεια παρασκευής της κεντρικής εγκατάστασης.

16. Αν η επιθεώρηση που διενεργείται σύμφωνα με την παράγραφο 5 συμπεράνει ότι η επιθεωρούμενη οντότητα δεν τηρεί τις νομικές απαιτήσεις ή τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ή ορθών πρακτικών διανομής που αναφέρονται στα άρθρα 160 και 161, η πληροφορία αυτή καταχωρίζεται στη βάση δεδομένων της Ένωσης που αναφέρεται στην παράγραφο 15.

17. Αν το συμπέρασμα της δραστηριότητας που διεξάγεται σύμφωνα με την παράγραφο 7 είναι ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν συμμορφώνεται με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης όπως περιγράφεται στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και με το κεφάλαιο IX, η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους γνωστοποιεί τις ελλείψεις στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και του δίνει τη δυνατότητα να υποβάλει τις παρατηρήσεις του.

Σε αυτή την περίπτωση, το οικείο κράτος μέλος ενημερώνει σχετικά τα άλλα κράτη μέλη, τον Οργανισμό και την Επιτροπή.

Κατά περίπτωση, το οικείο κράτος μέλος λαμβάνει τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσει ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπόκειται σε αποτελεσματικές, αναλογικές και αποτρεπτικές κυρώσεις, σύμφωνα με το άρθρο 206.

Άρθρο 189

Συνεργασία στον τομέα των επιθεωρήσεων

1. Κατόπιν αιτήματος μίας ή περισσότερων αρμόδιων αρχών, οι επιθεωρήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 188 παράγραφοι 3 και 5 μπορούν να διενεργούνται από εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους από περισσότερα του ενός κράτη μέλη, από κοινού με τους επιθεωρητές του Οργανισμού σύμφωνα με το άρθρο 52 παράγραφος 2 στοιχείο α) του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] («κοινή επιθεώρηση»).

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που λαμβάνει αίτημα για κοινή επιθεώρηση καταβάλλει κάθε εύλογη προσπάθεια για να κάνει δεκτό το αίτημα αυτό και συντονίζει και υποστηρίζει την εν λόγω κοινή επιθεώρηση, σε περιπτώσεις που:

α) αποδεικνύεται ή υπάρχουν βάσιμοι λόγοι υποψίας ότι οι δραστηριότητες που εκτελούνται στην επικράτεια του κράτους μέλους που λαμβάνει το αίτημα ενέχουν κίνδυνο για την ασφάλεια και την ποιότητα στο κράτος μέλος της αρμόδιας αρχής που ζητεί την κοινή επιθεώρηση·

β) οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους που ζητεί την κοινή επιθεώρηση απαιτούν εξειδικευμένη τεχνική εμπειρογνωσία στο κράτος μέλος που λαμβάνει το αίτημα κοινής επιθεώρησης·

γ) η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που λαμβάνει το αίτημα συμφωνεί ότι υπάρχουν άλλοι βάσιμοι λόγοι για τη διενέργεια κοινής επιθεώρησης όπως η εκπαίδευση επιθεωρητών και η ανταλλαγή ορθής πρακτικής.

2. Οι αρμόδιες αρχές που συμμετέχουν σε κοινή επιθεώρηση συνάπτουν συμφωνία πριν από την επιθεώρηση η οποία ορίζει τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α) το αντικείμενο και τον στόχο της κοινής επιθεώρησης·

β) τους ρόλους των συμμετεχόντων επιθεωρητών κατά τη διάρκεια και μετά την επιθεώρηση, συμπεριλαμβανομένου του ορισμού αρχής η οποία είναι επικεφαλής της επιθεώρησης·

γ) τις εξουσίες και τις αρμοδιότητες καθεμίας από τις αρμόδιες αρχές.

3. Οι συμμετέχουσες στην κοινή επιθεώρηση αρμόδιες αρχές δεσμεύονται στην εν λόγω συμφωνία να αποδεχτούν από κοινού τα αποτελέσματα της επιθεώρησης.

4. Σε περίπτωση που η κοινή επιθεώρηση διενεργείται σε ένα από τα κράτη μέλη, η αρμόδια αρχή που είναι επικεφαλής της κοινής επιθεώρησης διασφαλίζει ότι η κοινή επιθεώρηση διενεργείται σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία του κράτους μέλους στο οποίο πραγματοποιείται.

5. Τα κράτη μέλη μπορούν να καταρτίζουν προγράμματα κοινής επιθεώρησης για τη διευκόλυνση των τακτικών κοινών επιθεωρήσεων. Τα κράτη μέλη μπορούν να εφαρμόζουν τα προγράμματα αυτά βάσει συμφωνίας, όπως αναφέρεται στις παραγράφους 2 και 3.

6. Μια αρμόδια αρχή κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει από άλλη αρμόδια αρχή να αναλάβει μία από τις επιθεωρήσεις της που αναφέρονται στο άρθρο 188 παράγραφοι 3 και 5.

7. Η άλλη αρμόδια αρχή του κράτους μέλους γνωστοποιεί στην αιτούσα αρμόδια αρχή εάν αποδέχεται το αίτημα διενέργειας της επιθεώρησης εντός 10 ημερών. Εφόσον το αποδεχθεί, είναι υπεύθυνη ως αρμόδια αρχή για τη διενέργεια των επιθεωρήσεων σύμφωνα με το παρόν τμήμα.

8. Για τους σκοπούς της παραγράφου 6, και εφόσον το αίτημα γίνει αποδεκτό, η αιτούσα αρμόδια αρχή υποβάλλει εγκαίρως τις σχετικές πληροφορίες που είναι αναγκαίες για τη διενέργεια της επιθεώρησης στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που έκανε δεκτό το αίτημα.

Άρθρο 190

Κατευθυντήριες γραμμές επιθεωρήσεων

1. Η Επιτροπή δύναται να εκδίδει εκτελεστικές πράξεις για τον καθορισμό των εφαρμοστέων αρχών όσον αφορά τα ακόλουθα:

α) το σύστημα εποπτείας που αναφέρεται στο άρθρο 188 παράγραφος 1·

β) τις κοινές επιθεωρήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 189 παράγραφος 1·

γ) την ανταλλαγή πληροφοριών και τη συνεργασία για τον συντονισμό των επιθεωρήσεων στο σύστημα εποπτείας μεταξύ των κρατών μελών και του Οργανισμού· και

δ) αξιόπιστες μη ενωσιακές ρυθμιστικές αρχές.

Οι εκτελεστικές πράξεις που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 214 παράγραφος 2.

2. Τα κράτη μέλη, σε συνεργασία με τον Οργανισμό, αποφασίζουν για τη μορφή και το περιεχόμενο της άδειας παρασκευής που αναφέρεται στο άρθρο 142 παράγραφος 1 και της άδειας χονδρικής διανομής που αναφέρεται στο άρθρο 163 παράγραφος 1, της έκθεσης που αναφέρεται στο άρθρο 188, και των πιστοποιητικών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και των πιστοποιητικών ορθών πρακτικών διανομής που αναφέρονται στο άρθρο 188 παράγραφος 13.

Τμήμα 2

Έλεγχοι

Άρθρο 191

Έλεγχος των φαρμάκων

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου και ενδεχομένως ο κάτοχος άδειας παρασκευής να αποδεικνύουν ότι διεξήχθησαν έλεγχοι στο φάρμακο ή στα συστατικά και έλεγχοι σε ενδιάμεσο στάδιο της διαδικασίας παρασκευής, σύμφωνα με τις μεθόδους του παραρτήματος Ι.

Άρθρο 192

Υποβολή εκθέσεων ελέγχου για ανοσολογικά φάρμακα

Για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 191, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτήσουν από τους παρασκευαστές ανοσολογικών φαρμάκων να υποβάλλουν σε μια αρμόδια αρχή των κρατών μελών αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου, υπογεγραμμένων από το ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με το άρθρο 153.

Άρθρο 193

Έλεγχος παρτίδων συγκεκριμένου φαρμάκου από τα κράτη μέλη

1. Όταν το κρίνει αναγκαίο προς το συμφέρον της δημόσιας υγείας, οποιοδήποτε κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας:

α) ζώντων εμβολίων·

β) ανοσολογικών φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται στην αρχική ανοσοποίηση βρεφών ή άλλων ομάδων που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο·

γ) ανοσολογικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε προγράμματα ανοσοποίησης στον τομέα της δημόσιας υγείας·

δ) νέων ανοσολογικών φαρμάκων ή ανοσολογικών φαρμάκων που έχουν παρασκευαστεί με νέες ή τροποποιημένες τεχνικές ή αποτελούν καινοτομία για συγκεκριμένο παρασκευαστή, κι αυτό για μια μεταβατική περίοδο που κανονικά καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος·

να παρέχει δείγματα από κάθε παρτίδα του χύδην προϊόντος ή του φαρμάκου προκειμένου να εξεταστούν από επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή από εργαστήριο που ορίστηκε προς τούτο από κράτος μέλος, πριν το προϊόν αποδεσμευτεί για κυκλοφορία στην αγορά, εκτός εάν η αρμόδια αρχή άλλου κράτους μέλους έχει ήδη εξετάσει την εν λόγω παρτίδα και έχει δηλώσει ότι είναι σύμφωνη προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Στην περίπτωση αυτή, η δήλωση συμμόρφωσης που εκδίδεται από άλλο κράτος μέλος αναγνωρίζεται άμεσα. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε η εξέταση αυτή να ολοκληρώνεται μέσα σε 30 ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων.

2. Όταν, για το συμφέρον της δημόσιας υγείας, το προβλέπει η νομοθεσία ενός κράτους μέλους, οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους μπορούν να ζητήσουν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου παραγόμενου από ανθρώπινο αίμα ή από πλάσμα ανθρώπινου αίματος να υποβάλει στον έλεγχο επίσημου εργαστηρίου ελέγχου φαρμάκων ή εργαστηρίου που ορίστηκε προς τούτο από κράτος μέλος, δείγματα από κάθε παρτίδα του χύδην προϊόντος ή του φαρμάκου πριν το προϊόν αποδεσμευτεί για ελεύθερη κυκλοφορία, εκτός εάν οι αρμόδιες αρχές ενός άλλου κράτους μέλους έχουν ήδη εξετάσει τη συγκεκριμένη παρτίδα και έχουν δηλώσει ότι είναι σύμφωνη προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. ***Στην περίπτωση αυτή, η δήλωση συμμόρφωσης που εκδίδεται από άλλο κράτος μέλος αναγνωρίζεται.*** Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε η εξέταση αυτή να ολοκληρώνεται μέσα σε 60 ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων. **[Τροπολογία 306]**

Άρθρο 194

Διαδικασίες για την παρασκευή φαρμάκων παραγόμενων από ~~ανθρώπινο αίμα ή από πλάσμα ανθρώπινου αίματος~~ ***ουσίες ανθρώπινης προέλευσης*** **[Τροπολογία 307]**

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε να διασφαλίσουν ότι οι διαδικασίες παρασκευής και καθαρισμού που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμάκων παραγόμενων από ~~ανθρώπινο αίμα ή από πλάσμα ανθρώπινου αίματος~~ ***ουσίες ανθρώπινης προέλευσης*** επικυρώνονται κατάλληλα και εξασφαλίζουν ότι οι παρτίδες είναι ομοιόμορφες και, στο μέτρο που αυτό είναι τεχνικά δυνατόν, είναι απαλλαγμένες από ***κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία, συμπεριλαμβανομένων μολύνσεων*** ~~την παρουσία συγκεκριμένων ιών~~. **[Τροπολογία 308]**

2. Προς τούτο ο παρασκευαστής γνωστοποιεί στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ~~τη μέθοδο~~ ***τις μεθόδους*** που χρησιμοποιεί για ~~τον περιορισμό ή την εξάλειψη των παθογόνων ιών που μπορούν να μεταδοθούν μέσω των φαρμάκων που παράγονται από ανθρώπινο αίμα ή από πλάσμα ανθρώπινου αίματος~~ ***τη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας των ουσιών ανθρώπινης προέλευσης, όπως περιγράφεται στον κανονισμό (ΕΕ) 2024/1938***. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν να υποβάλλουν στον έλεγχο κρατικού εργαστηρίου ή εργαστηρίου που έχει οριστεί για τον σκοπό αυτόν, δείγματα του χύδην προϊόντος ή του φαρμάκου, κατά την εξέταση της αίτησης που προβλέπεται στο άρθρο 29 ή μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. **[Τροπολογία 309]**

Κεφάλαιο XV

Περιορισμοί αδειών κυκλοφορίας

Άρθρο 195

Αναστολή, ανάκληση ή τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

1. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ή, σε περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή, αναστέλλουν, ανακαλούν ή τροποποιούν μια άδεια κυκλοφορίας, όταν κρίνεται ότι το φάρμακο είναι επιβλαβές ή ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα ή ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου δεν είναι ευνοϊκή ή ότι το φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση. Το φάρμακο θεωρείται ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, όταν συμπεραίνεται ότι δεν μπορούν να ληφθούν θεραπευτικά αποτελέσματα από το φάρμακο.

2. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ή, στην περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή μπορούν να αναστέλλουν, να ανακαλούν ή να τροποποιούν μια άδεια κυκλοφορίας, εάν έχει εντοπιστεί σοβαρός κίνδυνος για το περιβάλλον ή τη δημόσια υγεία και δεν έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ***και οι κίνδυνοι δεν μπορούν να μετριαστούν βάσει των όρων που καθορίζονται στο άρθρο 44 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο η), ή στο άρθρο 87 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο γ), μετά από απόφαση αναστολής ή τροποποίησης. Κάθε τέτοια απόφαση λαμβάνει υπόψη τα κλινικά οφέλη του φαρμάκου και τις ανάγκες των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπειών.*** **[Τροπολογία 310]**

3. Άδεια κυκλοφορίας δύναται επίσης να αναστέλλεται, να ανακαλείται ή να τροποποιείται όταν τα στοιχεία στα οποία στηρίζεται η αίτηση, όπως προβλέπεται στα άρθρα 6, 9 έως 14 ή στα παραρτήματα I έως V, είναι λανθασμένα ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 90, ή όταν τυχόν όροι που αναφέρονται στα άρθρα 44, 45 και 87 δεν έχουν ικανοποιηθεί ή όταν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 191 δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

4. Η παράγραφος 2 εφαρμόζεται επίσης σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η παρασκευή του φαρμάκου δεν πραγματοποιείται τηρώντας τις ενδείξεις που παρέχονται κατ' εφαρμογή του παραρτήματος I ή κατά τις οποίες οι έλεγχοι δεν διενεργούνται κατά τις μεθόδους ελέγχου που περιγράφονται σύμφωνα με το παράρτημα I.

5. Οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους ή, σε περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή, αναστέλλουν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολο αυτών, όταν δεν τηρείται πλέον μία από τις προβλεπόμενες στο άρθρο 143 απαιτήσεις.

Άρθρο 196

Απαγόρευση προμήθειας ή απόσυρση φαρμάκου από την αγορά

1. Με την επιφύλαξη των μέτρων του άρθρου 195, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και, σε περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε να απαγορεύεται η προμήθεια του φαρμάκου και να αποσύρεται το εν λόγω φάρμακο από την αγορά όταν κρίνεται ότι:

α) το φάρμακο είναι επιβλαβές·

β) η θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου είναι ανύπαρκτη·

γ) η σχέση οφέλους/κινδύνου δεν είναι ευνοϊκή·

δ) το φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση·

ε) οι έλεγχοι στο φάρμακο ή στα συστατικά και σε ενδιάμεσο στάδιο της παρασκευής δεν πραγματοποιήθηκαν ή κάποια άλλη απαίτηση ή υποχρέωση σχετική με την χορήγηση της άδειας παρασκευής δεν τηρήθηκε· ή

στ) έχει εντοπιστεί σοβαρός κίνδυνος για το περιβάλλον ή για τη δημόσια υγεία μέσω του περιβάλλοντος και δεν έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ***βάσει των όρων που καθορίζονται στο άρθρο 44 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο η) ή στο άρθρο 87 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο γ)· κάθε τέτοια απόφαση λαμβάνει επίσης υπόψη τα κλινικά οφέλη του φαρμάκου και τις ανάγκες των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπειών***. **[Τροπολογία 311]**

2. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή, σε περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή δύναται να περιορίσει την απαγόρευση της προμήθειας ή την απόσυρση από την κυκλοφορία σε εκείνες μόνο τις παρτίδες παραγωγής που για τις οποίες υπάρχουν ανησυχίες.

3. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους ή, σε περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή, δύναται, για φάρμακο του οποίου η προμήθεια έχει απαγορευτεί ή το οποίο έχει αποσυρθεί από την αγορά σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2 και σε εξαιρετικές περιπτώσεις κατά τη διάρκεια μεταβατικής περιόδου, να επιτρέψει την προμήθεια του φαρμάκου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ήδη το φάρμακο.

Άρθρο 197

Φάρμακα για τα οποία υπάρχουν υποψίες ότι είναι ψευδεπίγραφα και φάρμακα με εικαζόμενα ελαττώματα ποιότητας

1. Τα κράτη μέλη διαθέτουν σύστημα το οποίο αποσκοπεί στο να αποτρέπει να περιέρχονται στον ασθενή φάρμακα για τα οποία υπάρχουν υπόνοιες ότι αποτελούν κίνδυνο υγείας.

2. Το σύστημα της παραγράφου 1 καλύπτει την παραλαβή και διεκπεραίωση των κοινοποιήσεων φαρμάκων για τα οποία υπάρχουν υποψίες ότι είναι ψευδεπίγραφα, καθώς και φαρμάκων με εικαζόμενα ελαττώματα ποιότητας. Το σύστημα καλύπτει επίσης ανακλήσεις φαρμάκων από κατόχους άδειας κυκλοφορίας ή αποσύρσεις φαρμάκων από την αγορά, τις οποίες διατάσσουν οι εθνικές αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ή, σε περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή, από όλους τους σχετικούς παράγοντες της αλυσίδας εφοδιασμού, τόσο κατά τη διάρκεια, όσο και εκτός του κανονικού ωραρίου εργασίας. Το σύστημα καθιστά επίσης δυνατό να ανακαλούνται φάρμακα από ασθενείς στους οποίους έχουν δοθεί αυτά τα προϊόντα, όπου χρειάζεται και με τη βοήθεια των επαγγελματιών του τομέα της υγείας.

3. Εάν υπάρχουν υποψίες ότι το εν λόγω φάρμακο παρουσιάζει σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο εντοπίστηκε για πρώτη φορά το προϊόν διαβιβάζει, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, κοινοποίηση έγκαιρης προειδοποίησης σε όλα τα κράτη μέλη και όλους τους παράγοντες της αλυσίδας εφοδιασμού στο εν λόγω κράτος μέλος. Στην περίπτωση που θεωρείται ότι τέτοια φάρμακα έχουν περιέλθει στους ασθενείς, εκδίδονται επείγουσες δημόσιες αναγγελίες εντός 24 ωρών, προκειμένου να ανακληθούν τα εν λόγω φάρμακα από τους ασθενείς. Αυτές οι αναγγελίες περιέχουν επαρκείς πληροφορίες για το εικαζόμενο ελάττωμα ποιότητας ή παραποίηση και για τους σχετικούς κινδύνους.

Άρθρο 198

Αναστολή ή ανάκληση άδειας παρασκευής

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους, εκτός των μέτρων που προβλέπονται στο άρθρο 196, δύναται είτε να αναστείλει την παρασκευή ή την εισαγωγή φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών είτε να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια παρασκευής για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολο αυτών, σε περίπτωση μη τηρήσεως των άρθρων 144, 147, 153 και 191.

Άρθρο 199

Άρνηση, αναστολή ή ανάκληση εντός των ορίων της οδηγίας

1. Άδεια κυκλοφορίας δύναται να μη χορηγηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί μόνον για τους λόγους που απαριθμούνται στην παρούσα οδηγία.

2. Κάθε απόφαση αναστολής της παρασκευής ή της εισαγωγής φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, απαγόρευσης της προμήθειας ή απόσυρσης από την κυκλοφορία ενός φαρμάκου δύναται να ληφθεί μόνο για τους λόγους που απαριθμούνται στο άρθρο 195 παράγραφος 5 και στο άρθρο 196.

Κεφάλαιο XVI

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 200

Αρμόδιες αρχές των κρατών μελών

1. Τα κράτη μέλη ορίζουν τις αρμόδιες αρχές για την εκτέλεση των καθηκόντων βάσει της παρούσας οδηγίας.

2. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν τη διάθεση επαρκών χρηματοδοτικών πόρων προκειμένου οι αρμόδιες αρχές να έχουν στη διάθεσή τους το προσωπικό και τους λοιπούς πόρους που απαιτούνται***, συμπεριλαμβανομένων των ψηφιακών υποδομών,*** για τη διενέργεια των δραστηριοτήτων που επιτάσσει η παρούσα οδηγία και ο [αναθεωρημένος κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 726/2004]. **[Τροπολογία 312]**

3. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών συνεργάζονται μεταξύ τους, καθώς και με τον Οργανισμό και την Επιτροπή, κατά την εκτέλεση των καθηκόντων τους δυνάμει της παρούσας οδηγίας και του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] για τη διασφάλιση της ορθής εφαρμογής και της δέουσας επιβολής. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ανταλλάσσουν μεταξύ τους κάθε απαραίτητη πληροφορία.

4. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να επεξεργάζεται δεδομένα υγείας προσωπικού χαρακτήρα από πηγές εκτός των κλινικών μελετών***, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες,*** για την υποστήριξη των καθηκόντων της στον τομέα της δημόσιας υγείας και, ιδίως, για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση φαρμάκων, με σκοπό τη βελτίωση της αξιοπιστίας της επιστημονικής αξιολόγησης ή την επαλήθευση των ισχυρισμών του αιτούντος ή του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. **[Τροπολογία 313]**

Η επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα δυνάμει της παρούσας οδηγίας υπόκειται στον κανονισμό (ΕΕ) 2016/679 και στον κανονισμό (ΕΕ) 2018/1725, ανάλογα με την περίπτωση.

Άρθρο 201

Συνεργασία με άλλες αρχές

1. Τα κράτη μέλη, κατά την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας, εξασφαλίζουν ότι, όταν ανακύπτουν ζητήματα σχετικά με το κανονιστικό καθεστώς ενός φαρμάκου, όσον αφορά τη σχέση του με ουσίες ανθρώπινης προέλευσης, όπως αναφέρεται στον κανονισμό (ΕΕ) ***2024/…*** [κανονισμός SoHO], οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ζητούν τη γνώμη ***του Οργανισμού και*** των σχετικών αρχών που έχουν συσταθεί δυνάμει του εν λόγω κανονισμού. **[Τροπολογία 314]**

2. Τα κράτη μέλη, κατά την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας, λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσουν τη συνεργασία μεταξύ των αρμόδιων για τα φάρμακα αρχών και των τελωνειακών αρχών.

2α. Προκειμένου να βελτιωθεί η κανονιστική βεβαιότητα και η διατομεακή συνεργασία, η Επιτροπή, εφόσον κρίνεται απαραίτητο και για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, διοργανώνει κοινές συνεδριάσεις με τον Οργανισμό και τους σχετικούς συμβουλευτικούς και κανονιστικούς φορείς που έχουν ιδρυθεί στο πλαίσιο άλλης ενωσιακής νομοθεσίας με στόχο την αξιολόγηση αναδυόμενων τάσεων και ζητημάτων σχετικά με το κανονιστικό καθεστώς των προϊόντων και την εύρεση συμφωνίας σχετικά με τις κοινές αρχές για το κανονιστικό καθεστώς. Οι περιλήψεις και τα συμπεράσματα αυτών των κοινών συνεδριάσεων, όπου περιέχονται οι γνωμοδοτήσεις και τα συμπεράσματα καθενός από τους αντίστοιχους φορείς, δημοσιοποιούνται. **[Τροπολογία 315]**

Άρθρο 202

Ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των κρατών μελών σχετικά με τις άδειες παρασκευής ή χονδρικής διανομής φαρμάκων

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε οι αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών να αλληλοενημερώνονται κατάλληλα προκειμένου να εξασφαλίζεται η τήρηση των απαιτήσεων που θεσπίζονται για τις άδειες που αναφέρονται στα άρθρα 142 και 163, για τα πιστοποιητικά που αναφέρονται στο άρθρο 188 παράγραφος 13, ή για τις άδειες κυκλοφορίας.

2. Κατόπιν αιτιολογημένου αιτήματος, τα κράτη μέλη αποστέλλουν σε ηλεκτρονική μορφή την αναφερόμενη στο άρθρο 188 έκθεση στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους ή στον Οργανισμό.

3. Τα συμπεράσματα που συνάγονται βάσει του άρθρου 188 παράγραφος 13 ή 14 ισχύουν σε όλη την Ένωση.

4. Ωστόσο, κατ' εξαίρεση, όταν ένα κράτος μέλος αδυνατεί, για λόγους δημόσιας υγείας, να αποδεχθεί τα συμπεράσματα επιθεώρησης κατά το άρθρο 188 παράγραφος 1, ενημερώνει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση την Επιτροπή και τον Οργανισμό. Ο Οργανισμός ενημερώνει σχετικά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

5. Όταν η Επιτροπή ενημερώνεται για τις εν λόγω αποκλίσεις απόψεων, μπορεί, μετά από διαβούλευση με τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, να ζητήσει από τον επιθεωρητή που διενήργησε την αρχική επιθεώρηση να διενεργήσει νέα επιθεώρηση· ο επιθεωρητής μπορεί να συνοδεύεται από δύο επιθεωρητές κρατών μελών που δεν εμπλέκονται στη διαφορά.

Άρθρο 203

Πληροφορίες σχετικά με την απαγόρευση της προμήθειας ή άλλη ενέργεια σχετικά με άδεια κυκλοφορίας

1. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε οι αποφάσεις περί χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, μη χορήγησης ή ανάκλησης άδειας κυκλοφορίας, ακύρωσης απόφασης για μη χορήγηση ή για ανάκληση άδειας κυκλοφορίας, απαγόρευσης της προμήθειας ή απόσυρσης προϊόντος από την κυκλοφορία και οι λόγοι τους να γνωστοποιούνται χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση στον Οργανισμό.

2. Εκτός από την κοινοποίηση που πραγματοποιείται σύμφωνα με το άρθρο 116 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δηλώνει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση εάν η εν λόγω κοινοποιηθείσα ενέργεια βασίζεται σε οποιονδήποτε από τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 195 ή στο άρθρο 196 παράγραφος 1.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει επίσης σύμφωνα με την παράγραφο 2 στις περιπτώσεις που πραγματοποιείται τέτοια ενέργεια σε τρίτη χώρα και όταν η ενέργεια αυτή βασίζεται σε κάποιον από τους λόγους που παρατίθενται στο άρθρο 195 ή στο άρθρο 196 παράγραφος 1.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει επιπλέον τον Οργανισμό όταν η ενέργεια που αναφέρεται στην παράγραφο 2 ή 3 βασίζεται σε κάποιον από τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 195 ή στο άρθρο 196 παράγραφος 1.

5. Ο Οργανισμός διαβιβάζει τις κοινοποιήσεις που λαμβάνει σύμφωνα με την παράγραφο 4 σε όλα τα κράτη μέλη χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση.

6. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ενημερώνεται καταλλήλως και χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση για ενέργειες που εμπίπτουν στις παραγράφους 1 και 2 και οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την προστασία της δημόσιας υγείας σε τρίτες χώρες, ενώ αποστέλλεται αντίγραφο στον Οργανισμό.

7. Ο Οργανισμός δημοσιοποιεί κάθε χρόνο κατάλογο των φαρμάκων των οποίων η άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγήθηκε, ανεκλήθη ή ανεστάλη στην Ένωση, των φαρμάκων των οποίων η προμήθεια απαγορεύτηκε και των φαρμάκων τα οποία αποσύρθηκαν από την αγορά, περιλαμβανομένων και των λόγων που οδήγησαν στην ενέργεια αυτή.

Άρθρο 204

Κοινοποίηση των αποφάσεων που σχετίζονται με τις άδειες κυκλοφορίας

1. Κάθε απόφαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών που αναφέρεται στην παρούσα οδηγία πρέπει να αιτιολογείται επακριβώς.

2. Η απόφαση κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο με την αναφορά των ενδίκων μέσων που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας εντός της οποίας μπορούν να ασκηθούν.

3. Οι αποφάσεις χορήγησης ή ανάκλησης άδειας κυκλοφορίας δημοσιοποιούνται.

Άρθρο 205

Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου για λόγους δημόσιας υγείας

1. Ελλείψει άδειας κυκλοφορίας ή εκκρεμούσης αίτησης για φάρμακο που έχει εγκριθεί σε άλλο κράτος μέλος σύμφωνα με το κεφάλαιο ΙΙΙ, ένα κράτος μέλος μπορεί, εφόσον δικαιολογείται για λόγους δημόσιας υγείας, να επιτρέπει τη διάθεση του εν λόγω φαρμάκου στην αγορά.

2. Όταν ένα κράτος μέλος κάνει χρήση αυτής της δυνατότητας, λαμβάνει τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσει ότι πληρούνται οι απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας, ιδίως αυτές που αναφέρονται στα κεφάλαια IV, VI, IX, XIII και XIV και στο άρθρο 206. Τα κράτη μέλη δύνανται να λάβουν απόφαση περί μη εφαρμογής του άρθρου 74 παράγραφοι 1 έως 3 στα φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με την παράγραφο 1.

3. Το κράτος μέλος, προτού χορηγήσει αυτή την άδεια κυκλοφορίας:

α) κοινοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, στο κράτος μέλος στο οποίο είναι εγκεκριμένο το συγκεκριμένο φάρμακο, την πρόταση να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας δυνάμει του παρόντος άρθρου για το συγκεκριμένο φάρμακο·

β) δύναται να ζητήσει από την αρμόδια αρχή αυτού του κράτους μέλους να υποβάλει αντίγραφα της έκθεσης αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 43 παράγραφος 5, καθώς και της άδειας κυκλοφορίας που ισχύει για το συγκεκριμένο φάρμακο. Εφόσον ζητηθεί, η αρμόδια αρχή αυτού του κράτους παρέχει, εντός 30 ημερών από την παραλαβή του αιτήματος, αντίγραφο της έκθεσης αξιολόγησης και της άδειας κυκλοφορίας για το συγκεκριμένο φάρμακο.

4. Η Επιτροπή τηρεί δημοσίως διαθέσιμο μητρώο των φαρμάκων τα οποία έχουν εγκριθεί δυνάμει της παραγράφου 1. Τα κράτη μέλη κοινοποιούν στην Επιτροπή τα φάρμακα για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια ή για τα οποία έχει παύσει να ισχύει η άδεια δυνάμει της παραγράφου 1, καθώς και το όνομα ή την εταιρική ονομασία και τη μόνιμη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Η Επιτροπή τροποποιεί το μητρώο των φαρμάκων αναλόγως και το δημοσιεύει στον ιστότοπό της.

Άρθρο 206

Κυρώσεις

1. Τα κράτη μέλη καθορίζουν τους κανόνες για τις κυρώσεις που εφαρμόζονται σε περίπτωση παράβασης των εθνικών διατάξεων που θεσπίζονται δυνάμει την παρούσας οδηγίας και λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσουν την επιβολή των εν λόγω κυρώσεων. Οι κυρώσεις πρέπει να είναι αποτελεσματικές, αναλογικές και αποτρεπτικές. Τα κράτη μέλη κοινοποιούν τους εν λόγω κανόνες και τα εν λόγω μέτρα στην Επιτροπή αμελλητί και την ενημερώνουν αμελλητί σχετικά με κάθε μεταγενέστερη τροποποίησή τους.

Οι κυρώσεις αυτές δεν είναι κατώτερες από εκείνες που εφαρμόζονται για παραβάσεις εθνικής νομοθεσίας παρόμοιας φύσης και σημασίας.

1α. Κατά τον καθορισμό του είδους και του επιπέδου των κυρώσεων που πρέπει να επιβάλλονται σε περίπτωση παραβάσεων, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών λαμβάνουν δεόντως υπόψη όλες τις σχετικές περιστάσεις της συγκεκριμένης παράβασης καθώς και τις εξής παραμέτρους:

α) τη φύση, τη σοβαρότητα και την έκταση της παράβασης·

β) τον επαναλαμβανόμενο ή μη χαρακτήρα της παράβασης·

γ) κατά περίπτωση, εάν η παράβαση είναι εσκεμμένη ή οφείλεται σε αμέλεια·

δ) τυχόν ενέργειες στις οποίες προέβη ο παραβάτης για τον μετριασμό ή την αποκατάσταση της ζημίας που προκλήθηκε·

***ε) το επίπεδο συνεργασίας με την αρμόδια αρχή για την επανόρθωση της παράβασης και τον μετριασμό των πιθανών δυσμενών επιπτώσεών της.* [Τροπολογία 316]**

2. Οι κανόνες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 πρώτο εδάφιο διαλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα εξής:

α) την παρασκευή, διανομή, πρακτόρευση, εισαγωγή και εξαγωγή ψευδεπίγραφων φαρμάκων, καθώς και την εξ αποστάσεως πώληση ψευδεπίγραφων φαρμάκων στο κοινό·

β) τη μη συμμόρφωση προς τις διατάξεις που καθορίζονται στην παρούσα οδηγία για την παρασκευή, διανομή, εισαγωγή και εξαγωγή δραστικών ουσιών·

γ) τη μη συμμόρφωση προς τις διατάξεις που καθορίζονται στην παρούσα οδηγία για τη χρήση εκδόχων·

δ) τη μη συμμόρφωση προς τις διατάξεις που ορίζονται στην παρούσα οδηγία για τη φαρμακοεπαγρύπνηση·

ε) τη μη συμμόρφωση προς τις διατάξεις που ορίζονται στην παρούσα οδηγία για τη διαφήμιση·.

***εα) η μη συμμόρφωση με τις υποχρεώσεις που ορίζονται στο άρθρο 58α συνεπάγεται την επιβολή αποτελεσματικών, αναλογικών και αποτρεπτικών οικονομικών κυρώσεων.* [Τροπολογία 317]**

3. Όπου αρμόζει, οι κυρώσεις λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο που συνεπάγεται για τη δημόσια υγεία η παραποίηση φαρμάκων.

Άρθρο 207

Αποκομιδή ***και διαχείριση*** αχρησιμοποίητων ή ληγμένων φαρμάκων **[Τροπολογία 318]**

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι υπάρχουν τα κατάλληλα συστήματα αποκομιδής ***και διαχείρισης*** για αχρησιμοποίητα φάρμακα ή φάρμακα των οποίων έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης ***και ότι γίνεται σωστή διαχείριση των φαρμάκων που συλλέγονται, χωρίς καμία τεχνικά αποτρέψιμη διαρροή στο περιβάλλον***. **[Τροπολογία 319]**

1α. Στις... [18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] τα κράτη μέλη καταρτίζουν εθνικά σχέδια που περιλαμβάνουν μέτρα για να:

α) παρακολουθούν τα ποσοστά ορθής και εσφαλμένης απόρριψης αχρησιμοποίητων και ληγμένων φαρμάκων·

β) ενημερώνουν το ευρύ κοινό σχετικά με τους περιβαλλοντικούς κινδύνους που συνδέονται με την εσφαλμένη απόρριψη φαρμάκων, ιδίως εκείνων που περιέχουν τις ουσίες που αναφέρονται στο άρθρο 22 παράγραφος 2·

γ) ενημερώνουν τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με τους περιβαλλοντικούς κινδύνους που συνδέονται με την εσφαλμένη απόρριψη αχρησιμοποίητων ή ληγμένων φαρμάκων, ιδίως εκείνων που περιέχουν τις ουσίες που αναφέρονται στο άρθρο 22 παράγραφος 2·

δ) αυξήσουν τα ποσοστά ορθής απόρριψης αχρησιμοποίητων και ληγμένων φαρμάκων· και

ε) ορίζουν δημόσιους ή/και ιδιωτικούς φορείς που θα είναι υπεύθυνοι για τα συστήματα συλλογής που αναφέρονται στην παράγραφο 1. **[Τροπολογία 320]**

1β. Τα κράτη μέλη υποβάλλουν τα εθνικά σχέδια στην Επιτροπή. **[Τροπολογία 321]**

Άρθρο 208

Δήλωση συμφερόντων

1. Για τη διασφάλιση ανεξαρτησίας και διαφάνειας, τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι οι υπάλληλοι της αρμόδιας για την έκδοση των αδειών αρχής, οι εισηγητές και οι πραγματογνώμονες που ασχολούνται με την έγκριση και τον έλεγχο των φαρμάκων δεν έχουν κανένα ***άμεσο ή έμμεσο*** οικονομικό ή άλλο συμφέρον στη φαρμακευτική βιομηχανία που θα επηρέαζε την αμεροληψία ***και την ανεξαρτησία*** τους. Τα πρόσωπα αυτά προβαίνουν κάθε χρόνο σε δήλωση των οικονομικών τους συμφερόντων***, την οποία επικαιροποιούν ετησίως και όποτε χρειαστεί. Η δήλωση διατίθεται κατόπιν αιτήματος.*** **[Τροπολογία 322]**

2. Επιπλέον, τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε η αρμόδια αρχή να καθιστά δημοσίως διαθέσιμο τον εσωτερικό της κανονισμό και εκείνον των επιτροπών ***της, μεταξύ άλλων των ομάδων εργασίας και εμπειρογνωμόνων*** της, την ημερήσια διάταξη των συνεδριάσεών της, τα πρακτικά των συνεδριάσεών της, συνοδευόμενα από τις ληφθείσες αποφάσεις, τις λεπτομέρειες των ψηφοφοριών και τις επεξηγήσεις ψήφου, συμπεριλαμβανομένων των θέσεων της μειοψηφίας. **[Τροπολογία 323]**

Κεφάλαιο XVII

Ειδικές διατάξεις που αφορούν την Κύπρο, την Ιρλανδία, τη Μάλτα και το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία

Άρθρο 209

Διατάξεις σχετικές με το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 5, οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία δύνανται να εγκρίνουν προσωρινά την προμήθεια, σε ασθενείς στη Βόρεια Ιρλανδία, φαρμάκου το οποίο ανήκει στις κατηγορίες που αναφέρονται στο άρθρο 3 παράγραφοι 1 και 2 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) το εν λόγω φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου για τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας·

β) το εν λόγω φάρμακο διατίθεται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στην επικράτεια της Βόρειας Ιρλανδίας και δεν διατίθεται σε κράτη μέλη.

Η μέγιστη διάρκεια ισχύος της προσωρινής άδειας ορίζεται σε έξι μήνες.

Παρά την καθορισμένη διάρκεια ισχύος, η προσωρινή άδεια παύει να ισχύει εάν το εν λόγω φάρμακο λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 13 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], ή εάν απορριφθεί η αίτηση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας βάσει του ίδιου άρθρου.

2. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 56 παράγραφος 4, μπορούν να χορηγηθούν άδειες κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία:

α) σε αιτούντες εγκατεστημένους σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας·

β) στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, σύμφωνα με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή την αποκεντρωμένη διαδικασία που προβλέπεται στο κεφάλαιο III τμήματα 3 και 4.

Οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία δύνανται να παρατείνουν τις άδειες κυκλοφορίας που έχουν ήδη χορηγηθεί πριν από τις 20 Απριλίου 2022 σε κατόχους άδειας κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

3. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 33 παράγραφοι 1, 3 και 4 και το άρθρο 35 παράγραφος 1, εάν υποβληθεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη και στο Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, ή εάν υποβληθεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία για φάρμακο που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση ή έχει ήδη λάβει άδεια σε κράτος μέλος, δεν απαιτείται υποβολή της αίτησης για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σύμφωνα με το κεφάλαιο III τμήματα 3 και 4, εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) η άδεια κυκλοφορίας για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία χορηγείται από την αρμόδια αρχή για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σε συμμόρφωση με το ενωσιακό δίκαιο, και η συμμόρφωση με το ενωσιακό δίκαιο διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια της περιόδου ισχύος της εν λόγω άδειας κυκλοφορίας·

β) τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια από την αρμόδια αρχή για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία διατίθενται σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές αποκλειστικά στην επικράτεια της Βόρειας Ιρλανδίας, και δεν διατίθενται σε κράτη μέλη.

4. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου για το οποίο έχει ήδη χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σύμφωνα με το κεφάλαιο III τμήματα 3 έως 4 πριν από τις 20 Απριλίου 2022 επιτρέπεται να αποσύρει την άδεια κυκλοφορίας για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία από τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή την αποκεντρωμένη διαδικασία και να υποβάλει αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το εν λόγω φάρμακο στις αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σύμφωνα με την παράγραφο 1.

5. Όσον αφορά τις δοκιμές ελέγχου ποιότητας που αναφέρονται στο άρθρο 8 και οι οποίες διεξάγονται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας για φάρμακα περιλαμβανόμενα στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 211 παράγραφος 9 εκτός των φαρμάκων τα οποία έχουν εγκριθεί από την Επιτροπή, οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία μπορεί να κρίνουν ότι υφίσταται δικαιολογημένη περίπτωση κατά την έννοια του άρθρου 8 στοιχείο β), χωρίς διενέργεια εκτίμησης για κάθε περίπτωση χωριστά, υπό την προϋπόθεση ότι:

α) κάθε παρτίδα των εν λόγω φαρμάκων αποδεσμεύεται από ειδικευμένο πρόσωπο σε εγκατάσταση που βρίσκεται στην Ένωση ή στη Βόρεια Ιρλανδία ή από ειδικευμένο πρόσωπο σε εγκατάσταση που βρίσκεται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας εφαρμόζοντας πρότυπα ποιότητας ισοδύναμα με εκείνα που θεσπίζονται στο άρθρο 153·

β) η επιχείρηση που έχει οριστεί από τρίτο στον οποίο ανατίθεται η διεξαγωγή δοκιμών ελέγχου ποιότητας εποπτεύεται από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου, μεταξύ άλλων με τη διενέργεια επιτόπιων ελέγχων·

γ) στην περίπτωση όπου η αποδέσμευση παρτίδας πραγματοποιείται από ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, ο κάτοχος της άδειας παρασκευής δηλώνει ότι δεν διαθέτει ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του στην Ένωση την 20ή Απριλίου 2022.

6. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 142 παράγραφος 1, οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία επιτρέπουν την εισαγωγή φαρμάκων από τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας από κατόχους άδειας χονδρικής διανομής όπως αναφέρεται στο άρθρο 163 παράγραφος 1 οι οποίοι δεν διαθέτουν σχετική άδεια παρασκευής, εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) τα φάρμακα έχουν υποβληθεί σε δοκιμές ελέγχου ποιότητας είτε στην Ένωση, όπως προβλέπεται στο άρθρο 153 παράγραφος 3, είτε σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας σε συμμόρφωση με το άρθρο 8 στοιχείο β)·

β) τα φάρμακα έχουν υποβληθεί σε διαδικασία αποδέσμευσης παρτίδας από ειδικευμένο πρόσωπο στην Ένωση σύμφωνα με το άρθρο 153 παράγραφος 1 ή, για φάρμακα που έχουν λάβει άδεια από το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, εφαρμόζοντας πρότυπα ποιότητας ισοδύναμα με εκείνα που θεσπίζονται στο άρθρο 153 παράγραφος 1·

γ) η άδεια κυκλοφορίας για το εν λόγω φάρμακο έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το ενωσιακό δίκαιο από την αρμόδια αρχή κράτους μέλους ή από την Επιτροπή ή, όσον αφορά τα φάρμακα που τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά της Βόρειας Ιρλανδίας, από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία·

δ) τα φάρμακα διατίθενται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στο κράτος μέλος στο οποίο τα φάρμακα εισάγονται ή, εάν εισάγονται στη Βόρεια Ιρλανδία, διατίθενται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στη Βόρεια Ιρλανδία·

ε) τα φάρμακα διαθέτουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 67.

7. Για τις παρτίδες φαρμάκων που εξάγονται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας από κράτος μέλος και ακολούθως εισάγονται στη Βόρεια Ιρλανδία, δεν απαιτείται η διεξαγωγή των ελέγχων κατά την εισαγωγή που αναφέρονται στο άρθρο 153 παράγραφος 1 πρώτο και δεύτερο εδάφιο, εφόσον οι εν λόγω παρτίδες έχουν υποβληθεί σε αυτούς τους ελέγχους σε κράτος μέλος πριν από την εξαγωγή τους σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας και εφόσον συνοδεύονται από τις εκθέσεις ελέγχου που αναφέρονται στο άρθρο 153 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο.

8. Όταν η άδεια παρασκευής χορηγείται από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 151 παράγραφος 1 μπορεί να κατοικεί και να ασκεί τις δραστηριότητές του σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας. Η παρούσα παράγραφος δεν εφαρμόζεται όταν ο κάτοχος άδειας παρασκευής διαθέτει ήδη ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του στην Ένωση την 20ή Απριλίου 2022.

9. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 99 παράγραφος 5, όταν η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 99 παράγραφος 4 στοιχείο α) μπορεί να κατοικεί και να ασκεί τις δραστηριότητές του σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας. Η παρούσα παράγραφος δεν εφαρμόζεται όταν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας διαθέτει ήδη ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του στην Ένωση την 20ή Απριλίου 2022.

10. Οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία δημοσιεύουν στον ιστότοπό τους κατάλογο των φαρμάκων για τα οποία εφαρμόζουν ή προτίθενται να εφαρμόσουν τις παρεκκλίσεις που ορίζονται στο παρόν άρθρο και διασφαλίζουν ότι η επικαιροποίηση και η διαχείριση του καταλόγου πραγματοποιείται με ανεξάρτητο τρόπο, τουλάχιστον σε εξαμηνιαία βάση.

Άρθρο 210

Κανονιστικές λειτουργίες που πραγματοποιούνται στο Ηνωμένο Βασίλειο

1. Η Επιτροπή παρακολουθεί διαρκώς τις εξελίξεις στο Ηνωμένο Βασίλειο που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το επίπεδο προστασίας σε σχέση με τις κανονιστικές λειτουργίες που αναφέρονται στο άρθρο 99 παράγραφος 4, στο άρθρο 151 παράγραφος 3, στο άρθρο 211 παράγραφοι 1, 2, 5 και 6 και στο άρθρο 209 παράγραφοι 6 και 7 και πραγματοποιούνται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, λαμβάνοντας ιδιαιτέρως υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

α) τους κανόνες που διέπουν τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας, τις υποχρεώσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, τη χορήγηση των αδειών παρασκευής, τις υποχρεώσεις του κατόχου της άδειας παρασκευής, τα ειδικευμένα πρόσωπα και τις υποχρεώσεις τους, τις δοκιμές ελέγχου ποιότητας, την αποδέσμευση παρτίδων και τη φαρμακοεπαγρύπνηση όπως θεσπίζονται στη νομοθεσία του Ηνωμένου Βασιλείου·

β) το εάν οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου διασφαλίζουν την αποτελεσματική επιβολή, εντός της επικράτειάς τους, των κανόνων που αναφέρονται στο στοιχείο α), μέσω, μεταξύ άλλων, επιθεωρήσεων και ελέγχων των κατόχων αδειών κυκλοφορίας, των κατόχων αδειών παρασκευής και των διανομέων χονδρικής που βρίσκονται εντός των επικρατειών τους, καθώς και μέσω επιτόπιων ελέγχων στους χώρους τους σε σχέση με την άσκηση των κανονιστικών λειτουργιών που αναφέρονται στο στοιχείο α).

2. Εάν η Επιτροπή διαπιστώσει ότι αφενός το επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας που διασφαλίζει το Ηνωμένο Βασίλειο μέσω των κανόνων που διέπουν την παραγωγή, διανομή και χρήση των φαρμάκων και αφετέρου ο βαθμός αποτελεσματικότητας της επιβολής των εν λόγω κανόνων δεν είναι πλέον κατ' ουσίαν ισοδύναμα με το επίπεδο που εγγυάται η Ένωση, ή εάν η Επιτροπή δεν έχει στη διάθεσή της επαρκείς πληροφορίες προκειμένου να μπορεί να εκτιμήσει εάν το Ηνωμένο Βασίλειο διασφαλίζει ένα κατ' ουσίαν ισοδύναμο επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας, η Επιτροπή κοινοποιεί εγγράφως στο Ηνωμένο Βασίλειο τη διαπίστωση αυτή παραθέτοντας λεπτομερή αιτιολόγησή της.

Για χρονικό διάστημα έξι μηνών μετά τη γραπτή κοινοποίηση σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο, η Επιτροπή διαβουλεύεται με το Ηνωμένο Βασίλειο με στόχο τη διόρθωση της κατάστασης που οδήγησε στην αποστολή της εν λόγω γραπτής κοινοποίησης. Σε αιτιολογημένες περιπτώσεις, η Επιτροπή μπορεί να παρατείνει το εν λόγω χρονικό διάστημα κατά τρεις μήνες.

3. Εάν η κατάσταση που οδήγησε στην αποστολή της γραπτής κοινοποίησης σύμφωνα με την παράγραφο 2 πρώτο εδάφιο δεν διορθωθεί εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο, η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να εκδώσει κατ' εξουσιοδότηση πράξη για την τροποποίηση ή τη συμπλήρωση των διατάξεων μεταξύ αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 1, των οποίων αναστέλλεται η εφαρμογή.

4. Σε περίπτωση έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξης σύμφωνα με την παράγραφο 3, οι διατάξεις που αναφέρονται στην εισαγωγική περίοδο της παραγράφου 1 όπως καθορίζονται στην κατ' εξουσιοδότηση πράξη παύουν να ισχύουν από την πρώτη ημέρα του μήνα που έπεται της έναρξης ισχύος της κατ' εξουσιοδότηση πράξης.

5. Εάν η κατάσταση που οδήγησε στην έκδοση της κατ' εξουσιοδότηση πράξης σύμφωνα με την παράγραφο 3 έχει διορθωθεί, η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξη στην οποία καθορίζονται οι ανασταλείσες διατάξεις που εφαρμόζονται και πάλι. Σε αυτή την περίπτωση, οι διατάξεις που καθορίζονται στην κατ' εξουσιοδότηση πράξη που εκδίδεται σύμφωνα με την παρούσα παράγραφο εφαρμόζονται και πάλι από την πρώτη ημέρα του μήνα που έπεται της έναρξης ισχύος της κατ' εξουσιοδότηση πράξης που αναφέρεται στην παρούσα παράγραφο.

Άρθρο 211

Διατάξεις που αφορούν την Κύπρο, την Ιρλανδία και τη Μάλτα και εφαρμόζονται έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 56 παράγραφος 4, μπορούν να χορηγούνται άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή την αποκεντρωμένη διαδικασία που προβλέπεται στο κεφάλαιο ΙΙΙ τμήματα 3 και 4, σε κατόχους αδειών κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας δύνανται να επεκτείνουν τις άδειες κυκλοφορίας που έχουν ήδη χορηγηθεί πριν από τις 20 Απριλίου 2022 σε κατόχους αδειών κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Οι άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται ή παρατείνονται από τις αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας ή της Μάλτας σύμφωνα με το πρώτο και το δεύτερο εδάφιο παύουν να ισχύουν το αργότερο στις 31 Δεκεμβρίου 2026.

2. Όσον αφορά τις δοκιμές ελέγχου ποιότητας που αναφέρονται στο άρθρο 8 και οι οποίες διεξάγονται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας για φάρμακα περιλαμβανόμενα στον κατάλογο που αναφέρεται στην παράγραφο 9 εκτός των φαρμάκων τα οποία έχουν εγκριθεί από την Επιτροπή, και, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας μπορεί να κρίνουν ότι υφίσταται δικαιολογημένη περίπτωση κατά την έννοια του άρθρου 8 στοιχείο β), χωρίς διενέργεια εκτίμησης για κάθε περίπτωση χωριστά, υπό την προϋπόθεση ότι:

α) κάθε παρτίδα των εν λόγω φαρμάκων αποδεσμεύεται από ειδικευμένο πρόσωπο σε εγκατάσταση που βρίσκεται στην Ένωση ή στη Βόρεια Ιρλανδία ή από ειδικευμένο πρόσωπο σε εγκατάσταση που βρίσκεται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας εφαρμόζοντας πρότυπα ποιότητας ισοδύναμα με εκείνα που θεσπίζονται στο άρθρο 153 παράγραφος 1·

β) η επιχείρηση που έχει οριστεί από τρίτο στον οποίο ανατίθεται η διεξαγωγή δοκιμών ελέγχου ποιότητας εποπτεύεται από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου, μεταξύ άλλων με τη διενέργεια επιτόπιων ελέγχων·

γ) στην περίπτωση όπου η αποδέσμευση παρτίδας πραγματοποιείται από ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, ο κάτοχος της άδειας παρασκευής δηλώνει ότι δεν διαθέτει ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του στην Ένωση την 20ή Απριλίου 2022.

3. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 142 παράγραφος 1, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας επιτρέπουν την εισαγωγή φαρμάκων από τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας από κατόχους άδειας χονδρικής πώλησης όπως αναφέρεται στο άρθρο 163 παράγραφος 1 οι οποίοι δεν διαθέτουν σχετική άδεια παρασκευής, εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) τα φάρμακα έχουν υποβληθεί σε δοκιμές ελέγχου ποιότητας είτε στην Ένωση, όπως προβλέπεται στο άρθρο 153 παράγραφος 3, είτε σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας σε συμμόρφωση με το άρθρο 8 στοιχείο β)·

β) τα φάρμακα έχουν υποβληθεί σε διαδικασία αποδέσμευσης παρτίδας από ειδικευμένο πρόσωπο στην Ένωση σύμφωνα με το άρθρο 153 παράγραφος 1 ή, για φάρμακα που έχουν λάβει άδεια από τις αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, εφαρμόζοντας πρότυπα ποιότητας ισοδύναμα με εκείνα που θεσπίζονται στο άρθρο 153 παράγραφος 1·

γ) η άδεια κυκλοφορίας για το εν λόγω φάρμακο έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το ενωσιακό δίκαιο από την αρμόδια αρχή κράτους μέλους ή από την Επιτροπή ή, όσον αφορά τα φάρμακα που τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά της Βόρειας Ιρλανδίας, από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία·

δ) τα φάρμακα διατίθενται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στο κράτος μέλος στο οποίο τα φάρμακα εισάγονται ή, εάν εισάγονται στη Βόρεια Ιρλανδία, διατίθενται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στη Βόρεια Ιρλανδία·

ε) τα φάρμακα διαθέτουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 67.

Το άρθρο 166 παράγραφος 1 στοιχείο β) δεν εφαρμόζεται στις εισαγωγές που πληρούν τις προϋποθέσεις που θεσπίζονται στο πρώτο εδάφιο.

4. Για τις παρτίδες φαρμάκων που εξάγονται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας από κράτος μέλος και ακολούθως εισάγονται έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024 στην Κύπρο, την Ιρλανδία ή τη Μάλτα, δεν απαιτείται η διεξαγωγή των ελέγχων κατά την εισαγωγή που αναφέρονται στο άρθρο 153 παράγραφος 1 πρώτο και δεύτερο εδάφιο, εφόσον οι εν λόγω παρτίδες έχουν υποβληθεί σε αυτούς τους ελέγχους σε κράτος μέλος πριν από την εξαγωγή τους σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας και εφόσον συνοδεύονται από τις εκθέσεις ελέγχου που αναφέρονται στο άρθρο 153 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο.

5. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 205 παράγραφος 1, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, ελλείψει άδειας κυκλοφορίας ή εκκρεμούσης αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου και της Μάλτας δύνανται, για λόγους δημόσιας υγείας, να χορηγούν άδεια κυκλοφορίας στην εθνική αγορά τους για φάρμακο που έχει εγκριθεί σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου και της Μάλτας δύνανται επίσης να διατηρούν σε ισχύ ή, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, να παρατείνουν άδειες κυκλοφορίας που χορηγήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 205 παράγραφος 1 πριν από τις 20 Απριλίου 2022 με τις οποίες επιτρέπεται η διάθεση στην εθνική αγορά τους φαρμάκου που έχει εγκριθεί σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Οι άδειες που χορηγούνται, παρατείνονται ή διατηρούνται σε ισχύ δυνάμει του πρώτου ή του δεύτερου εδαφίου δεν είναι έγκυρες μετά τις 31 Δεκεμβρίου 2026.

6. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 56 παράγραφος 4, οι αρμόδιες αρχές της Μάλτας και της Κύπρου δύνανται να χορηγούν άδειες κυκλοφορίας όπως ορίζεται στην παράγραφο 5 σε κατόχους αδειών κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

7. Όταν οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου ή της Μάλτας χορηγούν ή παρατείνουν μια άδεια κυκλοφορίας όπως ορίζεται στην παράγραφο 5, διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας.

8. Πριν χορηγήσουν άδεια κυκλοφορίας δυνάμει της παραγράφου 5, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου ή της Μάλτας:

α) ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας σχετικά με την πρόταση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή παράτασης άδειας κυκλοφορίας δυνάμει των παραγράφων 5 έως 8 για το συγκεκριμένο φάρμακο·

β) δύνανται να ζητήσουν από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου να υποβάλει τις σχετικές πληροφορίες για την άδεια κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμάκου.

9. Οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας δημοσιεύουν στον ιστότοπό τους κατάλογο των φαρμάκων για τα οποία εφαρμόζουν ή προτίθενται να εφαρμόσουν τις παρεκκλίσεις που ορίζονται στο παρόν άρθρο και διασφαλίζουν ότι η επικαιροποίηση και η διαχείριση του καταλόγου πραγματοποιείται με ανεξάρτητο τρόπο, τουλάχιστον σε εξαμηνιαία βάση.

Άρθρο 212

Παρεκκλίσεις για φάρμακα που τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά της Κύπρου, της Ιρλανδίας, της Μάλτας ή της Βόρειας Ιρλανδίας

Οι παρεκκλίσεις που προβλέπονται στο άρθρο 211 παράγραφοι 1 και 6, στο άρθρο 8, στο άρθρο 209 παράγραφοι 6 και 7, στο άρθρο 153 παράγραφος 3, στο άρθρο 99 παράγραφος 4 και στο άρθρο 211 παράγραφος 5 δεν επηρεάζουν τις υποχρεώσεις του κατόχου άδειας κυκλοφορίας να διασφαλίζει την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου που κυκλοφορεί στις αγορές της Κύπρου, της Ιρλανδίας, της Μάλτας ή της Βόρειας Ιρλανδίας όπως ορίζονται στην παρούσα οδηγία.

Κεφάλαιο XVIII

Τελικές διατάξεις

Άρθρο 213

Τροποποίηση των παραρτημάτων

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 215 για την τροποποίηση των παραρτημάτων I έως VI με σκοπό την προσαρμογή τους στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο και την τροποποίηση του άρθρου 22 όσον αφορά τις απαιτήσεις για την ERA που ορίζονται στις παραγράφους 2, 3, 4 και 6 του εν λόγω άρθρου.

Άρθρο 214

Μόνιμη Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση

1. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή επικουρείται από τη Μόνιμη Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση. Η εν λόγω επιτροπή αποτελεί επιτροπή κατά την έννοια του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011.

2. Οσάκις γίνεται αναφορά στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζεται το άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011.

3. Όταν η γνώμη της επιτροπής λαμβάνεται με γραπτή διαδικασία και γίνεται μνεία της παρούσας παραγράφου, η εν λόγω διαδικασία περατώνεται χωρίς αποτέλεσμα μόνον όταν, εντός της προθεσμίας υποβολής της γνώμης, η προεδρία της επιτροπής λάβει σχετική απόφαση.

4. Ο εσωτερικός κανονισμός της Μόνιμης Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση***, οι κατάλογοι των οντοτήτων που συμμετέχουν στις συνεδριάσεις της, οι ημερήσιες διατάξεις και τα πρακτικά των συνεδριάσεών της, συνοδευόμενα από τις ληφθείσες αποφάσεις και, κατά περίπτωση, οι λεπτομέρειες των ψηφοφοριών και των αιτιολογήσεων ψήφου, συμπεριλαμβανομένων των απόψεων της μειοψηφίας, δημοσιοποιούνται*** ~~δημοσιοποιείται~~. **[Τροπολογία 324]**

5. Η Μόνιμη Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση μεριμνά ώστε ο εσωτερικός της κανονισμός να προσαρμόζεται στην ανάγκη ταχείας διάθεσης φαρμάκων στους ασθενείς και να λαμβάνει υπόψη τα καθήκοντα που της ανατίθενται δυνάμει του κεφαλαίου III και της διαδικασίας που προβλέπεται στο άρθρο 42.

Άρθρο 215

Άσκηση των εξουσιοδοτήσεων

1. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις υπό τους όρους του παρόντος άρθρου.

2. Η εξουσία έκδοσης των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων που αναφέρονται στο άρθρο 4 παράγραφος 2, στο άρθρο 24 παράγραφος 5, στο άρθρο 25 παράγραφος 9, στο άρθρο 26 παράγραφος 3, στο άρθρο 28 παράγραφοι 2 και 3, στο άρθρο 27 παράγραφος 3, στο άρθρο 63 παράγραφος 5, στο άρθρο 65 παράγραφος 2, στο άρθρο 67 παράγραφος 2, στο άρθρο 88 παράγραφος 1, στο άρθρο 92 παράγραφος 4, στο άρθρο 126 παράγραφος 1, στο άρθρο 150 παράγραφος 3, στο άρθρο 153 παράγραφος 4, στο άρθρο 161, στο άρθρο 210 παράγραφος 4 και στο άρθρο 213 ανατίθεται στην Επιτροπή για περίοδο πέντε ετών από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας]. Η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση σχετικά με τις εξουσίες που της έχουν ανατεθεί το αργότερο εννέα μήνες πριν από τη λήξη της πενταετούς περιόδου. Η εξουσιοδότηση ανανεώνεται σιωπηρά για περιόδους ίδιας διάρκειας, εκτός αν το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο προβάλουν αντιρρήσεις το αργότερο τρεις μήνες πριν από τη λήξη της κάθε περιόδου.

Η προβλεπόμενη στο άρθρο 210 παράγραφοι 3 και 5 εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων ανατίθεται στην Επιτροπή για αόριστο χρονικό διάστημα από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: η ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

3. Η εξουσιοδότηση που αναφέρεται στο άρθρο 4 παράγραφος 2, στο άρθρο 24 παράγραφος 5, στο άρθρο 25 παράγραφος 9, στο άρθρο 26 παράγραφος 3, στο άρθρο 27 παράγραφος 3, στο άρθρο 28 παράγραφοι 2 και 3, στο άρθρο 63 παράγραφος 5, στο άρθρο 65 παράγραφος 2, στο άρθρο 67 παράγραφος 2, στο άρθρο 88 παράγραφος 1, στο άρθρο 92 παράγραφος 4, στο άρθρο 126 παράγραφος 1, στο άρθρο 150 παράγραφος 3, στο άρθρο 153 παράγραφος 4, στο άρθρο 161, στο άρθρο 210 παράγραφος 4 και στο άρθρο 213 μπορεί να ανακληθεί ανά πάσα στιγμή από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο. Η απόφαση ανάκλησης περατώνει την εξουσιοδότηση που προσδιορίζεται στην εν λόγω απόφαση. Αρχίζει να ισχύει την επομένη της δημοσίευσης της απόφασης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* ή σε μεταγενέστερη ημερομηνία που ορίζεται σε αυτήν. Δεν θίγει το κύρος των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων που ισχύουν ήδη.

4. Πριν εκδώσει κατ' εξουσιοδότηση πράξη, η Επιτροπή διεξάγει διαβουλεύσεις με εμπειρογνώμονες που ορίζουν τα κράτη μέλη σύμφωνα με τις αρχές της διοργανικής συμφωνίας της 13ης Απριλίου 2016 για τη βελτίωση του νομοθετικού έργου.

5. Μόλις εκδώσει μια κατ' εξουσιοδότηση πράξη, η Επιτροπή την κοινοποιεί ταυτόχρονα στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο.

6. Μια κατ' εξουσιοδότηση πράξη που εκδίδεται δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 2, του άρθρου 26 παράγραφος 3, του άρθρου 24 παράγραφος 5, του άρθρου 28 παράγραφοι 2 και 3, του άρθρου 27 παράγραφος 3, του άρθρου 63 παράγραφος 5, του άρθρου 65 παράγραφος 2, του άρθρου 67 παράγραφος 2, του άρθρου 88 παράγραφος 1, του άρθρου 92 παράγραφος 4, του άρθρου 126 παράγραφος 1, του άρθρου 150 παράγραφος 3, του άρθρου 153 παράγραφος 4, του άρθρου 161, του άρθρου 210 παράγραφος 4 και του άρθρου 213 αρχίζει να ισχύει μόνο εάν το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο δεν εγείρει αντιρρήσεις εντός δύο μηνών από την ημέρα κοινοποίησης της πράξης στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο ή εάν, πριν από τη λήξη της εν λόγω προθεσμίας, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο ενημερώσουν αμφότερα την Επιτροπή ότι δεν εγείρουν αντιρρήσεις. Η προθεσμία αυτή παρατείνεται κατά δύο μήνες κατόπιν πρωτοβουλίας του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ή του Συμβουλίου.

Άρθρο 216

Δημιουργία αναφοράς

Το αργότερο την/στις **…** [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 10 έτη μετά την παρέλευση 18 μηνών από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο σχετικά με την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας, συμπεριλαμβανομένης αξιολόγησης της εκπλήρωσης των στόχων της και των πόρων που απαιτούνται για την εφαρμογή της***, μεταξύ άλλων όσον αφορά το αναθεωρημένο πλαίσιο για τις ρυθμιστικές περιόδους προστασίας των δεδομένων***. [Τροπολογία 325]**

***Έως... [δύο έτη από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή υποβάλλει στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο έκθεση στην οποία εξετάζεται η καταλληλότητα του πλαισίου για τα ομοιοπαθητικά προϊόντα, ιδίως όσον αφορά τη δημόσια υγεία και την προστασία των ασθενών. Η έκθεση συνοδεύεται, κατά περίπτωση, από νομοθετική πρόταση.* [Τροπολογία 326]**

Άρθρο 216α

Προώθηση της έρευνας, της καινοτομίας και της παραγωγής φαρμάκων στην Ένωση

1. Η Επιτροπή θεσπίζει στρατηγική σχετικά με την προώθηση της έρευνας, της καινοτομίας και της παραγωγής φαρμάκων στην Ένωση, με βάση τα αποτελέσματα που δημοσιεύονται στην έκθεση που προβλέπεται στην παράγραφο 2. Τα κράτη μέλη ενθαρρύνονται να συμμετέχουν στην εν λόγω στρατηγική.

2. Έως τις... [δύο έτη από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], η Επιτροπή υποβάλλει εκτίμηση επιπτώσεων για την αξιολόγηση πιθανών μέτρων που πρέπει να εφαρμοστούν σε επίπεδο Ένωσης και σε επίπεδο κρατών μελών για την προώθηση της έρευνας, της καινοτομίας και της παραγωγής φαρμάκων κρίσιμης σημασίας στην Ένωση. Η έκθεση αυτή αξιολογεί τον αντίκτυπο μέτρων όπως:

α) η χρηματοδότηση και τα κίνητρα ώθησης και έλξης που αποσκοπούν στην προώθηση της έρευνας και της καινοτομίας στην Ένωση, συμπεριλαμβανομένης της δημόσιας και ιδιωτικής χρηματοδότησης για προκλινική και κλινική έρευνα και καινοτομία·

β) συμπράξεις δημόσιου και ιδιωτικού τομέα στην έρευνα και την καινοτομία·

γ) ρυθμιστική στήριξη για δημόσιους φορείς έρευνας και καινοτομίας·

δ) κίνητρα για την παραγωγή φαρμάκων κρίσιμης σημασίας εντός της Ένωσης.

***Όλα τα προτεινόμενα μέτρα συνάδουν με την ανάπτυξη στρατηγικής αυτονομίας της Ένωσης όσον αφορά τα φάρμακα.* [Τροπολογία 327]**

Άρθρο 217

Καταργήσεις

1. Η οδηγία 2001/83/ΕΚ καταργείται από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

2. Η οδηγία 2009/35/ΕΚ καταργείται από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

3. Οι παραπομπές στις καταργούμενες οδηγίες 2001/83/ΕΚ και 2009/35/ΕΚ θεωρούνται παραπομπές στην παρούσα οδηγία. Οι παραπομπές στην καταργούμενη οδηγία 2001/83/ΕΚ διαβάζονται σύμφωνα με τον πίνακα αντιστοιχίας του παραρτήματος VIII.

Άρθρο 218

Μεταβατικές διατάξεις

1. Οι διαδικασίες σχετικά με τις αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων που έχουν επικυρωθεί σύμφωνα με το άρθρο 19 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ πριν από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] και οι οποίες εκκρεμούσαν στις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] ολοκληρώνονται σύμφωνα με το άρθρο 29.

2. Οι διαδικασίες που κινήθηκαν βάσει των άρθρων 29, 30, 31 και 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ πριν από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] και οι οποίες εκκρεμούσαν στις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] ολοκληρώνονται σύμφωνα με τα άρθρα 32 έως 34 ή το άρθρο 107ια, κατά περίπτωση, της εν λόγω οδηγίας, όπως εφαρμόζεται στις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: η ημέρα πριν από την παρέλευση 18 μηνών από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

3. Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται επίσης στα φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ πριν από τις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται επίσης στις καταχωρίσεις ομοιοπαθητικών φαρμάκων και παραδοσιακών φαρμάκων φυτικής προέλευσης που πραγματοποιούνται σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ πριν από τις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

4. Κατά παρέκκλιση από το κεφάλαιο VI, τα φάρμακα που τίθενται σε κυκλοφορία στην αγορά σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ πριν από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] μπορούν να εξακολουθήσουν να διατίθενται στην αγορά έως … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: πέντε έτη από την παρέλευση 18 μηνών από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας], υπό την προϋπόθεση ότι συμμορφώνονται με τη διάταξη σχετικά με την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προβλέπεται στον τίτλο V της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως εφαρμόζεται στις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: η ημέρα πριν από την παρέλευση 18 μηνών από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

5. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 81, τα φάρμακα αναφοράς για τα οποία η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας έχει υποβληθεί πριν από … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] υπόκεινται στις διατάξεις σχετικά με τις περιόδους προστασίας των δεδομένων που ορίζονται στο άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως εφαρμόζονται στις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας] έως … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

6. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 3, οι υποχρεώσεις υποβολής εκθέσεων που αναφέρονται στο άρθρο 57 δεν ισχύουν για τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ πριν από τις … [ΕΕ: να προστεθεί η ημερομηνία: 18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας].

Άρθρο 219

Μεταφορά στο εσωτερικό δίκαιο

1. Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για να συμμορφωθούν προς την παρούσα οδηγία το αργότερο … [18 μήνες από την ημερομηνία έναρξης ισχύος της παρούσας οδηγίας]. Ανακοινώνουν αμέσως στην Επιτροπή το κείμενο των εν λόγω διατάξεων.

2. Οι διατάξεις αυτές, όταν θεσπίζονται από τα κράτη μέλη, περιέχουν αναφορά στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από την αναφορά αυτή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Οι εν λόγω διατάξεις περιλαμβάνουν επίσης δήλωση που διευκρινίζει ότι οι παραπομπές των ισχυουσών νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων στις οδηγίες που καταργούνται με την παρούσα οδηγία νοούνται ως παραπομπές στην παρούσα οδηγία. Ο τρόπος πραγματοποίησης αυτής της αναφοράς και η διατύπωση αυτής της δήλωσης καθορίζονται από τα κράτη μέλη.

3. Τα κράτη μέλη ανακοινώνουν στην Επιτροπή το κείμενο των ουσιωδών διατάξεων εσωτερικού δικαίου τις οποίες θεσπίζουν στον τομέα που διέπεται από την παρούσα οδηγία.

Άρθρο 220

Έναρξη ισχύος

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Άρθρο 221

Αποδέκτες

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

…,

Για το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο	*Για το Συμβούλιο*
Η Πρόεδρος	*Ο Πρόεδρος*

Παράρτημα I

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΙΤΗΣΗ

1) Όνομα ή εταιρική επωνυμία και κατοικία ή έδρα της εταιρείας του αιτούντος και, κατά περίπτωση, του παρασκευαστή.

2) Ονομασία του φαρμάκου.

3) Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του φαρμάκου, η οποία περιλαμβάνει μνεία στη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (INN) την οποία συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όταν υφίσταται INN του φαρμάκου, ή μνεία στην αντίστοιχη χημική ονομασία.

4) Εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA) σύμφωνα προς τις απαιτήσεις που καθορίζονται στα άρθρα 22 και 23.

5) Για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς, εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου που υποδεικνύει και χαρακτηρίζει πιθανές πηγές κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία, τα ζώα και το περιβάλλον. Η εκτίμηση διενεργείται σύμφωνα με τα στοιχεία που περιγράφονται στο άρθρο 8 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] και τις απαιτήσεις του παραρτήματος ΙΙ της παρούσας οδηγίας, με βάση τις αρχές που ορίζονται στο παράρτημα ΙΙ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([1]), λαμβανομένων υπόψη των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των φαρμάκων.

6) Περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

7) Θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.

8) Δοσολογία, φαρμακοτεχνική μορφή, τρόπος και οδός χορήγησης και αναμενόμενη διάρκεια ζωής του φαρμάκου.

9) Επεξηγήσεις για κάθε μέτρο προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται για την αποθήκευση του φαρμάκου, τη χορήγησή του στους ασθενείς και την απόρριψη των αποβλήτων, μαζί με υπόδειξη των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζει το φάρμακο για το περιβάλλον.

10) Περιγραφή των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή.

11) Γραπτή επιβεβαίωση ότι ο παραγωγός του φαρμάκου έχει επαληθεύσει τη συμμόρφωση του παραγωγού της δραστικής ουσίας προς τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής με τη διενέργεια ελέγχων, σύμφωνα με το άρθρο 160. Η γραπτή επιβεβαίωση περιλαμβάνει αναφορά στην ημερομηνία ελέγχου και δήλωση ότι τα αποτελέσματα του ελέγχου επιβεβαιώνουν ότι η παραγωγή είναι σύμφωνη με τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

12) Αποτελέσματα των:

α) φαρμακευτικών (φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών) δοκιμών,

β) μη κλινικών (τοξικολογικών και φαρμακολογικών) δοκιμών,

γ) κλινικών δοκιμών.

13) Κατά περίπτωση, στοιχεία από άλλες πηγές κλινικών δεδομένων (μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες, μητρώα).

([1]) Οδηγία 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Μαρτίου 2001, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ του Συμβουλίου — Δήλωση της Επιτροπής (ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1).

14) Περίληψη του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του αιτούντος, στην οποία πρέπει να περιλαμβάνονται τα ακόλουθα στοιχεία:

α) απόδειξη ότι ο αιτών έχει στη διάθεσή του ειδικευμένο άτομο υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση·

β) τα κράτη μέλη στα οποία κατοικεί μόνιμα και δραστηριοποιείται το ειδικευμένο άτομο·

γ) τα στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου ατόμου·

δ) δήλωση υπογεγραμμένη από τον αιτούντα ότι διαθέτει τα απαραίτητα μέσα για την εκπλήρωση των καθηκόντων και αρμοδιοτήτων που απαριθμούνται στο κεφάλαιο VI·

ε) αναφορά στον τόπο στον οποίο τηρείται το κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης για το φάρμακο.

15) Το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου το οποίο περιγράφει το σύστημα διαχείρισης κινδύνου που θα εφαρμόσει ο αιτών για το συγκεκριμένο φάρμακο, συνοδευόμενο από σχετική περίληψη.

16) Δήλωση ότι οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης πληρούν τις δεοντολογικές απαιτήσεις του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

17) Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 62, μια μακέτα της εξωτερικής συσκευασίας που να περιλαμβάνει τις προβλεπόμενες στο παράρτημα IV ενδείξεις και της στοιχειώδους συσκευασίας του φαρμάκου που να περιλαμβάνει τις προβλεπόμενες στο άρθρο 66 ενδείξεις, καθώς και ένα φύλλο οδηγιών χρήσης σύμφωνα με το άρθρο 64.

18) Πιστοποιητικό από το οποίο να προκύπτει ότι ο παρασκευαστής έχει λάβει στη χώρα του άδεια να παράγει φάρμακα.

19) Αντίγραφα των ακόλουθων:

α) κάθε άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα για τη θέση του φαρμάκου σε κυκλοφορία στην αγορά, περίληψη των δεδομένων ασφάλειας συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που περιέχονται στις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια, όπου διατίθενται, και αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται υπό εξέταση αίτηση για άδεια κυκλοφορίας υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία·

β) περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 62 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 43 και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτείνεται σύμφωνα με το άρθρο 64 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 76·

γ) λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου είτε εντός της Ένωσης είτε σε τρίτη χώρα, και το σκεπτικό της απόφασης αυτής.

20) Αντίγραφο κάθε χαρακτηρισμού του φαρμάκου ως ορφανού φαρμάκου, όπως ορίζεται στο άρθρο 63 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], συνοδευόμενο από αντίγραφο της σχετικής γνώμης του Οργανισμού.

21) Όταν η αίτηση αφορά αντιμικροβιακό φάρμακο, η αίτηση περιλαμβάνει επίσης:

α) σχέδιο επιστασίας ***και πρόσβασης*** αντιμικροβιακής ουσίας, στο οποίο αναφέρονται ιδίως: **[Τροπολογία 328]**

i) πληροφορίες για τα μέτρα μετριασμού του κινδύνου που λαμβάνονται με στόχο τον περιορισμό της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής που σχετίζεται με τη χρήση, τη συνταγογράφηση και τη χορήγηση του φαρμάκου·

ii) ο τρόπος με τον οποίο ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προτίθεται να παρακολουθεί και να αναφέρει στην αρμόδια αρχή την αντοχή στο αντιμικροβιακό φάρμακο·

iiα) πληροφορίες σχετικά με μέτρα στρατηγικής για την προώθηση της πρόσβασης, συμπεριλαμβανομένης της προτεινόμενης παραγωγικής ικανότητας· **[Τροπολογία 329]**

iiβ) πληροφορίες σχετικά με μέτρα για τη διασφάλιση της έγκαιρης λήψης αδειών κυκλοφορίας για περιοχές μείζονος σημασίας· και **[Τροπολογία 330]**

iiγ) πληροφορίες σχετικά με τα μέτρα για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της διαχείρισης και της πρόσβασης· **[Τροπολογία 331]**

β) περιγραφή των ειδικών απαιτήσεων παροχής πληροφοριών που περιγράφονται στο άρθρο 58·

γ) λεπτομέρειες σχετικά με το μέγεθος της συσκευασίας που αντιστοιχεί στη συνήθη δοσολογία και διάρκεια θεραπείας.

22) Όταν μια αίτηση αφορά άδεια κυκλοφορίας γεννήτριας ραδιονουκλεϊδίων στην αγορά, επιπλέον των απαιτήσεων που ορίζονται στα άρθρα 6 και 9 περιλαμβάνει επίσης:

α) γενική περιγραφή του συστήματος και λεπτομερή περιγραφή των στοιχείων του συστήματος που μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση ή την ποιότητα της παραγωγής του θυγατρικού νουκλεϊδίου· και

β) το ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά του εκλούσματος ή του εξαχνώματος.

23) Πιστοποιητικά ορθών παρασκευαστικών πρακτικών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ, ΤΟΞΙΚΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή και γενικές αρχές

Μέρος I: Απαιτήσεις για τον τυποποιημένο φάκελο άδειας κυκλοφορίας

1. Ενότητα 1: Διοικητικές πληροφορίες

1.1. Πίνακας περιεχομένων

1.2. Έντυπο αίτησης

1.3. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.1. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

1.3.2. Σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.3. Μακέτες και δείγματα

1.3.4. Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη

1.4. Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες

1.5. Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων

1.6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

2. Ενότητα 2: Περιλήψεις

2.1. Γενικός πίνακας περιεχομένων

2.2. Εισαγωγή

2.3. Γενική περίληψη ποιότητας

2.4. Μη κλινική επισκόπηση

2.5. Κλινική επισκόπηση

2.6. Μη κλινική περίληψη

2.7. Κλινική περίληψη

3. Ενότητα 3: Χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χημικές και/ή βιολογικές δραστικές ουσίες

3.1. Μορφότυπος και παρουσίαση

3.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις

3.2.1. Δραστική ουσία/-ες

3.2.1.1. Γενικές πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες

3.2.1.2. Διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας/-ών

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας/-ών

3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής ουσίας/-ών

3.2.1.5. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

3.2.1.6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

3.2.1.7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας/-ών

3.2.2. Τελικό φαρμακευτικό προϊόν

3.2.2.1. Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη

3.2.2.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

3.2.2.4. Έλεγχος των εκδόχων

3.2.2.5. Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

3.2.2.6. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

4. Ενότητα 4: Μη κλινικές εκθέσεις

4.1. Μορφότυπος και παρουσίαση

4.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις

4.2.1. Φαρμακολογία

4.2.2. Φαρμακοκινητική

4.2.3. Τοξικολογία

5. Ενότητα 5: Εκθέσεις κλινικών μελετών

5.1. Μορφότυπος και παρουσίαση

5.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις

5.2.1. Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών

5.2.2. Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιοϋλικών

5.2.3. Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους

5.2.4. Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους

5.2.5. Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας

5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη

5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών

5.2.6. Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

5.2.7. Έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών

Μέρος II: Ειδικοί φάκελοι άδειας κυκλοφορίας — και ειδικές απαιτήσεις

1. Καθιερωμένη ιατρική χρήση

2. Ουσιαστικά παρεμφερή φαρμακευτικά προϊόντα

3. Συμπληρωματικά δεδομένα που απαιτούνται σε ειδικές περιπτώσεις

4. Παρεμφερή βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα

5. Φαρμακευτικά προϊόντα πάγιου συνδυασμού

6. Τεκμηρίωση για εφαρμογές σε εξαιρετικές περιστάσεις

7. Μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας

Μέρος III: Εξειδικευμένα φαρμακευτικά προϊόντα

1. Βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα

1.1. Φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από πλάσμα

1.2. Εμβόλια

2. Ραδιοφάρμακα και πρόδρομες ουσίες

2.1. Ραδιοφάρμακα

2.2. Πρόδρομες ουσίες ραδιοφαρμάκων για σκοπούς ραδιοσήμανσης

3. Ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα

4. Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα

5. Ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα

Μέρος IV: Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

1. Εισαγωγή

2. Ορισμοί

2.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας

2.2. Θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων

3. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την ενότητα 3

3.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

3.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

3.2.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά

3.2.1.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει αλληλουχία/-ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/-ους μικροοργανισμό/-ούς ή ιό/-ούς

3.2.1.2. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα

3.2.2. Ειδικές απαιτήσεις

3.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

3.3.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά

3.3.2. Ειδικές απαιτήσεις

3.3.2.1. Αρχικά υλικά

3.3.2.2. Διαδικασία παρασκευής

3.3.2.3. Χαρακτηρισμός και στρατηγική ελέγχου

3.3.2.4. Έκδοχα

3.3.2.5. Μελέτες επί της ανάπτυξης

3.3.2.6. Υλικά αναφοράς

3.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα

3.4.1. Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007

3.4.2. Συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007

4. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την ενότητα 4

4.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

4.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

4.2.1. Φαρμακολογία

4.2.2. Φαρμακοκινητική

4.2.3. Τοξικολογία

4.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

4.3.1. Φαρμακολογία

4.3.2. Φαρμακοκινητική

4.3.3. Τοξικολογία

5. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την ενότητα 5

5.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

5.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

5.2.1. Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο

5.2.2. Μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο

5.2.3. Μελέτες ασφάλειας

5.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων

5.3.1. Θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων, ο τρόπος δράσης των οποίων βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων

5.3.2. Κατανομή στον οργανισμό, παραμονή και μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων

5.3.3. Μελέτες ασφάλειας

5.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής

5.4.1. Μελέτες φαρμακοκινητικής

5.4.2. Μελέτες φαρμακοδυναμικής

5.4.3. Μελέτες ασφάλειας

Εισαγωγή και γενικές αρχές

(1) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση άδειας κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 8 και του άρθρου 10 παράγραφος 1 υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα και πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που εξέδωσε η Επιτροπή με τους Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, τόμος 2Β, σημείωση για τους αιτούντες, ιατρικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, παρουσίαση και περιεχόμενο του φακέλου, Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (ΚΤΕ).

(2) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα πρέπει να παρουσιάζονται σε πέντε Ενότητες: η Ενότητα 1 παρέχει διοικητικά δεδομένα ειδικά για την Ευρωπαϊκή Κοινότητα· η Ενότητα 2 παρέχει ποιοτικές, μη κλινικές και κλινικές συνόψεις, η Ενότητα 3 παρέχει χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες, η Ενότητα 4 παρέχει μη κλινικές εκθέσεις και η Ενότητα 5 παρέχει εκθέσεις κλινικών μελετών. Η παρουσίαση αυτή αποτελεί εφαρμογή ενός κοινού μορφοτύπου για όλες τις περιφέρειες ICH ([1]) (Ευρωπαϊκή Κοινότητα, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Ιαπωνία). Αυτές οι πέντε ενότητες πρέπει αυστηρά να συμφωνούν με τον μορφότυπο, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που παρουσιάζεται λεπτομερώς στον τόμο 2Β της σημείωσης για τους αιτούντες που αναφέρεται παραπάνω.

(3) Η παρουσίαση ΚΤΕ της Ευρωπαϊκής Κοινότητας ισχύει για όλους τους τύπους αίτησης κυκλοφορίας ασχέτως της διαδικασίας που θα εφαρμοστεί (δηλαδή κεντρική, αμοιβαία αναγνώριση ή εθνική) και του αν βασίζονται σε πλήρη ή συντομευμένη αίτηση. Ισχύει επίσης για όλους τους τύπους προϊόντων όπου περιλαμβάνονται οι νέες χημικές ουσίες (NCE), τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, τα παράγωγα πλάσματος, τα εμβόλια, τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, κ.λπ.

(4) Όταν καταρτίζουν το φάκελο για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας, οι ενδιαφερόμενοι θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ιατρικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση που έχουν εκδοθεί από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP) και έχουν εκδοθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης των Φαρμακευτικών Προϊόντων (EMEA) και τις λοιπές κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές τις σχετικές με τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχει εκδώσει η Επιτροπή στους διάφορους τόμους των κανόνων που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα.

(5) Όσον αφορά το τμήμα του φακέλου που αφορά την ποιότητα (χημική, φαρμακευτική και βιολογική), ισχύουν όλες οι μονογραφίες περιλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και τα γενικά κεφάλαια της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(6) Η διεργασία παραγωγής πρέπει να είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ της Επιτροπής σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής (ΚΚΠ) φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ([2]) και με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές για τους ΚΚΠ, που έχει εκδώσει η Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, Τόμος 4.

(7) Όλες οι πληροφορίες, που αφορούν την αξιολόγηση του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση, είτε είναι ευνοϊκές για το προϊόν είτε όχι. Θα πρέπει, ιδιαιτέρως, να παρέχονται όλες οι σχετικές πληροφορίες για οποιαδήποτε ημιτελή ή διακοπείσα τοξικοφαρμακολογική κλινική δοκιμή ή δοκιμασία σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν και/ή ολοκληρωθείσες δοκιμές που αφορούν θεραπευτικές ενδείξεις οι οποίες δεν καλύπτονται από την αίτηση.

(8) Όλες οι κλινικές δοκιμές, που έχουν διεξαχθεί στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, πρέπει να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο ([3]). Για να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση μιας αίτησης, οι κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί στο εξωτερικό της Ευρωπαϊκής Κοινότητας και αφορούν φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για χρήση στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα πρέπει να σχεδιάζονται και να εφαρμόζονται, και να

([1]) Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση των τεχνικών προδιαγραφών για την καταχώριση φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση.
([2]) ΕΕ L 193 της 17.7.1991, σ. 30.
([3]) ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις καλυπτόμενες ορθές κλινικές πρακτικές και ηθικές αρχές, με βάση αρχές οι οποίες θα είναι ισοδύναμες με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις ηθικές αρχές που αντικατοπτρίζονται, για παράδειγμα, στη δήλωση του Helsinki.

(9) Οι μη κλινικές (τοξικοφαρμακολογικές) μελέτες πρέπει να εκπονούνται σύμφωνα με τις διατάξεις που αφορούν την ορθή εργαστηριακή πρακτική που ορίζονται στην οδηγία 87/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([4]) για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των αρχών ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τον έλεγχο της εφαρμογής τους κατά τις δοκιμές των χημικών ουσιών και στην οδηγία 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([5]) για την επιθεώρηση και τον έλεγχο της Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής (ΟΕΠ).

(10) Τα κράτη μέλη πρέπει επίσης να διασφαλίζουν ότι όλες οι δοκιμές σε ζώα διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 24ης Νοεμβρίου 1986, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

(11) Για να παρακολουθείται η αξιολόγηση οφελών/κινδύνων, τυχόν νέες πληροφορίες που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αίτηση και όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη φαρμοκοεπαγρύπνηση πρέπει να υποβάλλονται στην αρμόδια αρχή. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, οποιαδήποτε μεταβολή των δεδομένων που περιέχονται στον φάκελο πρέπει να υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με τις απαιτήσεις των κανονισμών (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 ([6]) και (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 ([7]) της Επιτροπής ή, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις, καθώς και τις απαιτήσεις του τύπου 9 της έκδοσης της Επιτροπής «Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα».

Το παρόν παράρτημα διαιρείται σε τέσσερα διαφορετικά μέρη:

— Το μέρος Ι περιγράφει τον μορφότυπο της αίτησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών των προϊόντων, την σήμανση, τις απαιτήσεις σχετικά με το φύλλο οδηγιών και την παρουσίαση για τις τυποποιημένες αιτήσεις (ενότητες 1 έως 5).

— Το μέρος ΙΙ προβλέπει μια παρέκκλιση για «Ειδικές αιτήσεις», δηλαδή καθιερωμένη φαρμακευτική χρήση, ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα, σταθερούς συνδυασμούς, παρεμφερή βιολογικά προϊόντα, εξαιρετικές περιστάσεις και μικτές αιτήσεις (κατά ένα μέρος βιβλιογραφικές και κατά ένα μέρος ίδιες μελέτες).

— Το μέρος ΙΙΙ καλύπτει τις «Εξειδικευμένες απαιτήσεις αίτησης» για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (κύριο αρχείο πλάσματος· κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου), ραδιοφαρμακευτικά, ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα, φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα.

— Το μέρος ΙV καλύπτει τα «προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα» και αφορά τις ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα για γονιδιακές θεραπείες (χρησιμοποιώντας ανθρώπινο αυτόλογο ή αλλογονιδιακό σύστημα, ή ξενογονιδιακό σύστημα) και φαρμακευτικά προϊόντα για κυτταρική θεραπεία τόσο ανθρώπινης όσο και ζωικής προέλευσης και φαρμακευτικά προϊόντα για ξενογονιδιακές μεταμοσχεύσεις.

ΜΕΡΟΣ Ι

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΦΑΚΕΛΟ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1.1. **Πίνακας περιεχομένων**

Πρέπει να υποβληθεί περιεκτικός πίνακας περιεχομένων των Ενοτήτων 1 έως 5 του φακέλου που υποβάλλεται για αίτηση άδειας κυκλοφορίας.

1.2. **Έντυπο αίτησης**

Το φαρμακευτικό προϊόν, που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, πρέπει να ταυτοποιείται με την ονομασία του και την ονομασία της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών), όπως και η φαρμακευτική μορφή, η οδός χορήγησης, η ισχύς και η τελική παρουσίαση, περιλαμβανόμενης της συσκευασίας.

([4]) ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 29.
([5]) ΕΕ L 145 της 11.6.1988, σ. 35.
([6]) Βλ. σ. 1 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας.
([7]) Βλ. σ. 1 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας.

Πρέπει να παρέχεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, καθώς και το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών των χώρων που υπεισέρχονται στα διάφορα στάδια της παρασκευής [όπου περιλαμβάνονται ο παραγωγός του τελικού προϊόντος και ο παραγωγός/-οί της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών)], και, αν χρειάζεται, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών πρέπει να διευκρινίζει τον τύπο της αίτησης και να αναφέρει εάν παρέχονται επίσης δείγματα και ποια.

Στα διοικητικά δεδομένα πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζεται στο άρθρο 40, καθώς και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια, αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων σύμφωνα με το άρθρο 11 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Όπως αναφέρεται στο έντυπο αίτησης, οι αιτούντες πρέπει να υποβάλλουν μεταξύ άλλων, πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, την νομική βάση για την αίτηση, τον προτεινόμενο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγό/-ούς, πληροφορίες για το καθεστώς του ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος, επιστημονικές συμβουλές και παιδιατρικό πρόγραμμα ανάπτυξης.

1.3. **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών**

1.3.1. *Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος*

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 11.

1.3.2. *Σήμανση και φύλλο οδηγιών*

Πρέπει να υποβληθεί ένα προτεινόμενο κείμενο για τις ετικέτες της άμεσης και της εξωτερικής συσκευασίας καθώς και για το φύλλο οδηγιών. Αυτά πρέπει να είναι σύμφωνα με όλα τα υποχρεωτικά στοιχεία που παρατίθενται στο κεφάλαιο V σχετικά με τη σήμανση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (άρθρο 63) και για το φύλλο οδηγιών (άρθρο 59).

1.3.3. *Μακέτες και δείγματα*

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει δείγματα και/ή μακέτες της άμεσης και της εξωτερικής συσκευασίας, των ετικετών και των φύλλων οδηγιών για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν.

1.3.4. *Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη*

Στα διοικητικά δεδομένα του έντυπου αίτησης πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τα άρθρα 11 και 21 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη, αν ισχύει αυτό, και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

1.4. **Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες**

Σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 2, οι εμπειρογνώμονες πρέπει να υποβάλουν αναλυτικές εκθέσεις των παρατηρήσεών τους σχετικά με τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που απαρτίζουν τον φάκελο άδειας κυκλοφορίας και ιδιαιτέρως για τις ενότητες 3, 4 και 5 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, μη κλινική τεκμηρίωση και κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως). Απαιτείται από τους εμπειρογνώμονες να αντιμετωπίσουν τα κρίσιμης σημασίας σημεία τα σχετικά με την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και των ερευνών που διενεργήθηκαν σε ζώα και ανθρώπους και να παρουσιάσουν όλα τα σχετικά δεδομένα για αξιολόγηση.

Οι απαιτήσεις αυτές θα καλύπτονται με την υποβολή μιας γενικής περίληψης ποιότητας, μιας μη κλινικής επισκόπησης (δεδομένα από μελέτες σε ζώα) και μιας κλινικής επισκόπησης που θα βρίσκεται στην ενότητα 2 του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας. Στην ενότητα 1 πρέπει να περιλαμβάνεται μια δήλωση υπογεγραμμένη από τους εμπειρογνώμονες που θα συνοδεύεται από σύντομες πληροφορίες των εκπαιδευτικών τους προσόντων, της κατάρτισης και της επαγγελματικής πείρας τους. Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν κατάλληλα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα. Πρέπει να δηλώνεται η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

1.5. **Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων**

Οι ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων καλύπτονται στο μέρος II του παρόντος παραρτήματος.

1.6. **Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων**

Όταν χρειάζεται, οι αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνουν μια επισκόπηση της αξιολόγησης κινδύνων όπου θα αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι για το περιβάλλον λόγω της χρήσης και/ή της διάθεσης του φαρμακευτικού προϊόντος και να διατυπώνουν προτάσεις για κατάλληλη σήμανση. Πρέπει να καλύπτονται οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που συνδέονται με την ελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από ΓΤΟ (Γενετικώς Τροποποιημένους Οργανισμούς) υπό την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Μαρτίου 2001, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ ([8]).

Οι πληροφορίες οι σχετικές με τους κινδύνους για το περιβάλλον πρέπει να εμφανίζονται ως παράρτημα της ενότητας 1.

Οι πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, λαμβάνοντας υπόψη τυχόν έγγραφα καθοδήγησης που έχει εκδώσει η Επιτροπή στο πλαίσιο της εφαρμογής της προαναφερθείσης οδηγίας.

Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής:

— μια εισαγωγή·

— ένα αντίγραφο τυχόν έγγραφης συναίνεσης για τη σκόπιμη ελευθέρωση των ΓΤΟ στο περιβάλλον για σκοπούς έρευνας και ανάπτυξης σύμφωνα με το Μέρος Β της οδηγίας 2001/18/ΕΚ·

— τις πληροφορίες που ζητούνται στα παραρτήματα ΙΙ έως IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, περιλαμβανομένων των μεθόδων ανίχνευσης και ταυτοποίησης καθώς και του μοναδικού κώδικα του ΓΤΟ, συν τυχόν πρόσθετες κυκλοφορίες για τον ΓΤΟ ή το προϊόν που έχουν σημασία για την αξιολόγηση του κινδύνου για το περιβάλλον·

— μια έκθεση αξιολόγησης περιβαλλοντικών κινδύνων (ΑΠΚ) συνταχθείσα βάσει των πληροφοριών που ορίζονται στα παραρτήματα ΙΙΙ και IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ και σύμφωνα με το παράρτημα ΙΙ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ·

— λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω πληροφορίες και την ΑΠΚ, ένα συμπέρασμα που θα προτείνει μια κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης κινδύνων που θα περιλαμβάνει, όσον αφορά τον εν λόγω ΓΤΟ και το εν λόγω προϊόν, ένα σχέδιο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και την επισήμανση τυχόν ειδικών πληροφοριακών στοιχείων που πρέπει να εμφανίζονται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, τη σήμανση και το φύλλο οδηγιών·

— κατάλληλα μέτρα για την πληροφόρηση του κοινού.

Πρέπει να περιλαμβάνεται ημερομηνία και υπογραφή του συντάκτη, πληροφορίες για την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική εμπειρία του συντάκτη, και δήλωση της σχέσης του συντάκτη με τον αιτούντα.

2. ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Η ενότητα αυτή σκοπό έχει να συνοψίσει τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα, τα μη κλινικά δεδομένα και τα κλινικά δεδομένα που παρουσιάζονται στις ενότητες 3, 4 και 5 του φακέλου για άδεια κυκλοφορίας, και να παρουσιάσει τις εκθέσεις/επισκοπήσεις που περιγράφονται στο άρθρο 12 της παρούσας οδηγίας.

Πρέπει να καλύπτονται και να αναλύονται τα κρίσιμα σημεία. Πρέπει να παρέχονται πραγματολογικές περιλήψεις που θα περιλαμβάνουν στοιχεία με την μορφή πίνακα. Οι εκθέσεις αυτές πρέπει να παρέχουν παραπομπές σε πίνακες ή στις πληροφορίες που περιέχονται στην κύρια τεκμηρίωση που παρουσιάζεται στην ενότητα 3 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση), στην ενότητα 4 (μη κλινική τεκμηρίωση) και στην ενότητα 5 (κλινική τεκμηρίωση).

Οι πληροφορίες που περιέχονται στην ενότητα 2 πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τη μορφή, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που ορίζονται στον τόμο 2 της σημείωσης για την υποβολή αίτησης. Οι επισκοπήσεις και οι περιλήψεις πρέπει να είναι σύμφωνες με τις βασικές αρχές και απαιτήσεις που ορίζονται παρακάτω:

2.1. **Γενικός πίνακας περιεχομένων**

Η ενότητα 2 πρέπει να περιέχει πίνακα περιεχομένων της επιστημονικής τεκμηρίωσης που υποβάλλεται στις ενότητες 2 έως 5.

([8]) ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1.

2.2. **Εισαγωγή**

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τη φαρμακολογική κλάση, τον τρόπο δράσης και την προτεινόμενη κλινική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο ζητείται άδεια κυκλοφορίας.

2.3. **Γενική περίληψη ποιότητας**

Στη γενική περίληψη ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνεται μια ανασκόπηση των πληροφοριών των σχετικών με τα χημικά, τα φαρμακευτικά και τα βιολογικά δεδομένα.

Θα πρέπει να δίνεται έμφαση σε βασικές κρίσιμες παραμέτρους και ζητήματα που αφορούν θέματα ποιότητας, και θα πρέπει να αιτιολογούνται οι περιπτώσεις όπου δεν ακολουθούνται οι σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Το έγγραφο αυτό πρέπει να ακολουθεί το πεδίο κάλυψης και το σχήμα των αντίστοιχων αναλυτικών δεδομένων που παρουσιάζονται στην ενότητα 3.

2.4. **Μη κλινική επισκόπηση**

Θα απαιτείται μια ολοκληρωμένη και κριτική αξιολόγηση της μη κλινικής αξιολόγησης του φαρμακευτικού προϊόντος σε ζώα in vitro. Πρέπει να περιλαμβάνεται η εξέταση και η αξιολόγηση της στρατηγικής δοκιμών και της παρέκκλισης από τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

Με εξαίρεση τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να περιλαμβάνεται μια αξιολόγηση των προσμίξεων και των προϊόντων διάσπασης, καθώς και τα δυνητικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά αποτελέσματά τους. Πρέπει να εξετάζονται οι συνέπειες τυχόν διαφορών στη χειρομορφία, στη χημική μορφή και τα χαρακτηριστικά των προσμίξεων μεταξύ της ένωσης που χρησιμοποιήθηκε στις μη κλινικές μελέτες και του προϊόντος που θα κυκλοφορήσει στην αγορά.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να αξιολογείται η συγκρισιμότητα του υλικού που χρησιμοποιείται σε μη κλινικές μελέτες, κλινικές μελέτες, και το φαρμακευτικό προϊόν.

Τυχόν νέα έκδοχα θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ειδικής αξιολόγησης ασφαλείας.

Πρέπει να ορίζονται τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως εμφανίζονται από τις μη κλινικές μελέτες, και να εξετάζονται οι συνέπειες των ευρημάτων για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για την προβλεπόμενη κλινική χρήση σε ανθρώπους.

2.5. **Κλινική επισκόπηση**

Η κλινική επισκόπηση σκοπό έχει να παρουσιάσει μια κριτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων που περιλαμβάνονται στην κλινική περίληψη και στην ενότητα 5. Πρέπει να παρουσιάζεται η προσέγγιση στην κλινική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, όπου θα περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός των κριτικών μελετών, οι αποφάσεις που σχετίζονται με τις μελέτες και οι επιπτώσεις των μελετών.

Πρέπει να παρουσιάζεται μια σύντομη κλινική επισκόπηση των κλινικών ευρημάτων, όπου θα περιλαμβάνονται οι σημαντικοί περιορισμοί καθώς και μια αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων με βάση τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών. Απαιτείται η ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο τα ευρήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υποστηρίζουν την προτεινόμενη δόση και τις ενδείξεις του στόχου και απαιτείται επίσης αξιολόγηση του πως θα βελτιστοποιήσει τα οφέλη και θα διαχειριστεί τους κινδύνους η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και οι λοιπές προσεγγίσεις.

Πρέπει να εξηγείται η αποτελεσματικότητα ή τα ζητήματα ασφαλείας που ανέκυψαν κατά την ανάπτυξη καθώς και τα ζητήματα που δεν έχουν επιλυθεί.

2.6. **Μη κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών και τοξικολογικών μελετών που διενεργήθηκαν σε ζώα in vitro, ως πραγματολογικές γραπτές και πινακοποιημένες περιλήψεις, με την ακόλουθη σειρά:

— Εισαγωγή

— Φαρμακολογική γραπτή περίληψη

— Φαρμακολογική πινακοποιημένη περίληψη

— Φαρμακοκινητική γραπτή περίληψη

— Φαρμακοκινητική πινακοποιημένη περίληψη

— Τοξικολογική γραπτή περίληψη

— Τοξικολογική πινακοποιημένη περίληψη.

2.7. **Κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζεται μια αναλυτική, πραγματολογική περίληψη των κλινικών πληροφοριών σχετικά με το φαρμακολογικό προϊόν που περιλαμβάνονται στην ενότητα 5. Αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα όλων των βιοφαρμακευτικών μελετών, των κλινικών φαρμακολογικών μελετών, και των κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Απαιτείται μια σύνοψη των επιμέρους μελετών.

Οι περιληπτικές κλινικές πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά:

— Περίληψη των βιοφαρμακευτικών και συναφών αναλυτικών μεθόδων

— Περίληψη των κλινικών φαρμακολογικών μελετών

— Περίληψη της κλινικής αποτελεσματικότητας

— Περίληψη της κλινικής ασφαλείας

— Συνόψεις των επιμέρους μελετών

3. ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ/Ή ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

3.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της ενότητας 3 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων

— Σώμα δεδομένων

— *Δραστική ουσία*

Γενικές πληροφορίες

— Ονοματολογία

— Δομή

— Γενικές ιδιότητες

Παρασκευή

— Παρασκευαστής/-ες

— Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας

— Έλεγχος υλικών

— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιαμέσων

— Επικύρωση και/ή αξιολόγηση της διεργασίας

— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής

Χαρακτηρισμός

— Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών

— Προσμείξεις

Έλεγχος δραστικής ουσίας

— Προδιαγραφή

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αναλύσεις παρτίδων

— Αιτιολόγηση της προδιαγραφής

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

— Περίληψη σταθερότητας και συμπεράσματα

— Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση

— Δεδομένα σταθερότητας

— *Τελικό φαρμακευτικό προϊόν*

Περιγραφή και σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος

Φαρμακολογική ανάπτυξη

— Συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος
  — Δραστική ουσία
  — Έκδοχα
— Φαρμακευτικό προϊόν
  — Ανάπτυξη τύπου
  — Περίσσειες
  — Φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες
— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής
— Σύστημα κλεισίματος περιέκτη
— Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά
— Συμβατότητα

Παρασκευή

— Παρασκευαστής/-ες
— Τύπος παρτίδας
— Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας
— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιαμέσων
— Επικύρωση και/ή αξιολόγηση της διεργασίας

Έλεγχος εκδόχων

— Προδιαγραφές
— Αναλυτικές διαδικασίες
— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών
— Αιτιολόγηση προδιαγραφών
— Έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης
— Νέα έκδοχα

Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

— Προδιαγραφή/-ες
— Αναλυτικές διαδικασίες
— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών
— Αναλύσεις παρτίδων
— Χαρακτηρισμός προσμείξεων
— Αιτιολόγηση προδιαγραφής/-ων

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

— Περίληψη σταθερότητας και συμπέρασμα
— Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση
— Δεδομένα σταθερότητας

— *Παραρτήματα*
  — Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός (μόνο βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα)
  — Αξιολόγηση ασφαλείας έναντι αυτοφυών παραγόντων
  — Έκδοχα

— *Συμπληρωματικές πληροφορίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας*

— Πρόγραμμα επικύρωσης διεργασίας για το φαρμακευτικό προϊόν

— Ιατρική συσκευή

— Πιστοποιητικό/-ά καταλληλότητας

— Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ή χρησιμοποιούν κατά τη διεργασία παρασκευής υλικά ζωικής και/ή ανθρώπινης προέλευσης (διαδικασία ΜΣΕ)

— Βιβλιογραφικές παραπομπές

3.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

1) Τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα που θα παρέχονται πρέπει να περιλαμβάνουν, για τις δραστικές ουσίες και για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, όλες τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τα εξής: ανάπτυξη, διεργασία παρασκευής, χαρακτηρισμό και ιδιότητες, ενέργειες και απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου, σταθερότητα καθώς και μια περιγραφή της σύνθεσης και παρουσίαση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

2) Πρέπει να παρέχονται δύο κύρια σύνολα πληροφοριών, που θα αφορούν τις δραστικές ουσίες και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, αντιστοίχως.

3) Η παρούσα ενότητα θα παρέχει επιπλέον αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στις πράξεις παρασκευής των δραστικών ουσιών και τα έκδοχα που ενσωματώνονται στη σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

4) Όλες οι διαδικασίες και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή και τον έλεγχο της δραστικής ουσίας και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να περιγράφονται με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι δυνατή η επανάληψή τους σε δοκιμές ελέγχου, που θα διενεργούνται όταν το ζητήσει η αρμόδια αρχή. Όλες οι διαδικασίες δοκιμών πρέπει να αντιστοιχούν με την κατάσταση της σύγχρονης επιστημονικής προόδου και πρέπει να είναι επικυρωμένες. Πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στη μονογραφία/-ες και το γενικό κεφάλαιο/-α.

5) Οι μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας πρέπει να ισχύουν για όλες τις ουσίες που εμφανίζονται σε αυτήν. Όσον αφορά άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος πρέπει να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας.

Εν τούτοις, όταν ένα υλικό της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους έχει παρασκευαστεί με μια μέθοδο που ενδέχεται να αφήνει προσμίξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας, αυτές οι προσμίξεις πρέπει να δηλώνονται και πρέπει να περιγράφεται μια κατάλληλη διαδικασία δοκιμών. Σε περιπτώσεις όπου μια προδιαγραφή που περιέχεται σε μια μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της εθνικής φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για να διασφαλίσει την ποιότητα της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές δύνανται να ζητήσουν πιο κατάλληλες προδιαγραφές από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές πληροφορούν τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την φερόμενη ως ανεπάρκεια και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Στην περίπτωση αναλυτικών διαδικασιών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στην μονογραφία/-ες και το γενικό κεφάλαιο/-α.

6) Σε περίπτωση που τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες, οι δραστικές ουσίες ή τα έκδοχα δεν περιγράφονται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με τη μονογραφία της φαρμακοποιίας μιας τρίτης χώρας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αντίγραφο της μονογραφίας που θα συνοδεύεται από την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών που περιέχονται στη μονογραφία και από μετάφραση, όπου χρειάζεται.

7) Όταν η δραστική ουσία και/ή μια πρώτη ύλη ή ένα αρχικό υλικό ή έκδοχο/-α αποτελούν αντικείμενο μιας μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ο αιτών μπορεί να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας, το οποίο, όταν θα χορηγηθεί από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων, πρέπει να υποβληθεί στο σχετικό τμήμα της παρούσας ενότητας. Αυτά τα πιστοποιητικά καταλληλότητας της μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας θεωρούνται ότι αντικαθιστούν τα σχετικά δεδομένα των αντίστοιχων τμημάτων που περιγράφονται στην παρούσα ενότητα. Ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτούντα γραπτή διαβεβαίωση ότι η παραγωγική διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμακευτικών Ουσιών.

8) Για μια κατάλληλα ορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ή ο αιτών μπορεί να μεριμνήσει για την υποβολή των παρακάτω

i) αναλυτική περιγραφή της διεργασίας παρασκευής,

ii) ποιοτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και

iii) επικύρωση της διεργασίας

σε ένα ξεχωριστό έγγραφο απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως Κύριο Αρχείο Δραστικής Ουσίας.

Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής θα πρέπει εν τούτοις να διαθέσει στον αιτούντα όλα τα δεδομένα, που μπορεί να είναι απαραίτητα για να αναλάβει αυτός την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής πρέπει να επιβεβαιώσει γραπτώς στον αιτούντα ότι θα διασφαλίσει τη συνέπεια από την μια παρτίδα στην άλλη και δεν θα τροποποιήσει την διεργασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να πληροφορήσει τον αιτούντα. Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση για μια τέτοια μεταβολή πρέπει να υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές· αυτά τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία παρέχονται επίσης στον αιτούντα όταν αφορούν το ανοικτό μέρος του κυρίου αρχείου.

9) Ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών (υλικά που προέρχονται από μηρυκαστικά): σε κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει τη συμμόρφωση των υλικών που χρησιμοποιούνται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*. Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Καθοδηγητικό Σημείωμα πραγματοποιείται είτε, κατά προτίμηση, με την υποβολή πιστοποιητικού καταλληλότητας στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση αυτή.

10) Για τους αυτοφυείς παράγοντες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αξιολογούν τον κίνδυνο όσον αφορά τη δυνητική μόλυνση από αυτοφυείς παράγοντες, ιούς ή όχι, όπως ορίζονται στις γενικές κατευθυντήριες γραμμές καθώς και στη σχετική γενική μονογραφία και το σχετικό γενικό κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

11) Τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός, που μπορεί να χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής και των πράξεων ελέγχου του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες.

12) Στις περιπτώσεις που, σύμφωνα με το άρθρο 1 παράγραφος 8 δεύτερο εδάφιο ή το άρθρο 1 παράγραφος 9 δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([9]), ένα προϊόν διέπεται από την παρούσα οδηγία, ο φάκελος της άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει, εφόσον τα στοιχεία αυτά είναι διαθέσιμα, τα αποτελέσματα της εκτίμησης της συμμόρφωσης του μέρους που συνιστά το τεχνολογικό προϊόν με τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα I του εν λόγω κανονισμού, τα οποία περιέχονται στη δήλωση συμμόρφωσης ΕΕ του κατασκευαστή ή στο σχετικό πιστοποιητικό που εκδίδεται από κοινοποιημένο οργανισμό και επιτρέπει στον κατασκευαστή να θέσει τη σήμανση CE στο ιατροτεχνολογικό προϊόν.

([9]) Κανονισμός (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 5ης Απριλίου 2017, για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 178/2002 και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1223/2009 και για την κατάργηση των οδηγιών του Συμβουλίου 90/385/ΕΟΚ και 93/42/ΕΟΚ (ΕΕ L 117 της 5.5.2017, σ. 1).

Αν ο φάκελος δεν περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της εκτίμησης της συμμόρφωσης που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο και όταν, για την εκτίμηση της συμμόρφωσης του τεχνολογικού προϊόντος, εάν χρησιμοποιείται χωριστά, πρέπει, σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/745, να συμμετέχει κοινοποιημένος οργανισμός, η αρχή απαιτεί από τον αιτούντα να προσκομίσει γνώμη σχετικά με τη συμμόρφωση του μέρους που συνιστά το τεχνολογικό προϊόν με τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα I του εν λόγω κανονισμού, εκδοθείσα από κοινοποιημένο οργανισμό ο οποίος ορίστηκε σύμφωνα με τον ίδιο κανονισμό για το συγκεκριμένο είδος τεχνολογικού προϊόντος.

3.2.1 *Δραστική ουσία/-ες*

3.2.1.1. Γενικές πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ονοματολογία της δραστικής ουσίας, όπου θα περιλαμβάνεται η συνιστώμενη Κοινή Διεθνής Ονομασία (ΚΔΟ/INN), η ονομασία στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία εάν υπάρχει, η χημική ονομασία.

Πρέπει να παρέχεται ο δομικός τύπος, όπου θα περιλαμβάνεται η σχετική και η απόλυτη στερεοχημεία, ο μοριακός τύπος, και η σχετική μοριακή μάζα. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, εάν ισχύει, θα πρέπει να παρέχεται η σχηματική ακολουθία αμινοξέων και η σχετική μοριακή μάζα.

Πρέπει να παρέχεται κατάλογος των φυσικοχημικών και των λοιπών σχετικών ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας, όπου περιλαμβάνεται η βιολογική δραστηριότητα για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

β) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, αρχικό υλικό σημαίνει όλα τα υλικά από τα οποία παρασκευάζεται ή εξάγεται η δραστική ουσία.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ο όρος «αρχικά υλικά» μπορεί να σημαίνει οποιαδήποτε ουσία βιολογικής προέλευσης όπως οι μικροοργανισμοί, τα όργανα και οι ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, τα κύτταρα ή τα υγρά (όπου περιλαμβάνεται το αίμα ή το πλάσμα) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, και βιοτεχνολογικές κυτταρικές κατασκευές (υποστρώματα κυττάρων, ανασυνδυαζόμενα ή όχι, περιλαμβανομένων των πρωτογενών κυττάρων).

Ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα προϊόν του οποίου η δραστική ουσία είναι μια βιολογική ουσία. Μια βιολογική ουσία είναι μια ουσία που παράγεται ή εξάγεται από μια βιολογική πηγή και η οποία, για το χαρακτηρισμό της και τον προσδιορισμό της ποιότητάς της, χρειάζεται έναν συνδυασμό φυσικο-χημικο-βιολογικών δοκιμών, καθώς και τη διεργασία παραγωγής και τον έλεγχό της. Τα παρακάτω θεωρούνται βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα: ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα και ανθρώπινο πλάσμα όπως ορίζονται στις παραγράφους 4 και 10 του άρθρου 1, αντιστοίχως· τα φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93· τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών όπως ορίζονται στο μέρος IV του παρόντος παραρτήματος.

Οποιεσδήποτε άλλες ουσίες χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ή την εξαγωγή της δραστικής ουσίας αλλά από τα οποία δεν εξάγεται άμεσα αυτή η δραστική ουσία, όπως αντιδραστήρια, υποστρώματα καλλιέργειας, ορός εμβρύων βοοειδών, πρόσθετα και αποσβεστήρες που χρησιμοποιούνται στη χρωματογραφία, κ.λπ., λέγονται πρώτες ύλες.

3.2.1.2. Διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας/-ών

α) Η περιγραφή της διεργασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας αντιπροσωπεύει τη δέσμευση του αιτούντος για την παρασκευή της δραστικής ουσίας. Πρέπει να παρέχονται κατάλληλες πληροφορίες όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές τις εκδοθείσες από τον Οργανισμό για να περιγράφεται ικανοποιητικά η διεργασία παρασκευής και οι έλεγχοι της διεργασίας.

β) Πρέπει να παρατίθενται όλα τα υλικά που απαιτούνται για να παρασκευαστεί η δραστική ουσία/-ες, επισημαίνοντας σε ποιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα τεκμηριώνουν ότι τα υλικά καλύπτουν τα σχετικά πρότυπα για την προβλεπόμενη χρήση.

Πρέπει να παρατίθενται οι πρώτες ύλες και να τεκμηριώνεται επίσης η ποιότητα και οι έλεγχοί τους.

Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, καθώς και κάθε προτεινόμενος χώρος παραγωγής ή εγκατάσταση που θα συμμετέχει στην παρασκευή και στις δοκιμές.

γ) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις.

Πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των αρχικών υλικών.

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει ότι η δραστική ουσία συμμορφώνεται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παρέμειναν αμετάβλητα στο επίπεδο διέλευσης που χρησιμοποιείται για την παραγωγή και πέρα από αυτό.

Τα υλικά σπερμάτων, οι τράπεζες κυττάρων, οι δεξαμενές ορού ή πλάσματος και τα λοιπά υλικά βιολογικής προέλευσης και, όποτε αυτό είναι δυνατόν, τα υλικά από τα οποία προέρχονται τα υλικά αυτά πρέπει να δοκιμάζονται όσον αφορά την ύπαρξη αυτοφυών παραγόντων.

Εάν η παρουσία δυνητικά παθογόνων αυτοφυών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη και/ή αδρανοποίησή τους, και αυτό πρέπει να επικυρώνεται.

Όταν είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων πρέπει να βασίζεται σε ένα σύστημα παρτίδων σπερμάτων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για εμβόλια βακτηρίων και ιών, τα χαρακτηριστικά του μολυσματικού παράγοντα πρέπει να επιδεικνύονται στο σπέρμα. Επιπλέον, για τα ζωντανά εμβόλια, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών απόσβεσης πρέπει να επιδεικνύεται στο σπέρμα· εάν η απόδειξη αυτή δεν είναι επαρκής, τα χαρακτηριστικά απόσβεσης πρέπει επίσης να επιδεικνύονται στο στάδιο της παραγωγής.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και η διαδικασία συλλογής, μεταφοράς και αποθήκευσης του αρχικού υλικού πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται σύμφωνα με τις διατάξεις που ορίζονται στο μέρος ΙΙΙ του παρόντος παραρτήματος.

Πρέπει να περιγράφονται οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός παρασκευής.

δ) Πρέπει να παρέχονται, κατά περίπτωση, οι δοκιμές και τα κριτήρια αποδοχής που εφαρμόστηκαν στην κάθε κρίσιμη βαθμίδα, πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των ενδιαμέσων και μελέτες επικύρωσης και/ή αξιολόγησης της διεργασίας.

ε) Αν η παρουσία δυνητικά παθογόνων αυτοφυών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη και/ή αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να επικυρώνεται στο τμήμα που αφορά την αξιολόγηση ασφαλείας έναντι των ιών.

στ) Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή και εξέταση των σημαντικών μεταβολών που έγιναν στη διεργασία παρασκευής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και/ή της παρασκευής στον τόπο παρασκευής της δραστικής ουσίας.

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας/-ών

Πρέπει να παρέχονται δεδομένα που παρουσιάζουν τη δομή και άλλα χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.

Πρέπει να παρέχεται επιβεβαίωση της δομής της δραστικής ουσίας με βάση οποιεσδήποτε φυσικοχημικές και/ή ανοσοχημικές και/ή βιολογικές μεθόδους καθώς και πληροφορίες σχετικά με τις προσμίξεις.

3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής ουσίας/-ών

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές που χρησιμοποιούνται για τακτικούς ελέγχους της δραστικής ουσίας, αιτιολόγηση για την επιλογή αυτών των προδιαγραφών, μέθοδοι ανάλυσης και η επικύρωσή τους.

Πρέπει παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου που διενεργείται σε επιμέρους παρτίδες που έχουν παραχθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

3.2.1.5. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς τα παρασκευάσματα και τα πρότυπα αναφοράς. Όπου χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.1.6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, καθώς και οι προδιαγραφές τους.

3.2.1.7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας/-ών

α) Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν και τα αποτελέσματα των μελετών

β) Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας όπου θα περιλαμβάνονται πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των δεδομένων και η επικύρωση αυτών των διαδικασιών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή.

γ) Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας

3.2.2. *Τελικό φαρμακευτικό προϊόν*

3.2.2.1 Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος και της σύνθεσής του. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν την περιγραφή της φαρμακευτικής μορφής και της σύνθεσης με όλα τα συστατικά του υλικού φαρμακευτικού προϊόντος, την ποσότητά τους ανά μονάδα, τη λειτουργία των συστατικών:

— της δραστικής ουσίας,

— του συστατικού/-ών των εκδόχων, ασχέτως της φύσης τους ή της χρησιμοποιούμενης ποσότητας, όπου θα περιλαμβάνονται οι χρωστικές, τα συντηρητικά, τα συμπληρώματα, οι σταθεροποιητές, παχυρευστοποιητές, γαλακτωματοποιητές, αρώματα και αρωματικές ουσίες, κ.λπ.,

— των συστατικών, που προορίζονται για κατάποση ή για χορήγηση με άλλο τρόπο στον ασθενή, της εξωτερικής κάλυψης των φαρμακευτικών προϊόντων (σκληρές κάψουλες, μαλακές κάψουλες, κάψουλες ορθού, σακχαρόπηκτα, υμένια, δισκία, κ.λπ.),

— αυτά τα πληροφοριακά στοιχεία πρέπει να συμπληρώνονται με οποιαδήποτε σχετικά δεδομένα που καλύπτουν τον τύπο του περιέκτη και, όταν χρειάζεται, τον τρόπο κλεισίματός του, καθώς και πληροφορίες για τυχόν συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν και οι ποίες θα παραδίδονται μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν.

Η «συνήθης ορολογία», που θα χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων, θα σημαίνει, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ):

— όσον αφορά ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν συμβαίνει αυτό, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, τον κύριο τίτλο επικεφαλής της εν λόγω μονογραφίας, με παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία,

— όσον αφορά τις λοιπές ουσίες, την κοινή διεθνή ονομασία (ΚΔΟ/INN) που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ή, αν δεν υπάρχει αυτό, την ακριβή επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία πρέπει να περιγράφονται με δήλωση σχετικά με το πώς και από τι παρασκευάζονται, που θα συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με άλλες σχετικές πληροφορίες,

— όσον αφορά τις χρωστικές, χαρακτηρισμός με τον κωδικό «Ε» που τους έχει δοθεί στην οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 1977, περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό ([10])· και/ή την οδηγία 94/36/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 30ής Ιουνίου 1994, για τις χρωστικές που μπορούν να χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα ([11]).

Για να παρέχεται η «ποσοτική σύνθεση» της δραστικής ουσίας των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι απαραίτητο, ανάλογα με τη σχετική φαρμακευτική μορφή, να ορίζεται η μάζα, ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας, είτε κατά μονάδα δοσολογίας είτε κατά μονάδα μάζας ή όγκου, της κάθε δραστικής ουσίας.

Οι δραστικές ουσίες που εμφανίζονται με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων πρέπει να ορίζονται ποσοτικά με τη συνολική μάζα τους και, αν είναι απαραίτητο ή ενδείκνυται, με τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων του μορίου.

([10]) ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18.
([11]) ΕΕ L 237 της 10.9.1994, σ. 13.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η ποσοτική δήλωση μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή υδρίδιο πρέπει να εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων στο μόριο. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που θα λάβουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη πρέπει να έχουν την ποσοτική του σύνθεση διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν μοριακά. Όταν μια Διεθνής Μονάδα βιολογικής δραστηριότητας έχει οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει οριστεί Διεθνής Μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των ουσιών χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Το παρόν κεφάλαιο θα είναι αφιερωμένο στις πληροφορίες για τις μελέτες ανάπτυξης που διενεργήθηκαν για να διευκρινιστεί ότι η μορφή της δοσολογίας, η τυποποίηση, η διεργασία παρασκευής, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη, τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά και οι οδηγίες χρησιμοποίησης είναι κατάλληλες για την προβλεπόμενη χρήση που ορίζεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

Οι μελέτες που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο είναι ξεχωριστές από τις συνήθεις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται οι κρίσιμες παράμετροι της τυποποίησης και τα χαρακτηριστικά της διεργασίας που μπορούν να επηρεάσουν την δυνατότητα αναπαραγωγής των παρτίδων, τις επιδόσεις του φαρμακευτικού προϊόντος και την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα συμπληρωματικά δεδομένα υποστήριξης, όπου ισχύει αυτό πρέπει να έχουν παραπομπές στα σχετικά κεφάλαια της ενότητας 4 (εκθέσεις μη κλινικών μελετών) και της ενότητας 5 (εκθέσεις κλινικών μελετών) του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

α) Πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα καθώς και τα βασικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας που μπορούν να επηρεάσουν τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος ή τη συμβατότητα των διαφορετικών δραστικών ουσιών μεταξύ τους στην περίπτωση συνδυασμένων προϊόντων.

β) Πρέπει να τεκμηριώνεται η επιλογή των εκδόχων, ιδίως όσον αφορά τις αντίστοιχες λειτουργίες και τη συγκέντρωσή τους.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή της ανάπτυξης του τελικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τον προτεινόμενο τρόπο χορήγησης και τη χρησιμοποίηση.

δ) Πρέπει να τεκμηριώνονται τυχόν περίσσειες στην τυποποίηση.

ε) Όσον αφορά τις φυσικοχημικές και τις βιολογικές ιδιότητες, πρέπει να καλύπτεται και να τεκμηριώνεται κάθε παράμετρος που αφορά τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος.

στ) Πρέπει να παρέχεται η επιλογή και πιστοποίηση της διεργασίας παρασκευής καθώς και οι διαφορές μεταξύ των διαδικασιών παρασκευής που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή βασικών κλινικών παρτίδων καθώς και η διεργασία που θα χρησιμοποιείται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος.

ζ) Πρέπει να τεκμηριώνεται η καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση, τη μεταφορά και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Θα πρέπει ενδεχομένως να εξεταστεί η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του περιέκτη.

η) Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της μορφής της δοσολογίας σε σχέση με μη αποστειρωμένα και αποστειρωμένα προϊόντα πρέπει να συμφωνούν και να τεκμηριώνονται όπως ορίζεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

θ) Για να παρέχονται κατάλληλες και χρήσιμες πληροφορίες για τη σήμανση πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα του τελικού προϊόντος με το ή τα διαλυτικά ανασύνθεσης ή τις συσκευές δοσολογίας.

3.2.2.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που θα συνοδεύει την αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο δ), πρέπει να έχει συνταχθεί με τρόπο ώστε να παρέχει μια ικανοποιητική σύνοψη της φύσης των ενεργειών που χρησιμοποιούνται.

Για τον σκοπό αυτόν πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα εξής:

— αναφορά των διαφόρων βαθμίδων της παρασκευής περιλαμβανομένων των ελέγχων της διεργασίας και των αντίστοιχων κριτηρίων αποδοχής, έτσι ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί εάν οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής θα μπορούσαν να επιφέρουν δυσμενείς μεταβολές στα συστατικά,

— στην περίπτωση της συνεχούς παρασκευής, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τις προφυλάξεις που λαμβάνονται για να διασφαλιστεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,

— πειραματικές μελέτες για την επικύρωση της διεργασίας παρασκευής, όταν χρησιμοποιείται μια ασυνήθης μέθοδος παρασκευής ή όταν έχει κρίσιμη σημασία για το προϊόν,

— για τα αποστειρωμένα φαρμακευτικά προϊόντα, πληροφορίες για τις διεργασίες αποστείρωσης και/ή τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται,

— αναλυτικό τύπο παρτίδας.

Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που συμμετέχει στην παρασκευή και τις δοκιμές.

β) Πρέπει να περιλαμβάνονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου του προϊόντος που ενδεχομένως διενεργούνται σε μια ενδιάμεση βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, με σκοπό τη διασφάλιση της συνέπειας της διεργασίας παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές έχουν ουσιαστική σημασία για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του φαρμακευτικού προϊόντος με τον τύπο, όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ένας ενδιαφερόμενος προτείνει μια αναλυτική μέθοδο για τη δοκιμή του τελικού προϊόντος που δεν περιλαμβάνει τη δοκιμασία όλων των δραστικών ουσιών (ή όλων των εκδόχων συστατικών που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με τις δραστικές ουσίες).

Το ίδιο ισχύει όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται από δοκιμές ελέγχου ενσωματωμένες στη διεργασία, ιδίως εάν το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται ουσιαστικά από τη μέθοδο παρασκευής του.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή, τεκμηρίωση και αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης για κρίσιμες βαθμίδες ή κρίσιμες αξιολογήσεις που χρησιμοποιούνται στην διεργασία παρασκευής.

3.2.2.4. Έλεγχος των εκδόχων

α) Όλα τα υλικά που απαιτούνται για την παρασκευή του εκδόχου ή των εκδόχων πρέπει να παρατίθενται, επισημαίνοντας σε πιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αποδεικνύουν ότι τα υλικά πληρούν τα πρότυπα τα σχετικά με την προβλεπόμενη χρήση τους.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις των οδηγιών 78/25/ΕΟΚ και/ή 94/36/ΕΚ. Επιπλέον, οι χρωστικές ύλες πρέπει να πληρούν τα κριτήρια καθαρότητας όπως ορίζονται στην οδηγία 95/45/ΕΚ, όπως έχει τροποποιηθεί.

β) Για κάθε έκδοχο, πρέπει να παρουσιάζονται αναλυτικά οι προδιαγραφές και οι αιτιολογήσεις τους. Πρέπει να περιγράφονται και να είναι δεόντως επικυρωμένες οι αναλυτικές διαδικασίες.

γ) Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης.

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών, ο αιτών πρέπει να αποδείξει, και για τα έκδοχα, ότι το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με το Κατευθυντήριο Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση του Κινδύνου Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις νεώτερες εκδόσεις του, που δημοσιεύονται από την Επιτροπή στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Κατευθυντήριο Σημείωμα μπορεί να γίνεται είτε με την υποβολή, κατά προτίμηση, πιστοποιητικού καταλληλότητας με τη σχετική μονογραφία για τις Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση.

δ) Νέα έκδοχα:

Για τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε φαρμακευτικό προϊόν ή με νέο τρόπο χορήγησης, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες για την παρασκευή, το χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε σχετικά δεδομένα ασφαλείας, τόσο μη κλινικά όσο και κλινικά, σύμφωνα με τη μορφή που περιγράφεται προηγουμένως για τις δραστικές ουσίες.

Πρέπει να υποβληθεί ένα έγγραφο που θα περιέχει τις αναλυτικές χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να είναι διαμορφωμένες με τη σειρά που ισχύει για το κεφάλαιο το σχετικό με τις δραστικές ουσίες της ενότητας 3.

Οι πληροφορίες για τα νέα έκδοχα μπορούν να παρουσιάζονται ως αυτόνομο έγγραφο που θα ακολουθεί τη μορφή που περιγράφεται στις προηγούμενες παραγράφους. Όταν ο αιτών δεν είναι ο παρασκευαστής του νέου εκδόχου, αυτό το αυτόνομο έγγραφο θα πρέπει να διατεθεί στον αιτούνται για υποβολή στην αρμόδια αρχή.

Συμπληρωματικές πληροφορίες για τις μελέτες τοξικότητας με το νέο έκδοχο πρέπει να παρέχονται στην ενότητα 4 του φακέλου.

Οι κλινικές μελέτες πρέπει να παρέχονται στην ενότητα 5.

3.2.2.5. Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Για τον έλεγχο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, μια παρτίδα ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι μια ομάδα που περιλαμβάνει όλες τις μονάδες μιας φαρμακευτικής μορφής που παρασκευάζονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικών και έχουν υποστεί την ίδια σειρά παρασκευαστικών και/ή αποστειρωτικών πράξεων ή, στην περίπτωση της συνεχούς διεργασίας παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάστηκαν σε μια δεδομένη χρονική περίοδο.

Αν δεν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, η μέγιστη αποδεκτή παρέκκλιση όσον αφορά την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία δεν πρέπει να υπερβαίνει το ± 5 % τη στιγμή της παρασκευής.

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές, (κυκλοφορία και διάρκεια διατήρησης) αιτιολόγηση για την επιλογή, μεθόδους ανάλυσης και επικύρωσή τους.

3.2.2.6. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Τα σκευάσματα και πρότυπα αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς, εάν οι σχετικές πληροφορίες δεν έχουν παρασχεθεί προηγουμένως στο τμήμα που αφορά τη δραστική ουσία.

3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, όπου θα περιλαμβάνεται η ταυτότητα του κάθε υλικού άμεσης συσκευασίας και των προδιαγραφών τους. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν περιγραφή και ταυτοποίηση. Εάν χρειάζεται, πρέπει να περιλαμβάνονται οι μέθοδοι εκτός φαρμακοποιίας (με επικύρωση).

Για μη λειτουργικά υλικά εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχεται μόνο μια σύντομη περιγραφή. Για τα λειτουργικά υλικά της εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικές πληροφορίες.

3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα χρησιμοποιηθέντα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των μελετών·

β) Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας, που θα περιλαμβάνουν πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των δεδομένων και επικύρωση των διαδικασιών αυτών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή· στην περίπτωση των εμβολίων, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σωρευτική σταθερότητα, όπου ενδείκνυται·

γ) Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας.

4. ΕΝΟΤΗΤΑ 4: ΜΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ

4.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της ενότητας 4 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων
— Εκθέσεις μελετών
  — *Φαρμακολογία*
    — Πρωτογενής φαρμακοδυναμική
    — Δευτερογενής φαρμακοδυναμική
    — Φαρμακολογία ασφαλείας
    — Φαρμακοδυναμικές αλληλοεπιδράσεις
  — *Φαρμακοκινητική*
    — Αναλυτικές μέθοδοι και εκθέσεις επικύρωσης
    — Απορρόφηση
    — Διανομή
    — Μεταβολισμός
    — Αποβολή
    — Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (μη κλινικές)
    — Λοιπές φαρμακοκινητικές μελέτες
  — *Τοξικολογία*
    — Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης
    — Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων
    — Γονιδιοτοξικότητα
      — In vitro
      — In vivo (περιλαμβανομένων συνοδευτικών τοξικοκινητικών αξιολογήσεων)
    — Καρκινογόνες ιδιότητες
      — Μακροπρόθεσμες μελέτες
      — Βραχυπρόθεσμες ή μεσοπρόθεσμες μελέτες
      — Λοιπές μελέτες
    — Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα
      — Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυακή ανάπτυξη
      — Μεταγενέστερη εμβρυακή ανάπτυξη
      — Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη
      — Μελέτες στις οποίες χορηγούνται δόσεις και/ή διενεργείται περαιτέρω αξιολόγηση στα νεογνά (νεαρά ζώα)
    — Τοπική ανοχή
  — *Λοιπές μελέτες τοξικότητας*
    — Δημιουργία αντιγόνων
    — Ανοσοτοξικότητα
    — Μηχανιστικές μελέτες
    — Εξάρτηση
    — Μεταβολίτες
    — Προσμείξεις
    — Λοιπά
    — Βιβλιογραφικές παραπομπές

4.2 **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

1) Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές πρέπει να παρουσιάζουν τα εξής:

   α) τη δυνητική τοξικότητα του προϊόντος και οποιονδήποτε επικίνδυνων ή ανεπιθύμητων τοξικών αποτελεσμάτων που ενδέχεται να εμφανιστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης σε ανθρώπους· αυτά πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τη σχετική παθολογική κατάσταση·

   β) τις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος, τόσο σε ποιοτική όσο και σε ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση σε ανθρώπους. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να έχουν δυνατότητα γενικής εφαρμογής. Όταν χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες για το σχεδιασμό των πειραματικών μεθόδων και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

   Επιπλέον, είναι απαραίτητο για τους κλινικούς ιατρούς να δίνονται πληροφορίες σχετικά με το θεραπευτικό και τοξικολογικό δυναμικό του προϊόντος.

2) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, οι απαιτήσεις της παρούσας ενότητας θα πρέπει ενδεχομένως να προσαρμοστούν για τα επιμέρους προϊόντα· επομένως, το πρόγραμμα δοκιμών που θα εφαρμοστεί πρέπει να αιτιολογείται από τον αιτούντα.

   Για την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

   Όλες οι δοκιμές που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος πρέπει να σχεδιαστούν έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή εμφάνιση αντισωμάτων και την παρέμβασή τους·

   θα πρέπει να καλύπτεται η εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας, του μεταλλαξιογόνου δυναμικού και του καρκινογόνου δυναμικού. Όταν θεωρούνται υπεύθυνα τα συστατικά εκτός της δραστικής ουσίας, η μελέτη μπορεί να αντικατασταθεί από την επικύρωση της αφαίρεσής τους.

3) Θα πρέπει να διερευνάται η τοξικολογία και η φαρμακοκινητική ενός εκδόχου που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

4) Όταν υπάρχει πιθανότητα σημαντικής υποβάθμισης κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να εξετάζεται η τοξικολογία των προϊόντων αποικοδόμησης.

4.2.1. *Φαρμακολογία*

Η φαρμακολογική μελέτη πρέπει να ακολουθεί δύο ξεχωριστές γραμμές προσέγγισης.

— Πρώτον, πρέπει να διερευνηθούν και να περιγραφούν καταλλήλως οι ενέργειες οι σχετικές με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται αναγνωρισμένες και επικυρωμένες αξιολογήσεις, τόσο όπως είναι in vivo όσο και in vitro. Οι καινοτόμες πειραματικές τεχνικές πρέπει να περιγράφονται με τόση λεπτομέρεια ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους. Τα αποτελέσματα πρέπει να εκφράζονται ποσοτικά χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, καμπύλες δόσης-αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου-αποτελέσματος κ.λπ. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να γίνονται συγκρίσεις με δεδομένα σχετικά με μια ουσία ή ουσίες με παρεμφερή θεραπευτική δράση.

— Δεύτερον, ο αιτών πρέπει να διερευνήσει τα δυνητικά ανεπιθύμητα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα της ουσίας σε φυσιολογικές λειτουργίες. Οι έρευνες αυτές πρέπει να διενεργηθούν με έκθεση στο προσδοκώμενο θεραπευτικό φάσμα και πάνω από αυτό. Οι πειραματικές τεχνικές, αν δεν είναι τυποποιημένες διαδικασίες πρέπει να περιγράφονται τόσο λεπτομερώς ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, και ο ερευνητής πρέπει να τεκμηριώσει την εγκυρότητά τους. Πρέπει να διερευνώνται τυχόν υποψίες για αλλαγή της απόκρισης λόγω της επανειλημμένης χορήγησης της ουσίας.

  Για τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος, οι δοκιμές σχετικά με συνδυασμούς δραστικών ουσιών μπορούν να βασίζονται είτε σε φαρμακολογικές αρχές είτε σε ενδείξεις θεραπευτικού αποτελέσματος. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να αποδεικνύει αυτές τις αλληλεπιδράσεις, λόγω των οποίων ο συνδυασμός μπορεί να έχει αξία για θεραπευτική χρήση. Στην δεύτερη περίπτωση, όταν επιδιώκεται επιστημονική αιτιολόγηση για το συνδυασμό μέσω θεραπευτικών πειραμάτων, η έρευνα θα καθορίζει εάν τα αποτελέσματα τα προσδοκώμενα από το συνδυασμό μπορούν να επιδειχθούν σε ζώα, και πρέπει να διερευνάται τουλάχιστον η σημασία τυχόν παραπλεύρων αποτελεσμάτων.

4.2.2. *Φαρμακοκινητική*

Φαρμακοκινητική σημαίνει μελέτη της πορείας της δραστικής ουσίας, και των μεταβολιτών της, στο εσωτερικό του οργανισμού, και καλύπτει τη μελέτη της απορρόφησης, της διανομής, του μεταβολισμού (βιο-μετασχηματισμού) και της αποβολής των ουσιών αυτών.

Η μελέτη αυτών των διαφορετικών φάσεων μπορεί να διενεργηθεί μέσω φυσικών, χημικών ή ενδεχομένως βιολογικών μεθόδων, και μέσω παρατήρησης της πραγματικής φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας της ίδιας της ουσίας.

Οι πληροφορίες για τη διανομή και την αποβολή θα είναι αναγκαίες σε όλες τις περιπτώσεις όπου τα δεδομένα αυτά είναι απαραίτητα για τον καθορισμό της δοσολογίας για τους ανθρώπους, και σχετικά με χημειοθεραπευτικές ουσίες (αντιβιοτικά, κ.λπ.) και ουσίες των οποίων η χρήση εξαρτάται από τα μη φαρμακοδυναμικά αποτελέσματά τους (π.χ. διάφορες διαγνωστικές ουσίες, κ.λπ.).

Μπορούν επίσης να διενεργηθούν μελέτες In vitro με το πλεονέκτημα της χρήσης ανθρώπινου υλικού για σύγκριση με ζωικό υλικό (π.χ. δέσμευση πρωτεϊνών, μεταβολισμός, αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων).

Είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική διερεύνηση όλων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών. Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών, που έχουν διερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, ενδέχεται να μην απαιτούνται φαρμακοκινητικές μελέτες, εάν οι δοκιμές τοξικότητας και τα θεραπευτικά πειράματα δικαιολογούν την απουσία τους.

Το φαρμακοκινητικό πρόγραμμα πρέπει να είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και προβολή μεταξύ ζώων και ανθρώπων.

4.2.3. *Τοξικολογία*

α) Τοξικολογία μεμονωμένης δόσης

Δοκιμή τοξικολογίας μεμονωμένης δόσης σημαίνει ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών αντιδράσεων, που μπορούν να προκύψουν από μια μεμονωμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, με τις αναλογίες και τη φυσικοχημική κατάσταση στην οποία βρίσκονται στο πραγματικό προϊόν.

Η δοκιμή τοξικότητας μεμονωμένης δόσης πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται από τον οργανισμό.

β) Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

Οι δοκιμές τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων σκοπό έχουν να αποκαλύψουν τυχόν φυσιολογικές και/ή ανατομοπαθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την επανειλημμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών υπό εξέταση, και να προσδιορίσει με ποιο τρόπο οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Γενικά, είναι επιθυμητό να εκτελούνται δύο δοκιμές: μια βραχυπρόθεσμη, με διάρκεια δύο ως τεσσάρων εβδομάδων, και μια μακροπρόθεσμη. Η διάρκεια της δεύτερης θα εξαρτάται από τις συνθήκες κλινικής χρήσης. Σκοπός της είναι η περιγραφή των δυνητικών αρνητικών αποτελεσμάτων στα οποία θα πρέπει να δοθεί προσοχή στις κλινικές μελέτες. Η διάρκεια ορίζεται στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδει ο οργανισμός.

γ) Γονιδιοτοξικότητα

Οι σκοποί της μελέτης του μεταλλαξιογόνου και κλαστογόνου δυναμικού είναι να αποκαλύψει τις μεταβολές που μπορεί να προκαλέσει μια ουσία στο γενετικό υλικό των ατόμων ή των κυττάρων. Οι μεταλλαξιογόνες ουσίες μπορούν να αποτελούν κίνδυνο για την υγεία δεδομένου ότι η έκθεση σε ένα μεταλλαξιογόνο παράγοντα φέρει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάλλαξης του πυρήνα, με δυνατότητα κληρονομικών ανωμαλιών, και κίνδυνο σωματικών μεταλλάξεων περιλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε καρκίνο. Οι μελέτες αυτές είναι υποχρεωτικές για κάθε νέα ουσία.

δ) Καρκινογόνες ιδιότητες

Κανονικά θα απαιτούνται δοκιμές για να αποκαλυφθούν τυχόν καρκινογόνα αποτελέσματα:

1. Οι μελέτες αυτές πρέπει να διενεργούνται για κάθε φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η αναμενόμενη κλινική χρήση θα είναι για παρατεταμένη περίοδο της ζωής ενός ασθενούς, είτε συνεχώς είτε επαναληπτικά κατά διαστήματα.

2. Οι μελέτες αυτές συνιστώνται επίσης για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με το καρκινογόνο δυναμικό τους, π.χ. από προϊόντα της ίδιας κλάσης ή παρόμοιας δομής, είτε από ενδείξεις σε επανειλημμένες μελέτες τοξικότητας δόσεων.

3. Οι μελέτες όσον αφορά σαφώς γονιδιοτοξικές ενώσεις σαφώς δεν είναι απαραίτητες δεδομένου ότι υποτίθεται ότι είναι καρκινογόνες για όλα τα είδη, πράγμα που συνεπάγεται κίνδυνο για τους ανθρώπους. Αν ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρόνια χορήγηση σε ανθρώπους, μπορεί να είναι απαραίτητη μια χρόνια μελέτη για τον προσδιορισμό πρώιμων ογκογενητικών αποτελεσμάτων.

ε) Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Πρέπει να εκτελείται διερεύνηση της πιθανής παρεμπόδισης των αναπαραγωγικών λειτουργιών των αρρένων ή των θηλέων καθώς και τα επιβλαβή αποτελέσματα για τους απογόνους, με κατάλληλες δοκιμές.

Οι δοκιμές αυτές περιλαμβάνουν τις μελέτες αποτελεσμάτων για την αναπαραγωγική λειτουργία ενηλίκων αρρένων ή θηλέων, μελέτες των τοξικών και τερατογόνων αποτελεσμάτων σε όλες τις βαθμίδες ανάπτυξης από τη σύλληψη μέχρι τη σεξουαλική ωριμότητα καθώς και λανθάνοντα αποτελέσματα, όταν το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε θήλεα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η παράλειψη αυτών των δοκιμών πρέπει να αιτιολογείται δεόντως.

Ανάλογα με την ενδεικνυόμενη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, ενδεχομένως να απαιτούνται συμπληρωματικές μελέτες που θα καλύπτουν την ανάπτυξη όταν χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν στους απογόνους.

Οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας πρέπει κανονικά να διενεργούνται σε δύο είδη θηλαστικών, ένα από τα οποία δεν πρέπει να είναι τρωκτικό. Οι περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες πρέπει να διενεργούνται σε ένα τουλάχιστον είδος. Αν ο μεταβολισμός ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι γνωστό ότι είναι παρόμοιος με του ανθρώπου, είναι επιθυμητό να περιλαμβάνεται το είδος αυτό. Είναι επίσης επιθυμητό το ένα από αυτά τα είδη να είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων.

Κατά τον καθορισμό του σχεδιασμού των μελετών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αίτησης.

στ) Τοπική ανοχή

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να διευκρινιστεί εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο οι δραστικές ουσίες όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε διάφορα σημεία του σώματος, που μπορούν να έρθουν σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν ως αποτέλεσμα της χορήγησής του σε κλινική χρήση. Η στρατηγική δοκιμών πρέπει να είναι τέτοια ώστε τυχόν μηχανικά αποτελέσματα της χορήγησης ή καθαρά φυσικοχημικές δράσεις του προϊόντος να μπορούν να διακριθούν από τις τοξικολογικές ή τις φαρμακοδυναμικές δράσεις.

Οι δοκιμές τοπικής ανοχής πρέπει να διενεργούνται με το σκεύασμα που αναπτύσσεται για ανθρώπινη χρήση, χρησιμοποιώντας το μέσο και/ή τα έκδοχα για τη χορήγηση στην ομάδα ελέγχου. Όπου είναι απαραίτητο πρέπει να περιλαμβάνονται θετικοί έλεγχοι/ουσίες αναφοράς.

Ο σχεδιασμός των δοκιμών τοπικής ανοχής (επιλογή είδους, διάρκεια, συχνότητα και οδός χορήγησης, δόσεις) θα εξαρτάται από το προς διερεύνηση πρόβλημα και τις προτεινόμενες συνθήκες χορήγησης σε κλινική χρήση. Πρέπει να διενεργείται αναστρεψιμότητα των τοπικών κακώσεων, όπου ισχύει αυτό.

Οι μελέτες σε ζώα μπορούν να υποκατασταθούν από επικυρωμένες δοκιμές in vitro με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα των δοκιμών έχουν συγκρίσιμη ποιότητα και χρησιμότητα για τους σκοπούς της αξιολόγησης ασφαλείας.

Για χημικές ουσίες που εφαρμόζονται στο δέρμα (π.χ. δερματικές, πρωκτικές, κολπικές) πρέπει να αξιολογείται το δυναμικό ευαισθητοποίησης σε ένα τουλάχιστον από τα συστήματα δοκιμών που είναι διαθέσιμα σήμερα (αξιολόγηση ινδικού χοιριδίου ή αξιολόγηση τοπικού λεμφικού κόμβου).

5. ΕΝΟΤΗΤΑ 5: ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

5.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της ενότητας 5 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων για τις εκθέσεις κλινικών μελετών

— Πινακοποιημένη παράθεση όλων των κλινικών μελετών

— Εκθέσεις κλινικών μελετών

  — *Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών*

    — Εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας

    — Εκθέσεις συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιο-ισοδυναμίας

    — Έκθεση μελέτης συσχέτισης In vitro — In vivo

    — Εκθέσεις βιοαναλυτικών και αναλυτικών μεθόδων

— *Εκθέσεις μελετών που αφορούν τη φαρμακοκινητική χρησιμοποιώντας ανθρώπινα βιοϋλικά*

  — Εκθέσεις μελετών δέσμευσης πρωτεϊνών πλάσματος

  — Εκθέσεις μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης

  — Εκθέσεις μελετών που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά

— *Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοκινητικών μελετών*

  — Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας με υγιή υποκείμενα

  — Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας σε ασθενείς

  — Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εγγενών παραγόντων

  — Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εξωγενών παραγόντων

  — Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής πληθυσμού

— *Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοδυναμικών μελετών*

  — Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική σε υγιή υποκείμενα / εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών

  — Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική ασθενών / εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών

— *Εκθέσεις μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας*

  — Εκθέσεις μελετών ελεγχομένων κλινικών μελετών που αφορούν την υποστηριζόμενη ένδειξη

  — Εκθέσεις μελετών μη ελεγχόμενων κλινικών μελετών

  — Εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες της μίας μελέτης περιλαμβανομένων τυχόν επίσημων ενοποιημένων αναλύσεων, μετααναλύσεων και αναλύσεων γεφύρωσης

  — Λοιπές εκθέσεις μελετών

— *Εκθέσεις σχετικά με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

  — Βιβλιογραφικές παραπομπές

5.2 **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

α) Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται δυνάμει του άρθρου 8 παράγραφος 3 σημείο i) και του άρθρου 10 παράγραφος 1 πρέπει να καθιστούν δυνατή τη διαμόρφωση επαρκών θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης σχετικά με το εάν το φαρμακευτικό προϊόν πληροί τα κριτήρια που διέπουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, μια ουσιαστικής σημασίας απαίτηση είναι να κοινοποιούνται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών δοκιμών, τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα δυσμενή.

β) Πριν από τις κλινικές δοκιμές πρέπει πάντοτε να διενεργούνται κατάλληλες φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές, που θα γίνονται σε ζώα σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ενότητας 4 του παρόντος παραρτήματος. Ο ερευνητής πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τα συμπεράσματα των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών και, κατά συνέπεια, ο αιτών πρέπει να του διαθέτει τουλάχιστον το φυλλάδιο του ερευνητή, το οποίο θα περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που είναι γνωστές πριν από την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, περιλαμβανομένων χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σε ζώα και τα αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών δοκιμών, με κατάλληλα δεδομένα που θα δικαιολογούν τη φύση, την κλίμακα και τη διάρκεια της προτεινόμενης δοκιμής· οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις πρέπει να παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, πρέπει να χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα για να διασφαλιστεί η ασφάλεια από τη μετάδοση μολυσματικών παραγόντων πριν από την έναρξη της δοκιμής.

γ) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να μεριμνήσουν για τη διατήρηση των βασικών εγγράφων των κλινικών δοκιμών (περιλαμβανομένων των εντύπων των εκθέσεων περιπτώσεων) εκτός από τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων, που θα διατηρούνται από τους ιδιοκτήτες των δεδομένων:

  — για 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της δοκιμής,

  — ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά τη χορήγηση της τελευταίας άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και όταν δεν υπάρχουν εκκρεμείς ή προβλεπόμενες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα,

  — ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά την επίσημη διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του υπό εξέταση προϊόντος.

Τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων θα πρέπει να διατηρούνται από το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και σύμφωνα με τη μέγιστη επιτρεπόμενη χρονική περίοδο.

Εντούτοις, τα έγγραφα μπορεί να διατηρούνται για μεγαλύτερη χρονική περίοδο, εάν αυτό απαιτείται από τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις ή μετά από συμφωνία με τον υποστηρικτή. Ο υποστηρικτής είναι υπεύθυνος να πληροφορεί το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σχετικά με το από πότε δεν χρειάζεται να διατηρούνται πλέον τα έγγραφα αυτά.

Ο υποστηρικτής ή άλλος ιδιοκτήτης των δεδομένων πρέπει να διατηρεί όλα τα άλλα έγγραφα τα σχετικά με την δοκιμή εφόσον χορηγηθεί άδεια στο προϊόν. Τα έγγραφα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής: το πρωτόκολλο που περιλαμβάνει το σκεπτικό, τους στόχους και το στατιστικό σχεδιασμό και μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους υπό τους οποίους γίνεται η εκτέλεση και η διαχείρισή της, και πληροφορίες για το εξεταζόμενο προϊόν, το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς και/ή το εικονικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε· τις τυποποιημένες λειτουργικές διαδικασίες· όλες τις γραπτές γνώμες σχετικά με το πρωτόκολλο και τις διαδικασίες· το φυλλάδιο του ερευνητή· έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε αντικείμενο δοκιμής· τελική έκθεση· πιστοποιητικά ελέγχου, εάν υπάρχουν. Η τελική έκθεση πρέπει να διατηρείται από τον υποστηρικτή ή τον μετέπειτα ιδιοκτήτη, για 5 έτη από τότε που το φαρμακευτικό προϊόν δεν διαθέτει πλέον άδεια.

Επιπλέον, για τις δοκιμές που διενεργούνται στο εσωτερικό της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να λαμβάνει ενδεχόμενα συμπληρωματικά μέτρα για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ και των αναλυτικών κατευθυντηρίων γραμμών εφαρμογής.

Κάθε μεταβολή της ιδιοκτησίας των δεδομένων πρέπει να τεκμηριώνεται.

Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται εάν ζητηθούν από τις αρμόδιες αρχές.

δ) Τα πληροφοριακά στοιχεία για κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να περιέχουν επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να επιτρέπουν τη διαμόρφωση αντικειμενικής κρίσης:

— το πρωτόκολλο, όπου περιλαμβάνεται το σκεπτικό, οι στόχοι και ο στατιστικός σχεδιασμός και η μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους υπό τους οποίους πραγματοποιείται η εκτέλεση και η διαχείριση, και λεπτομέρειες για το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται,

— πιστοποιητικά ελέγχου, εάν υπάρχουν,

— κατάλογο του ερευνητή (των ερευνητών), και κάθε ερευνητής πρέπει να δίνει το όνομα, τη διεύθυνση, τους διορισμούς, τα προσόντα και τα κλινικά καθήκοντά του, να δηλώνει που διενεργήθηκε η δοκιμή και να συγκεντρώνει τις πληροφορίες σχετικά με κάθε ασθένεια ξεχωριστά, όπου θα περιλαμβάνονται έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε υποκείμενο δοκιμών,

— τελική έκθεση υπογεγραμμένη από τον ερευνητή και, για πολυκεντρικές δοκιμές, από όλους τους ερευνητές ή τον συντονιστή (κύριο) ερευνητή.

ε) Τα προαναφερθέντα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών δοκιμών πρέπει να διαβιβάζονται στις αρμόδιες αρχές. Εντούτοις, μετά από συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές, ο αιτών μπορεί να παραλείψει μέρος των πληροφοριών αυτών. Η πλήρης τεκμηρίωση πρέπει να παρέχεται αμέσως εφόσον ζητηθεί.

Ο ερευνητής, στα συμπεράσματά του σχετικά με τα πειραματικά στοιχεία, πρέπει να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, την ανεκτικότητά του, την αποτελεσματικότητά του και κάθε χρήσιμη πληροφορία που αφορά ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια της αγωγής καθώς και τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της αγωγής και τα κλινικά συμπτώματα της υπερβολικής δόσης. Στην έκθεση σχετικά με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης, ο κύριος ερευνητής πρέπει, στα συμπεράσματά του, να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ερευνούμενου φαρμακευτικού προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.

στ) Οι κλινικές παρατηρήσεις πρέπει να συνοψίζονται για κάθε δοκιμή, αναφέροντας τα εξής:

1) τον αριθμό και το φύλο των υποκειμένων που δέχθηκαν την αγωγή·

2) την επιλογή και την ηλιακή κατανομή των ομάδων ασθενών που ερευνώνται και τις συγκριτικές δοκιμές·

3) τον αριθμό των ασθενών που αποχώρησαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους αυτής της αποχώρησης·

4) όταν διεξήχθησαν ελεγχόμενες δοκιμές υπό τις ανωτέρω συνθήκες, εάν στην ομάδα ελέγχου:

— δεν χορηγήθηκε αγωγή

— χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο

— χορηγήθηκε άλλο φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό αποτέλεσμα

— χορηγήθηκε άλλη αγωγή, εκτός από θεραπεία με χρήση φαρμακευτικών προϊόντων

5) η συχνότητα των παρατηρηθεισών αρνητικών αντιδράσεων·

6) πληροφορίες σχετικά με ασθένειες που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο, π.χ. ηλικιωμένα άτομα, παιδιά, γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της περιόδου, ή που χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή λόγω της φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασής τους·

7) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα με βάση τις παραμέτρους αυτές·

8) μια στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όταν αυτό είναι απαραίτητο λόγω του σχεδιασμού των δοκιμών και τους σχετικούς μεταβλητούς συντελεστές.

ζ) Επιπλέον, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να αναφέρει τις παρατηρήσεις του σχετικά με τα εξής:

1) τυχόν σημεία εθισμού, εξάρτησης ή δυσκολίας διακοπής της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους των ασθενών·

2) τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα·

3) τα κριτήρια που καθορίζουν τον αποκλεισμό ορισμένων ασθενών από τις δοκιμές·

4) τυχόν θανάτους που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή κατά την ακόλουθη περίοδο.

η) Τα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με έναν νέο συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών πρέπει να είναι τα ίδια με αυτά που απαιτούνται για νέα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

θ) Πρέπει να αιτιολογείται η ολική ή μερική παράλειψη δεδομένων. Εάν εμφανιστούν απροσδόκητα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των δοκιμών, πρέπει να διεξαχθούν και να ανασκοπηθούν συμπληρωματικές προκλινικές τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές.

ι) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τυχόν τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης μετά από επανειλημμένη χορήγηση, καθώς και τον καθορισμό μακροπρόθεσμης δοσολογίας.

5.2.1. *Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών*

Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας, συμπληρωματικής βιοδιαθεσιμότητας, εκθέσεις μελετών βιοισοδυναμίας, εκθέσεις μελέτης συσχέτισης in vitro και in vivo και οι βιοαναλυτικές και αναλυτικές μέθοδοι.

Επιπλέον, πρέπει να διενεργηθεί αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας όταν είναι απαραίτητο για να αποδειχθεί η βιοισοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α).

5.2.2. *Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιοϋλικών*

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, τα ανθρώπινα βιοϋλικά σημαίνουν οποιεσδήποτε πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστούς και συναφή υλικά που προέρχονται από ανθρώπινες πηγές και τα οποία χρησιμοποιούνται in vitro ή ex vivo για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών ουσιών.

Στο πλαίσιο αυτό, πρέπει να παρέχονται εκθέσεις της μελέτης δέσμευσης πρωτεΐνης πλάσματος, των μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης δραστικών ουσιών και μελέτες που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά.

5.2.3. *Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους*

α) Πρέπει να περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

— απορρόφηση (ρυθμός και έκταση),

— διανομή,

— μεταβολισμός,

— αποβολή.

Πρέπει να περιγράφονται τα κλινικώς σημαντικά χαρακτηριστικά όπου περιλαμβάνονται οι συνέπειες των κινητικών δεδομένων για το καθεστώς δοσολογίας ιδιαίτερα για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, και οι διαφορές μεταξύ ανθρώπων και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται στις προκλινικές μελέτες.

Επιπλέον των τυποποιημένων φαρμακοκινητικών μελετών πολλαπλού δείγματος, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση αραιή δειγματοληψία κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μπορούν επίσης να καλύπτουν ζητήματα σχετικά με τις συμβολές εγγενών και εξωγενών παραγόντων στη μεταβλητότητα της σχέσης απόκρισης δόσης-φαρμακοκινητικής. Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις για φαρμακοκινητικές μελέτες και μελέτες αρχικής ανεκτικότητας σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς, εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων εγγενών και εξωγενών παραγόντων, και εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών πληθυσμού.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.4. *Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους*

α) Πρέπει να παρουσιάζεται η φαρμακοδυναμική δράση συσχετισμένη με την αποτελεσματικότητα, όπου θα περιλαμβάνονται τα εξής:

— η σχέση δόσης-απόκρισης και η πορεία της διαχρονικά,

— η αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης,

— ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν.

Πρέπει να περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα.

Η επίδειξη των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων σε ανθρώπους δεν επαρκεί αφ' εαυτής για την αιτιολόγηση των συμπερασμάτων όσον αφορά κάποιο ιδιαίτερο δυνητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.5. *Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας*

5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη

Γενικά, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται ως «ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές» αν είναι δυνατόν, να έχουν τυχαίο χαρακτήρα και, κατά περίπτωση έναντι ενός εικονικού φαρμάκου και έναντι ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος με αποδεδειγμένη φαρμακευτική αξία· κάθε άλλος σχεδιασμός πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή των ομάδων ελέγχου πρέπει να διαφέρει από τη μία περίπτωση στην άλλη και πρέπει επίσης να εξαρτάται από ζητήματα δεοντολογίας και τον θεραπευτικό τομέα· έτσι μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι πιο κατάλληλη η σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με την αποτελεσματικότητα ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος αποδεδειγμένης θεραπευτικής αξίας και όχι με το αποτέλεσμα ενός εικονικού φαρμάκου.

1) Όσον το δυνατόν περισσότερο, και ιδιαίτερα σε δοκιμές στις οποίες το αποτέλεσμα του προϊόντος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της μεροληψίας, όπου θα περιλαμβάνονται μέθοδοι τυχαίας επιλογής και τυφλής δοκιμής.

2) Το πρωτόκολλο της δοκιμής πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό και τους λόγους επιλογής των ασθενών (όπου θα περιλαμβάνονται υπολογισμοί της ισχύος της δοκιμής), το επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί και μια περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή μεροληψίας, ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής, πρέπει να τεκμηριώνονται. Η επιλογή μεγάλου αριθμού υποκειμένων για μια δοκιμή δεν πρέπει να θεωρείται ως επαρκές υποκατάστατο για μια σωστά ελεγχόμενη δοκιμή.

Η ανασκόπηση των δεδομένων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύει η Επιτροπή, με ιδιαίτερη προσοχή σε συμβάντα που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δόσης ή την ανάγκη ταυτόχρονης χορήγησης άλλου φαρμάκου, σοβαρά δυσμενή συμβάντα, συμβάντα που οδήγησαν σε αποχώρηση, και θανάτους. Πρέπει να επισημαίνονται όλοι οι ασθενείς ή οι ομάδες ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε δυνητικά ευπαθείς ασθενείς που ενδεχομένως υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς, π.χ. παιδιά, έγκυες γυναίκες, ευπαθείς ηλικιωμένοι, άτομα με σημαντικές ανωμαλίες μεταβολισμού ή της αποβολής, κ.λπ. Πρέπει να περιγράφονται οι συνέπειες της αξιολόγησης ασφαλείας για τις πιθανές χρήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών

Πρέπει να παρέχονται αυτές οι εκθέσεις.

5.2.6. *Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας σε τρίτες χώρες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες όσον αφορά δυσμενείς αντιδράσεις του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, σε σχέση με τους ρυθμούς χρησιμοποίησης αν είναι δυνατόν.

5.2.7. *Έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών*

Όταν υποβάλλονται σύμφωνα με τη σχετική κατευθυντήρια γραμμή που έχει δημοσιεύσει ο οργανισμός, τα έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και οι κατάλογοι των δεδομένων των επιμέρους ασθενών πρέπει να παρέχονται και να υποβάλλονται με την ίδια σειρά με τις εκθέσεις κλινικών μελετών και να είναι ευρετηριασμένα κατά μελέτη.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΚΕΛΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ — ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ειδικά χαρακτηριστικά τέτοια, ώστε να είναι δυνατόν να αναπροσαρμοστούν οι απαιτήσεις του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας όπως ορίζονται στο Μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Για να καλυφθούν αυτές οι ειδικές περιπτώσεις, οι ενδιαφερόμενοι πρέπει να ακολουθήσουν μια κατάλληλη και προσαρμοσμένη παρουσίαση του φακέλου.

1. ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχει/έχουν «καθιερωμένη ιατρική χρήση» όπως αναφέρεται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο ii), με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας, ισχύουν οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες.

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει τις ενότητες 1, 2 και 3 όπως περιγράφεται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος.

Για τις ενότητες 4 και 5, μια αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία πρέπει να καλύπτει τα μη κλινικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες ισχύουν για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης:

α) Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για να τεκμηριωθεί η καθιερωμένη ιατρική χρήση των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων είναι οι εξής:

— ο χρόνος κατά τον οποίο χρησιμοποιείται μια ουσία,

— ποσοτικές πτυχές της χρήσης της ουσίας,

— ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη χρήση της ουσίας (που αντικατοπτρίζεται στη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και

— η συνεκτικότητα των επιστημονικών αξιολογήσεων.

Επομένως, μπορεί να χρειάζονται διαφορετικές χρονικές περίοδοι για τη βεβαίωση της καθιερωμένης χρήσης διαφορετικών ουσιών. Σε κάθε περίπτωση, εν τούτοις, η χρονική περίοδος που απαιτείται για τη βεβαίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης ενός συστατικού ενός φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της ουσίας αυτής ως φαρμακευτικού προϊόντος στην Κοινότητα.

β) Η τεκμηρίωση που υποβάλλει ο αιτών θα πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης ασφαλείας και/ή αποτελεσματικότητας και πρέπει να περιλαμβάνει ή να αναφέρεται σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες πριν και μετά την κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία που θα αφορά την εμπειρία με τη μορφή επιδημιολογικών μελετών και, ιδιαίτερα, συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών. Πρέπει να κοινοποιούνται όλα τα έγγραφα, τόσο ευνοϊκά όσο και δυσμενή. Όσον αφορά τις διατάξεις για την «καθιερωμένη ιατρική χρήση» είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστεί σαφές ότι οι «βιβλιογραφικές παραπομπές» σε άλλες πηγές στοιχείων (μελέτες μετά την έναρξη της κυκλοφορίας, επιδημιολογικές μελέτες, κ.λπ.), και όχι μόνο τα δεδομένα τα σχετικά με δοκιμές και δοκιμασίες, μπορούν να χρησιμεύσουν ως έγκυρα αποδεικτικά στοιχεία της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός προϊόντος εάν μια αίτηση εξηγεί και αιτιολογεί ικανοποιητικά τη χρήση αυτών των πηγών πληροφοριών.

γ) Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν ελλείπουσες πληροφορίες και πρέπει να αιτιολογείται η υποστήριξη της απόδειξης αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας και/ή αποτελεσματικότητας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες.

δ) Οι μη κλινικές και/ή κλινικές επισκοπήσεις πρέπει να εξηγούν την καταλληλότητα των δεδομένων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία. Πρέπει να διατυπώνεται κρίση σχετικά με το εάν το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρηθεί παρόμοιο με το προϊόν για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση άδειας κυκλοφορίας, παρά τις υπάρχουσες διαφορές.

ε) Η πείρα μετά την κυκλοφορία όσον αφορά άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά έχει ιδιαίτερη σημασία και οι αιτούντες θα πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα αυτό.

2. ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

α) Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο i) (ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα) πρέπει να περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος με την προϋπόθεση ότι ο αιτών έχει εξασφαλίσει τη συγκατάθεση του κατόχου της αρχικής άδειας κυκλοφορίας για παραπομπές στο περιεχόμενο των δικών του ενοτήτων 4 και 5.

β) Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1) στοιχείο α) σημείο iii) (ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα δηλαδή φάρμακα γενικής ονομασίας) πρέπει να περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος συνοδευόμενα από δεδομένα που θα αποδεικνύουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιο-ισοδυναμία με το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν με την προϋπόθεση ότι το τελευταίο δεν είναι βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε μέρος ΙΙ, 4 παρεμφερή βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα).

Για τα προϊόντα αυτά, οι μη κλινικές / κλινικές επισκοπήσεις / συνόψεις πρέπει να εστιάζουν ιδιαιτέρως στα ακόλουθα στοιχεία:

— την αιτιολόγηση της υποστήριξης της ουσιαστικής ομοιότητας·

— μια σύνοψη των προσμίξεων που περιέχονται σε παρτίδες της δραστικής ουσίας καθώς και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (και, όπου χρειάζεται, τα προϊόντα αποσύνθεσης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης) όπως προτείνονται για χρήση στο προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία μαζί με μια αξιολόγηση αυτών των προσμίξεων·

— αξιολόγηση των μελετών βιο-ισοδυναμίας ή αιτιολόγηση της μη διεξαγωγής μελετών σε σχέση με την κατευθυντήρια γραμμή για την «διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας και της βιο-ισοδυναμίας»·

— ενημέρωση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με την ουσία και τη σημερινή εφαρμογή. Μπορεί να είναι αποδεκτή για τον σκοπό αυτόν η παραπομπή σε άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά «αξιολόγησης ομότιμων εταίρων»·

— οποιοσδήποτε ισχυρισμός στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που δεν είναι γνωστός ή δεν τεκμαίρεται από τις δραστηριότητες του φαρμακευτικού προϊόντος και/ή τη θεραπευτική ομάδα του θα πρέπει να εξετάζεται στις μη κλινικές / κλινικές επισκοπήσεις / συνόψεις και να τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία και/ή συμπληρωματικές μελέτες.

— κατά περίπτωση, όταν ο αιτών ισχυρίζεται ότι υπάρχει ουσιαστική ομοιότητα με μια υπάρχουσα δραστική ουσία, θα πρέπει να παρέχει συμπληρωματικά δεδομένα για να αποδείξει ότι τεκμηριώνεται η ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της αντίστοιχης εγκεκριμένης δραστικής ουσίας.

3. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Όταν η δραστική ουσία ενός ουσιαστικά παρεμφερούς φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει την ίδια θεραπευτική ποσότητα με το αρχικό εγκεκριμένο προϊόν συνδεδεμένη με διαφορετικό άλας/εστέρα σύμπλοκο/παράγωγο πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι δεν υπάρχει αλλαγή της φαρμακοκινητικής του δραστικού τμήματος, της φαρμακοδυναμικής και/ή της τοξικότητας που θα μπορούσαν να μεταβάλουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας/αποτελεσματικότητας. Εάν δεν συμβαίνει αυτό, η σύνδεση αυτή θα θεωρείται νέα δραστική ουσία.

Όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση ή παρουσιάζεται σε διαφορετική φαρμακευτική μορφή ή προορίζεται για χορήγηση από διαφορετικές οδούς ή σε διαφορετικές δόσεις ή με διαφορετική ποσολογία, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμών και/ή των κλινικών δοκιμών.

4. ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι διατάξεις του άρθρου 10 παράγραφος 1) στοιχείο α) σημείο iii) ενδέχεται να μην είναι επαρκείς για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν οι πληροφορίες που απαιτούνται στην περίπτωση των ουσιαστικά παρεμφερών προϊόντων (φαρμάκων γενικής ονομασίας) δεν επιτρέπει την απόδειξη της παρεμφερούς φύσης δύο βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων και πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικά δεδομένα, και ιδιαίτερα τα τοξικολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Όταν ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν όπως ορίζεται στο μέρος Ι, παράγραφος 3.2 του παρόντος παραρτήματος, που αναφέρεται σε ένα αρχικό φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα, υποβάλλεται για άδεια κυκλοφορίας από ανεξάρτητο ενδιαφερόμενο μετά τη λήξη της περιόδου προστασίας των δεδομένων, πρέπει να εφαρμόζεται η ακόλουθη προσέγγιση.

— Οι πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται δεν περιορίζονται στις ενότητες 1, 2 και 3 (φαρμακευτικά, χημικά και βιολογικά δεδομένα), συμπληρωμένες από δεδομένα βιο-ισοδυναμίας και βιο-διαθεσιμότητας. Ο τύπος και ο όγκος των συμπληρωματικών συγκριτικών δεδομένων (δηλαδή τοξικολογικών και άλλων μη κλινικών και κατάλληλων κλινικών δεδομένων) θα καθορίζεται κατά περίπτωση σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές.

— Λόγω της ποικιλομορφίας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ανάγκη συγκεκριμένων μελετών που προβλέπονται στις ενότητες 4 και 5, θα απαιτείται από την αρμόδια αρχή, λαμβάνοντας υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε επιμέρους φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι γενικές αρχές που πρέπει να εφαρμόζονται καλύπτονται από μια κατευθυντήρια γραμμή που λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά του σχετικού βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, και εκδίδεται από τον οργανισμό. Σε περίπτωση που το αρχικά ενδεδειγμένο φαρμακευτικό προϊόν έχει περισσότερες από μια ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος που υποστηρίζεται ότι είναι παρεμφερές πρέπει να αιτιολογείται ή, αν είναι απαραίτητο να αποδεικνύεται ξεχωριστά για κάθε μια από τις υποστηριζόμενες ενδείξεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΑΓΙΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

Οι αιτήσεις με βάση το άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο β) πρέπει να αφορούν νέα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούνται από δύο τουλάχιστον δραστικές ουσίες (η κάθε μια από τις οποίες μπορεί να είναι εγκεκριμένη ή όχι) που δεν έχουν εγκριθεί προηγουμένως ως φαρμακευτικά προϊόντα πάγιου συνδυασμού.

Για τις αιτήσεις αυτές πρέπει να παρέχεται πλήρης φάκελος (ενότητες 1 έως 5) για το φαρμακευτικό προϊόν πάγιου συνδυασμού. Όταν είναι απαραίτητο, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους τόπους παρασκευής και την αξιολόγηση ασφαλείας αυτοφυών παραγόντων.

6. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 22, ο αιτών μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να υποβάλει περιεκτικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, για τους εξής λόγους:

— οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το εν λόγω προϊόν εμφανίζονται τόσο σπάνια ώστε δεν είναι εύλογο να αναμένεται ότι ο αιτών θα υποβάλει περιεκτικά στοιχεία, ή

— με το σημερινό επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν είναι δυνατόν να διατεθούν περιεκτικές πληροφορίες, ή

— η συλλογή τέτοιων πληροφοριών θα ήταν αντίθετη με τις γενικά αποδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας,

Μπορεί να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας με την προϋπόθεση ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων.

Οι υποχρεώσεις αυτές μπορούν να περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

— ο υποψήφιος θα ολοκληρώσει ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα μελετών σε μια χρονική περίοδο την οποία θα ορίσει η αρμόδια αρχή, και τα σχετικά αποτελέσματα θα αποτελέσουν τη βάση μιας επαναξιολόγησης των χαρακτηριστικών οφέλους/κινδύνου,

— το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να χορηγείται μόνο κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση, πιθανώς σε ένα νοσοκομείο και, στην περίπτωση ραδιοφαρμακευτικής ουσίας, από εξουσιοδοτημένο άτομο,

— το φυλλάδιο οδηγιών και οι οποιεσδήποτε ιατρικές πληροφορίες θα εφιστούν την προσοχή των ιατρών στο γεγονός ότι τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν είναι προς το παρόν ανεπαρκή από ορισμένες συγκεκριμένες πλευρές.

7. ΜΙΚΤΕΣ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι μικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας σημαίνουν τους φακέλους αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας στους οποίους η ενότητα 4 και/ή 5 αποτελείται από έναν συνδυασμό εκθέσεων περιορισμένων μη κλινικών και/ή κλινικών μελετών που διενήργησε ο αιτών και βιβλιογραφικών παραπομπών. Όλες οι άλλες ενότητες είναι σύμφωνες με τη δομή που περιγράφεται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Η αρμόδια αρχή θα αποδέχεται την προτεινόμενη μορφή που υποβάλλει ο αιτών κρίνοντας κατά περίπτωση.

ΜΕΡΟΣ III

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές απαιτήσεις σχετικά με τη φύση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

1.1. **Φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από πλάσμα**

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της ενότητας 3, οι απαιτήσεις του φακέλου που αναφέρονται στις «πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες», για τα αρχικά υλικά που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα/πλάσμα μπορούν να αντικατασταθούν από ένα κύριο αρχείο πλάσματος πιστοποιημένο σύμφωνα με το παρόν μέρος.

α) Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος:

— Κύριο αρχείο πλάσματος σημαίνει μία ανεξάρτητη τεκμηρίωση που είναι ξεχωριστή από τον φάκελο άδειας κυκλοφορίας η οποία παρέχει όλες τις σχετικές αναλυτικές πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του συνολικού ανθρώπινου πλάσματος που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό και/ή ως πρώτη ύλη για την παρασκευή υποκλασμάτων/ενδιάμεσων κλασμάτων, συστατικών του εκδόχου και δραστικών ουσιών, που αποτελούν μέρος φαρμακευτικών προϊόντων ή ιατρικών συσκευών που αναφέρονται στην οδηγία 2000/70/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Νοεμβρίου 2000, για τροποποίηση της οδηγίας 93/42/ΕΚ του Συμβουλίου όσον αφορά τα ιατρικά βοηθήματα που περιλαμβάνουν σταθερά παράγωγα του ανθρώπινου αίματος ή πλάσματος ([12]).

— Κάθε κέντρο ή εγκατάσταση κλασματοποίησης/επεξεργασίας ανθρώπινου πλάσματος πρέπει να συντάσσει και να ενημερώνει το σύνολο αναλυτικών σχετικών πληροφοριών που αναφέρονται στο κύριο αρχείο πλάσματος.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να υποβάλλεται στον Οργανισμό ή στην αρμόδια αρχή από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Όταν ο αιτών άδεια κυκλοφορίας ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν είναι το ίδιο πρόσωπο με τον κάτοχο του κύριου αρχείου πλάσματος, το κύριο αρχείο πλάσματος θα διατεθεί στον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για υποβολή στην αρμόδια αρχή. Σε κάθε περίπτωση, ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα αναλάβει την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν.

— Η αρμόδια αρχή που αξιολογεί την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να περιμένει να εκδοθεί το πιστοποιητικό εκ μέρους του Οργανισμού πριν αποφασίσει σχετικά με την αίτηση.

— Κάθε φάκελος άδειας κυκλοφορίας που περιέχει ένα συστατικό που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα πρέπει να παραπέμπει στο κύριο αρχείο πλάσματος που αντιστοιχεί με το πλάσμα το οποίο χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη.

β) Περιεχόμενο

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 109, όπως τροποποιήθηκε με την οδηγία 2002/98/ΕΚ, που αναφέρεται στις απαιτήσεις σχετικά με τους δότες και τον έλεγχο του αίματος που προσφέρουν, το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για το πλάσμα που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη, και συγκεκριμένα τα εξής:

1) Προέλευση του πλάσματος

i) Πληροφορίες για τα κέντρα ή τις εγκαταστάσεις στις οποίες πραγματοποιείται η συλλογή του αίματος/πλάσματος, περιλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης, και επιδημιολογικά δεδομένα για μολύνσεις που μεταδίδονται με το αίμα.

ii) Πληροφορίες για κέντρα ή εγκαταστάσεις όπου πραγματοποιούνται δοκιμές των δωρεών και των αποθεμάτων πλάσματος, περιλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης.

iii) Κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού για δωρητές αίματος/πλάσματος.

iv) Χρησιμοποιούμενο σύστημα που επιτρέπει την παρακολούθηση της διαδρομής της κάθε δωρεάς από την εγκατάσταση συλλογής αίματος/πλάσματος μέχρι τα τελικά προϊόντα και αντιστρόφως.

([12]) ΕΕ L 313 της 13.12.2000, σ. 22.

2) Ποιότητα και ασφάλεια πλάσματος

i) Συμμόρφωση με τις Μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

ii) Δοκιμές των δωρεών και αποθεμάτων αίματος/πλάσματος για ανίχνευση μολυσματικών παραγόντων, περιλαμβανομένων πληροφοριών για τις μεθόδους δοκιμών και, στην περίπτωση αποθεμάτων πλάσματος, δεδομένα επικύρωσης για τις δοκιμές που χρησιμοποιούνται.

iii) Τεχνικά χαρακτηριστικά των σάκων για συλλογή αίματος και πλάσματος, περιλαμβανομένων πληροφοριών για τα αντιθρομβωτικά μέσα που χρησιμοποιούνται.

iv) Συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς του πλάσματος.

v) Διαδικασίες για τις περιόδους διατήρησης στα αποθέματα και/ή καραντίνας.

vi) Χαρακτηρισμός του αποθέματος πλάσματος.

3) Σύστημα που χρησιμοποιείται μεταξύ του παρασκευαστή φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από πλάσμα και/ή παραγωγό κλασμάτων/επεξεργαστή πλάσματος αφενός, και των κέντρων ή εγκαταστάσεων συλλογής και δοκιμής αίματος/πλάσματος αφετέρου, που καθορίζει τις συνθήκες της αλληλεπίδρασής τους και τις συμφωνηθείσες προδιαγραφές τους.

Επιπλέον, το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να παρέχει έναν κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είναι έγκυρο το κύριο αρχείο πλάσματος, αν τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας ή βρίσκονται στη διαδικασία απόκτησης της άδειας, περιλαμβανομένων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο.

γ) Αξιολόγηση και πιστοποίηση

— Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν έχουν ακόμη λάβει άδεια, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει σε μια αρμόδια αρχή πλήρη φάκελο, που θα συνοδεύεται από ξεχωριστό κύριο αρχείο πλάσματος αν αυτό δεν υπάρχει ήδη.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος υπόκειται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση την οποία διενεργεί ο Οργανισμός. Η θετική αξιολόγηση θα έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση πιστοποιητικού συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για το κύριο αρχείο πλάσματος, που θα συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το εκδοθέν πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος θα ενημερώνεται και θα επανεπικυρώνεται σε ετήσια βάση.

— Οι αλλαγές που θα πραγματοποιηθούν μεταγενέστερα στους όρους ενός κύριου αρχείου πλάσματος πρέπει να ακολουθούν τη διαδικασία αξιολόγησης που ορίζεται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 542/95(13) της Επιτροπής σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων για τις άδειες κυκλοφορίες που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, της 22ας Ιουλίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων ([13])14). Οι όροι για την αξιολόγηση των μεταβολών αυτών ορίζονται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 της Επιτροπής. ([14])

— Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης και τρίτης περίπτωσης, η αρμόδια αρχή που θα χορηγήσει ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας θα λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του κυρίου αρχείου πλάσματος για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

— Κατά παρέκκλιση από τους όρους της δεύτερης περίπτωσης του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένα κύριο αρχείο πλάσματος αντιστοιχεί μόνο με φαρμακευτικά προϊόντα προερχόμενα από αίμα/πλάσμα των οποίων η άδεια κυκλοφορίας περιορίζεται σε ένα κράτος μέλος, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του προαναφερθέντος κυρίου αρχείου πλάσματος θα διενεργείται από την εθνική αρμόδια αρχή του εν λόγω κράτους μέλους.

([13]) ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 15.
([14]) ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1.

1.2. **Εμβόλια**

Για τα εμβόλια για ανθρώπινη χρήση και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της ενότητας 3 για τις «δραστικές ουσίες», θα ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις όταν βασίζονται στη χρήση ενός συστήματος κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου.

Ο φάκελος αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλια εκτός από το εμβόλιο για την ανθρώπινη γρίπη θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου για κάθε αντιγόνο εμβολίου που είναι δραστική ουσία του εμβολίου αυτού.

α) Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος:

— Κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου σημαίνει ένα ανεξάρτητο μέρος του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες βιολογικής, φαρμακευτικής και χημικής φύσης που αφορούν κάθε μια από τις δραστικές ουσίες, που αποτελούν μέρος αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοσθενή και/ή συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτούντα ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

— Ένα εμβόλιο μπορεί να περιέχει ένα ή περισσότερα ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου. Υπάρχουν τόσες δραστικές ουσίες όσα είναι τα αντιγόνα εμβολίων που περιέχονται σε ένα εμβόλιο.

— Ένα συνδυασμένο εμβόλιο περιέχει δύο τουλάχιστον ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου που αποσκοπούν στην πρόληψη μίας ή περισσοτέρων μολυσματικών ασθενειών.

— Μονοσθενές εμβόλιο είναι ένα εμβόλιο, που περιέχει ένα αντιγόνο εμβολίου που αποσκοπεί στην πρόληψη μιας μόνο μολυσματικής ασθένειας.

β) Περιεχόμενο

Το κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου πρέπει να περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες οι οποίες θα προέρχονται από το σχετικό μέρος (δραστική ουσία) της ενότητας 3 για τα «δεδομένα ποιότητας» όπως ορίζεται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος:

Δραστική ουσία

1. Γενικές πληροφορίες, περιλαμβανόμενης της συμμόρφωσης με τη σχετική μονογραφία (τις σχετικές μονογραφίες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

2. Πληροφορίες για την παρασκευή της δραστικής ουσίας: ο τίτλος αυτός πρέπει να καλύπτει τη διεργασία παρασκευής, πληροφορίες για τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες, ειδικά μέτρα για τις ΜΣΕ και αυτοφυείς παράγοντες, αξιολόγηση ασφαλείας και εγκαταστάσεις και εξοπλισμό.

3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας

4. Ποιοτικός έλεγχος της δραστικής ουσίας

5. Πρότυπα και υλικά αναφοράς

6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας.

γ) Αξιολόγηση και πιστοποίηση

— Για τα νέα εμβόλια, τα οποία περιέχουν ένα νέο αντιγόνο εμβολίου, ο αιτών πρέπει να υποβάλει στην αρμόδια αρχή έναν πλήρη φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας που θα περιλαμβάνει όλα τα κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίου που αντιστοιχούν σε κάθε επιμέρους αντιγόνο εμβολίου που αποτελεί μέρος του νέου εμβολίου όταν δεν υπάρχει ήδη κύριο αρχείο για το επιμέρους αντιγόνο εμβολίου. Ο Οργανισμός διενεργεί επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου. Η θετική αξιολόγηση θα έχει ως αποτέλεσμα ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου, που θα συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Οι διατάξεις της πρώτης περίπτωσης ισχύουν επίσης για κάθε εμβόλιο που αποτελείται από έναν νέο συνδυασμό αντιγόνων εμβολίου, ασχέτως του εάν ένα ή περισσότερα από αυτά τα αντιγόνα εμβολίου αποτελούν μέρος εμβολίων που έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα.

— Οι μεταβολές του περιεχομένου ενός κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου για εμβόλιο εγκεκριμένο στην Κοινότητα πρέπει να υπόκεινται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση που διενεργείται από τον Οργανισμό σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 της Επιτροπής. Σε περίπτωση θετικής αξιολόγησης, ο Οργανισμός εκδίδει πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για το κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου. Το εκδοθέν πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης και τρίτης περίπτωσης του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένα κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου αντιστοιχεί μόνο σε εμβόλιο που αποτελεί αντικείμενο άδειας κυκλοφορίας η οποία δεν έχει / δεν πρόκειται να χορηγηθεί σύμφωνα με μια κοινοτική διαδικασία και, με την προϋπόθεση ότι το εγκεκριμένο εμβόλιο περιλαμβάνει αντιγόνα εμβολίου τα οποία δεν έχουν αξιολογηθεί με μια κοινοτική διαδικασία, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του σχετικού κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου και των μεταγενέστερων αλλαγών του πρέπει να διενεργούνται από την εθνική αρμόδια αρχή που χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας.

— Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης, τρίτης και τέταρτης περίπτωσης, η αρμόδια αρχή που θα χορηγήσει ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας θα λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

2. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

2.1. **Ραδιοφάρμακα**

Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 6 παράγραφος 2 και στο άρθρο 9 πρέπει να παρέχουν έναν πλήρη φάκελο στον οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες:

Ενότητα 3

α) Στο πλαίσιο ενός ραδιοφαρμακευτικού συνόλου, που πρόκειται να ραδιοσημανθεί μετά την παροχή από τον παρασκευαστή, η δραστική ουσία θεωρείται ότι είναι το μέρος του σκευάσματος το οποίο προορίζεται να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλεΐδιο. Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής των ραδιοφαρμακευτικών συνόλων θα περιλαμβάνει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την παρασκευή του συνόλου και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη τελική επεξεργασία του για την παραγωγή του ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι απαραίτητες προδιαγραφές του ραδιονουκλεΐδίου πρέπει να περιγράφονται σύμφωνα, κατά περίπτωση, με τη γενική μονογραφία ή τις ειδικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Επιπλέον, πρέπει να περιγράφονται όλες οι ενώσεις που έχουν ουσιαστική σημασία για τη ραδιοσήμανση. Πρέπει επίσης να περιγράφεται η δομή της ραδιοσημασμένης ένωσης.

Για τα ραδιονουκλεΐδια, θα εξετάζονται οι σχετικές πυρηνικές αντιδράσεις.

Σε μία γεννήτρια, τόσο τα μητρικά όσο και τα θυγατρικά ραδιονουκλεΐδια πρέπει να θεωρούνται δραστικές ουσίες.

β) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη φύση του ραδιονουκλεΐδίου, την ταυτότητα του ισοτόπου, τις πιθανές προσμίξεις, το φορέα, τη χρήση και τη συγκεκριμένη δραστηριότητα.

γ) Στα αρχικά υλικά περιλαμβάνονται τα υλικά στόχου ακτινοβόλησης.

δ) Πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τη χημική/ραδιοχημική καθαρότητα και τη σχέση της με τη βιοδιανομή.

ε) Πρέπει να περιγράφεται η καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η συγκεκριμένη δραστηριότητα των ραδιονουκλεΐδίων.

στ) Για τις γεννήτριες, απαιτούνται πληροφορίες για τη δοκιμή των μητρικών και θυγατρικών ραδιονουκλεΐδίων. Για τα εκλούσματα γεννητριών, πρέπει να παρέχονται δοκιμές για μητρικά ραδιονουκλεΐδια και για άλλα συστατικά του συστήματος γεννήτριας.

ζ) Η απαίτηση έκφρασης του περιεχομένου των δραστικών ουσιών με τη μορφή της μάζας των δραστικών συστατικών ισχύει μόνο για τα κιτ ραδιοφαρμάκων. Για τα ραδιονουκλεΐδια, η ραδιενέργεια πρέπει να εκφράζεται σε Becquerels σε μια δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι απαραίτητο, ώρα με αναφορά στον ωροτομέα. Πρέπει να αναφέρεται ο τύπος της ακτινοβολίας.

η) Για τις διατάξεις, οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνουν δοκιμές των επιδόσεων των προϊόντων μετά τη ραδιοσήμανση. Πρέπει να περιλαμβάνονται κατάλληλοι έλεγχοι για τη ραδιοχημική και ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα της ραδιοσημασμένης ένωσης. Κάθε υλικό απαραίτητο για τη ραδιοσήμανση πρέπει να επισημαίνεται και να αξιολογείται.

ϑ) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα όσον αφορά γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, διατάξεις ραδιονουκλεϊδίων και ραδιοσημασμένα προϊόντα. Πρέπει να τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης των ραδιοφαρμάκων σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων.

Ενότητα 4

Εκτιμάται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με μια δόση ακτινοβολίας. Στη διάγνωση, αυτό είναι συνέπεια της χρήσης ραδιοφαρμάκων· στη θεραπεία είναι η επιθυμητή ιδιότητα. Επομένως, η αξιολόγηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμάκων πρέπει να καλύπτει απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα και θέματα σχετικά με δοσιμετρία ακτινοβολίας. Πρέπει να τεκμηριώνεται η έκθεση οργάνων/ιστών σε ακτινοβολία. Οι εκτιμήσεις για την απορροφηθείσα δόση ακτινοβολίας πρέπει να υπολογίζονται σύμφωνα με ένα καθορισμένο, διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα με μια συγκεκριμένη οδό χορήγησης.

Ενότητα 5

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών πρέπει να παρέχονται, όπου χρειάζεται, και στις άλλες περιπτώσεις να αιτιολογούνται στις κλινικές επισκοπήσεις.

2.2. **Πρόδρομες ουσίες ραδιοφαρμάκων για σκοπούς ραδιοσήμανσης**

Στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης, ο κύριος στόχος πρέπει να είναι η παρουσίαση πληροφοριών που θα καλύπτουν τις πιθανές συνέπειες της χαμηλής αποτελεσματικότητας της ραδιοσήμανσης ή αποσύνδεση του ραδιοσημασμένου συμπλόκου in vivo, δηλαδή ζητήματα σχετικά με τα αποτελέσματα που παράγονται στον ασθενή από ελεύθερα ραδιονουκλεΐδια. Επιπλέον, είναι επίσης απαραίτητη η παρουσίαση σχετικών πληροφοριών που αφορούν επαγγελματικούς κινδύνους, δηλαδή έκθεση σε ραδιενέργεια για το νοσοκομειακό προσωπικό και το περιβάλλον.

Συγκεκριμένα, πρέπει να παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες, όπου χρειάζεται:

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της ενότητας 3 ισχύουν για την καταχώριση ραδιοφαρμακευτικών πρόδρομων ουσιών όπως ορίζονται παραπάνω [περιπτώσεις α) ως ϑ)], όπου είναι απαραίτητο.

Ενότητα 4

Όσον αφορά την τοξικότητα μεμονωμένης δόσης και επανειλημμένων δόσεων, θα πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών που διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις τις σχετικές με την ορθή εργαστηριακή πρακτική όπως ορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ και 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου, εκτός αν είναι αιτιολογημένη η παράλειψή τους.

Οι μελέτες μεταλλαξιογένεσης για τα ραδιονουκλεΐδια δεν θεωρούνται χρήσιμες στη συγκεκριμένη περίπτωση.

Πρέπει να παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τη χημική τοξικότητα και τη διάθεση του σχετικού «ψυχρού» νουκλεϊδίου.

Ενότητα 5

Οι κλινικές πληροφορίες που παράγονται από κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν την ίδια την πρόδρομη ουσία δεν θεωρούνται χρήσιμες στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης.

Εντούτοις, πρέπει να παρουσιάζονται πληροφορίες που θα αποδεικνύουν την κλινική χρησιμότητα της ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας όταν συνδέεται με τα σχετικά μόρια-φορείς.

3. ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές διατάξεις για την εφαρμογή των ενοτήτων 3 και 4 στα ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 5.

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της ενότητας 3 ισχύουν για τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 15 στην απλουστευμένη καταχώριση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 καθώς και στα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας των λοιπών ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 16 παράγραφος 1 με τις ακόλουθες τροποποιήσεις.

α) Ορολογία

Η λατινική ονομασία της ομοιοπαθητικής πρώτης ύλης που περιγράφεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να είναι σύμφωνος με το λατινικό τίτλο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, μιας επίσημης φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους. Όταν χρειάζεται, πρέπει να παρέχονται οι παραδοσιακές ονομασίες που χρησιμοποιούνται στο κάθε κράτος μέλος.

β) Έλεγχος των αρχικών υλικών

Τα πληροφοριακά στοιχεία για τα έγγραφα σχετικά με τα αρχικά υλικά, δηλαδή όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται περιλαμβανομένων των πρώτων υλών και των ενδιαμέσων υλικών μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, τα οποία συνοδεύουν την αίτηση, πρέπει να συμπληρώνονται από πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την ομοιοπαθητική πηγή.

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για όλα τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες καθώς και τις ενδιάμεσες βαθμίδες της διεργασίας παρασκευής μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αν είναι δυνατόν, απαιτείται δοκιμασία αν υπάρχουν τοξικά συστατικά και αν δεν μπορεί να ελεγχθεί η ποιότητα της τελικής αραίωσης που θα ενσωματωθεί λόγω του υψηλού βαθμού αραίωσης. Η κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής από τα αρχικά υλικά μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να περιγράφεται πλήρως.

Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραίωσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε μια επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

γ) Δοκιμές ελέγχου του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για τα ομοιοπαθητικά τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, ενώ κάθε εξαίρεση θα πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον αιτούντα.

Πρέπει να διενεργείται ταυτοποίηση και δοκιμασία όλων των συστατικών που αφορούν την τοξικολογία. Εάν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση και/ή η δοκιμασία όλων των συστατικών που αφορούν την τοξικολογία, π.χ. λόγω της αραίωσής τους στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, η ποιότητα πρέπει να αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διεργασίας παρασκευής και αραίωσης.

δ) Δοκιμές σταθερότητας

Η σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται. Τα δεδομένα σταθερότητας από τις ομοιοπαθητικές πηγές μπορούν γενικά να μεταφερθούν στις αραιώσεις/συμπυκνώσεις που προέρχονται από αυτές. Εάν δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή η δοκιμασία της δραστικής ουσίας λόγω του βαθμού αραίωσης μπορούν να ληφθούν υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας της φαρμακευτικής μορφής.

Ενότητα 4

Οι διατάξεις της ενότητας 4 θα ισχύουν για την απλουστευμένη καταχώριση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 με τις ακόλουθες προδιαγραφές.

Τυχόν ελλιπείς πληροφορίες πρέπει να αιτιολογούνται, π.χ. πρέπει να αιτιολογείται η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες.

4. ΦΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι αιτήσεις για φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρη φάκελο στον οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες.

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3, περιλαμβανόμενης της συμμόρφωσης με τη μονογραφία (τις μονογραφίες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, θα ισχύουν για τη χορήγηση άδειας για φαρμακευτικά ιατρικά προϊόντα. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αίτησης.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες πτυχές που αφορούν ειδικά τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα:

1) Φυτικές ουσίες και φυτικά σκευάσματα

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος οι όροι «φυτικές ουσίες και σκευάσματα» θεωρούνται ισοδύναμοι με τους όρους «φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και φυτικά φαρμακευτικά σκευάσματα», όπως ορίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Όσον αφορά την ονοματολογία της φυτικής ουσίας, πρέπει να παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης), και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός της φυτικής ουσίας, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Όσον αφορά την ονοματολογία του φυτικού σκευάσματος, πρέπει να παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης), και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός του φυτικού σκευάσματος, ο λόγος της φυτικής ουσίας ως προς το φυτικό σκεύασμα, οι διαλύτες εκχύλισης, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα της δομής για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα όπου ισχύει, πρέπει να παρέχεται η φυσική μορφή, η περιγραφή των συστατικών με γνωστή θεραπευτική δραστηριότητα ή δείκτες (μοριακός τύπος, σχετική μοριακή μάζα, δομικός τύπος, περιλαμβανόμενης της σχετικής και της απόλυτης στερεοχημείας, ο μοριακός τύπος και η σχετική μοριακή μάζα) καθώς και άλλα συστατικά.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή της φυτικής ουσίας πρέπει να παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε προμηθευτή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση που υπεισέρχεται στην παραγωγή/συλλογή και τη δοκιμή της φυτικής ουσίας.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή του φυτικού σκευάσματος πρέπει να παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που υπεισέρχεται στην παρασκευή και τη δοκιμή του φυτικού σκευάσματος.

Όσον αφορά την περιγραφή της διεργασίας παραγωγής και τους ελέγχους διεργασίας για τη φυτική ουσία, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα περιγράφουν καταλλήλως την παραγωγή φυτών και τη συλλογή φυτών, περιλαμβανομένης της γεωγραφικής πηγής του φαρμακευτικού φυτού και τις συνθήκες καλλιέργειας, συγκομιδής, ξήρανσης και αποθήκευσης.

Όσον αφορά την περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και τους ελέγχους διεργασίας για το φυτικό σκεύασμα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα περιγράφουν καταλλήλως τη διεργασία παρασκευής του φυτικού σκευάσματος, όπου θα περιλαμβάνεται περιγραφή της επεξεργασίας, των διαλυτών και αντιδραστηρίων, των βαθμίδων καθαρισμού και της τυποποίησης.

Όσον αφορά την ανάπτυξη της διεργασίας παρασκευής, πρέπει να παρέχεται σύντομη σύνοψη που θα περιγράφει την ανάπτυξη των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου χρειάζεται, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Πρέπει να εξετάζονται, κατά περίπτωση, αποτελέσματα που θα συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται όπως εμφανίζονται στα δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα και πρέπει να εξετάζονται, όπου χρειάζεται, οι φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχονται ως δραστικές ουσίες στο φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών της φυτικής ουσίας, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τον βοτανολογικό, μακροσκοπικό, μικροσκοπικό και φυτοχημικό χαρακτηρισμό και τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών του φυτικού σκευάσματος, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τον φυτοχημικό και φυσικοχημικό χαρακτηρισμό και για τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να παρέχονται οι προδιαγραφές για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει.

Πρέπει να παρέχονται οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για την αναλυτική επικύρωση, όπου περιλαμβάνονται πειραματικά δεδομένα για τις αναλυτικές διαδικασίες που θα χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά τις αναλύσεις παρτίδων, πρέπει να παρέχονται περιγραφές των παρτίδων και αποτελέσματα των αναλύσεων παρτίδων για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει, περιλαμβανομένων και αυτών που αφορούν ουσίες που εμπίπτουν στη φαρμακοποιία.

Πρέπει να παρέχεται αιτιολόγηση για τις προδιαγραφές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τα πρότυπα αναφοράς ή τα υλικά αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όταν το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελεί αντικείμενο μονογραφίας, ο αιτών μπορεί κατά προτίμηση να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων.

2) Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Όσον αφορά την ανάπτυξη του τύπου, θα πρέπει να παρέχεται μια σύντομη σύνοψη που θα περιγράφει την ανάπτυξη του φυτικού φαρμακευτικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Θα πρέπει να εξετάζονται τα αποτελέσματα που συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα και το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

5. ΟΡΦΑΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

— Στην περίπτωση ενός ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000, μπορούν να εφαρμοστούν οι γενικές διατάξεις του μέρους II-6 (εξαιρετικές περιστάσεις). Ο αιτών πρέπει να αιτιολογεί στις μη κλινικές και κλινικές συνόψεις τους λόγους για τους οποίους δεν είναι δυνατή η παροχή των πλήρων πληροφοριών και πρέπει να παρέχει αιτιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους για το σχετικό ορφανό φαρμακευτικό προϊόν.

— Όταν ένας αιτών άδεια κυκλοφορίας για ένα ορφανό φαρμακευτικό προϊόν επικαλείται τις διατάξεις του άρθρου 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο ii) και του μέρους II-1 του παρόντος παραρτήματος (καθιερωμένη ιατρική χρήση), η συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση την εν λόγω ουσίας μπορεί να αναφέρεται —κατά παρέκκλιση— στη χρήση της ουσίας αυτής σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 5 της παρούσας οδηγίας.

ΜΕΡΟΣ IV

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΗΓΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο στοιχείο α) του άρθρου 2 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, πρέπει να ακολουθούν τις απαιτήσεις μορφοτύπου (ενότητες 1, 2, 3, 4 και 5) που περιγράφονται στο μέρος I του παρόντος παραρτήματος.

Όσον αφορά τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν οι τεχνικές απαιτήσεις των ενοτήτων 3, 4 και 5, όπως περιγράφονται στο μέρος I του παρόντος παραρτήματος. Οι συγκεκριμένες απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιγράφονται στα τμήματα 3, 4 και 5 του παρόντος μέρους εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους I στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Επιπλέον, εφόσον χρειάζεται και λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζονται πρόσθετες απαιτήσεις.

Εξαιτίας της ιδιαίτερης φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, μπορεί να εφαρμόζεται μια προσέγγιση με βάση τους κινδύνους προκειμένου να καθορίζονται τα ποιοτικά, μη κλινικά και κλινικά δεδομένα που πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τις επιστημονικές προδιαγραφές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο σημείο 4 του τμήματος «Εισαγωγή και γενικές αρχές».

Η ανάλυση των κινδύνων μπορεί να καλύπτει ολόκληρη την ανάπτυξη. Οι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να εξετάζονται περιλαμβάνουν: την προέλευση των κυττάρων (αυτόλογα, αλλογενή, ξενογενή), την ικανότητα πολλαπλασιασμού και/ή διαφοροποίησης, καθώς και την ικανότητα να επάγουν ανοσολογική απόκριση, τον βαθμό τροποποίησης των κυττάρων, τον συνδυασμό κυττάρων με βιοδραστικά μόρια ή δομικά υλικά, τη φύση των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας, τον βαθμό της ικανότητας πολλαπλασιασμού των ιών και των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται in vivo, τον βαθμό ενσωμάτωσης αλληλουχιών νουκλεϊνικού οξέος ή γονιδίων στο γονιδίωμα, τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα, τον κίνδυνο ογκογένεσης, καθώς και τον τρόπο χορήγησης ή χρήσης.

Κατά την ανάλυση των κινδύνων μπορούν επίσης να λαμβάνονται υπόψη σχετικά διαθέσιμα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα ή πείρα αναφορικά με άλλα συναφή φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας.

Κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος πρέπει να αιτιολογείται επιστημονικά στην ενότητα 2 του φακέλου αίτησης. Στην ενότητα 2 πρέπει επίσης να περιλαμβάνεται και να περιγράφεται η ανάλυση των κινδύνων που περιγράφεται παραπάνω, εφόσον πραγματοποιείται. Σ' αυτήν την περίπτωση, για το πρόγραμμα ανάπτυξης και αξιολόγησης πρέπει να εξετάζονται η ακολουθηθείσα μεθοδολογία, η φύση των προσδιοριζόμενων κινδύνων και οι συνέπειες της προσέγγισης με βάση τους κινδύνους και πρέπει να περιγράφεται κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος η οποία είναι απόρροια της ανάλυσης των κινδύνων.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, και επιπλέον από τους ορισμούς που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, εφαρμόζονται οι ορισμοί που παρατίθενται στα τμήματα 2.1 και 2.2.

2.1. **Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας**

Ως φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) περιέχει μια δραστική ουσία που περιέχει ή αποτελείται από ανασυνδυασμένο νουκλεϊνικό οξύ το οποίο χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ανθρώπους με σκοπό τη ρύθμιση, την επιδιόρθωση, την αντικατάσταση, την προσθήκη ή τη διαγραφή μιας γενετικής αλληλουχίας·

β) ο θεραπευτικός, προφυλακτικός ή διαγνωστικός του σκοπός έχει άμεση σχέση με την αλληλουχία ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος που περιέχει, ή με το προϊόν γενετικής έκφρασης αυτής της αλληλουχίας.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας δεν περιλαμβάνουν τα εμβόλια κατά λοιμωδών νοσημάτων.

2.2. **Θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων**

Ως θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποστεί σημαντική τροποποίηση, έτσι ώστε να έχουν αλλοιωθεί βιολογικά χαρακτηριστικά, φυσιολογικές λειτουργίες ή δομικές ιδιότητες που έχουν σημασία για την προβλεπόμενη κλινική χρήση του προϊόντος, ή το οποίο περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την ίδια ουσιώδη λειτουργία/-ες στον λήπτη με αυτή που επιτελούν στον δότη·

β) παρουσιάζεται να έχει ιδιότητες, ή χρησιμοποιείται, ή χορηγείται σε ανθρώπους για την αγωγή, την πρόληψη ή τη διάγνωση νόσου χάρη στη φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση των κυττάρων ή των ιστών του.

Για τους σκοπούς του στοιχείου α), οι τροποποιήσεις που παρατίθενται στο παράρτημα Ι του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, ειδικότερα, δεν θεωρούνται ουσιώδεις τροποποιήσεις.

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 3

3.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του συστήματος ιχνηλασιμότητας, το οποίο ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σκοπεύει να καθιερώσει και να διατηρήσει προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι το συγκεκριμένο προϊόν καθώς και τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες του, συμπεριλαμβανομένων όλων των ουσιών που έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα ή τους ιστούς που ενδέχεται να περιέχει, μπορούν να ιχνηλατηθούν κατά την προμήθεια, την παρασκευή, τη συσκευασία, την αποθήκευση, τη μεταφορά και την παράδοση στο νοσοκομείο, στο ίδρυμα ή στο ιδιωτικό ιατρείο όπου χρησιμοποιείται το προϊόν.

Το σύστημα ιχνηλασιμότητας είναι συμπληρωματικό και συνάδει με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([15]), όσον αφορά τους ανθρώπινους ιστούς και κύτταρα εκτός από τα έμμορφα συστατικά του αίματος, καθώς και στην οδηγία 2002/98/ΕΚ, όσον αφορά τα έμμορφα συστατικά του ανθρώπινου αίματος.

3.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

3.2.1. *Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά*

3.2.1.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει αλληλουχία/-ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/-ους μικροοργανισμό/-ούς ή ιό/-ούς.

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει αλληλουχία/ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/ους μικροοργανισμό/ούς ή ιό/ούς που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

Η δραστική ουσία συνίσταται από αλληλουχία/ες νουκλεϊνικού οξέος ή από γενετικώς τροποποιημένο μικροοργανισμό/-ούς ή ιό/-ούς.

([15]) ΕΕ L 102 της 7.4.2004, σ. 48.

3.2.1.2. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα.

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα που έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση από ένα από τα προϊόντα που περιγράφονται στο τμήμα 3.2.1.1 ανωτέρω.

3.2.1.3. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν ιούς ή ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά από τα οποία λαμβάνεται ο ιικός φορέας, ήτοι το πρότυπο δείγμα σπόρων του ιού/του ιικού φορέα, ή τα πλασμίδια που χρησιμοποιούνται για τη διαμόλυνση των κυττάρων συσκευασίας και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων της κυτταρικής σειράς συσκευασίας.

3.2.1.4. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν πλασμίδια, μη ιικούς φορείς και γενετικώς τροποποιημένο μικροοργανισμό/-ούς εκτός από ιούς και ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του παραγωγού κυττάρου, ήτοι το πλασμίδιο, τα βακτήρια-ξενιστές και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων των ανασυνδυασμένων μικροβιακών κυττάρων.

3.2.1.5. Στην περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθούν τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, ήτοι τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθεί ο φορέας, ο ίδιος ο φορέας και τα ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα. Σε όλα τα στάδια της διαδικασίας, από το σύστημα τράπεζας που χρησιμοποιείται για να ληφθεί ο φορέας και μετά, ισχύουν οι αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

3.2.2. *Ειδικές απαιτήσεις*

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι ακόλουθες απαιτήσεις:

α) πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με όλα τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που απαιτούνται για τη γενετική τροποποίηση των ανθρώπινων ή των ζωικών κυττάρων και, κατά περίπτωση, της επακόλουθης καλλιέργειας και διατήρησης των γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, λαμβανομένης υπόψη της πιθανής απουσίας σταδίων κάθαρσης·

β) όσον αφορά τα προϊόντα που περιέχουν μικροοργανισμό ή ιό, πρέπει να παρέχονται δεδομένα σχετικά με τη γενετική τροποποίηση, την ανάλυση των αλληλουχιών, την εξασθένιση της λοιμοτοξικότητας, τον τροπισμό προς συγκεκριμένα είδη ιστών και κυττάρων, την εξάρτηση του μικροοργανισμού ή του ιού από τον κυτταρικό κύκλο, την παθογονικότητα και τα χαρακτηριστικά του μητρικού στελέχους·

γ) οι σχετικοί με τη διεργασία και το προϊόν επιμολυντές πρέπει να περιγράφονται στα κατάλληλα τμήματα του φακέλου, και ειδικότερα οι επιμολυντές που συνίστανται από ικανούς προς πολλαπλασιασμό ιούς, εάν ο φορέας πρόκειται να είναι ανίκανος προς πολλαπλασιασμό·

δ) όσον αφορά τα πλασμίδια, πρέπει να πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός των διαφόρων πλασμιδιακών μορφών καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος·

ε) όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, πρέπει να διενεργούνται δοκιμές για τα χαρακτηριστικά των κυττάρων πριν και μετά τη γενετική τροποποίηση, καθώς και πριν και μετά από κάθε επακόλουθη διαδικασία κατάψυξης/αποθήκευσης.

Όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, εκτός από τις ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, εφαρμόζονται και οι απαιτήσεις για την ποιότητα των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων και των προϊόντων ιστομηχανικής (βλέπε τμήμα 3.3).

3.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής**

3.3.1 *Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά*

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν συνίσταται από τη δραστική ουσία μορφοποιημένη στον άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση και στον τελικό της συνδυασμό που προβλέπεται ως συνδυασμένο φαρμακευτικό προϊόν προηγμένης θεραπείας.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα και/ή ιστούς που λαμβάνονται με γενετική μηχανική.

Οι πρόσθετες ουσίες (π.χ. ικριώματα, μήτρες, τεχνολογικά προϊόντα, βιοϋλικά, βιομόρια και/ή άλλα συστατικά) οι οποίες συνδυάζονται με τα τροποποιημένα κύτταρα των οποίων αποτελούν αναπόσπαστο μέρος θεωρούνται αρχικά υλικά, ακόμη και αν δεν είναι βιολογικής προέλευσης.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας (π.χ. θρεπτικά μέσα, αυξητικοί παράγοντες) και τα οποία δεν πρόκειται να αποτελέσουν τμήμα της δραστικής ουσίας θεωρούνται πρώτες ύλες.

3.3.2. *Ειδικές απαιτήσεις*

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι ακόλουθες απαιτήσεις:

3.3.2.1. Αρχικά υλικά

α) Πρέπει να παρέχονται συνοπτικές πληροφορίες σχετικά με τη δωρεά, την προμήθεια και τη διεξαγωγή δοκιμών επί ανθρώπινων ιστών και κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά και πραγματοποιούνται σύμφωνα με την οδηγία 2004/23/ΕΚ. Εάν ως αρχικά υλικά χρησιμοποιούνται μη υγιή κύτταρα ή ιστοί (π.χ. καρκινικοί ιστοί), η χρήση αυτή πρέπει να αιτιολογείται.

β) Εάν ομαδοποιούνται πληθυσμοί αλλογενών κυττάρων, πρέπει να περιγράφονται οι στρατηγικές ομαδοποίησης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για την εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας.

γ) Η πιθανή ποικιλομορφία που εισάγεται μέσω των ανθρώπινων ή ζωικών ιστών και κυττάρων εξετάζεται ως μέρος της επικύρωσης της διαδικασίας παρασκευής, του χαρακτηρισμού της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος, της ανάπτυξης των δοκιμών και του προσδιορισμού των προδιαγραφών και της σταθερότητας.

δ) Όσον αφορά προϊόντα με βάση ξενογενή κύτταρα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πηγή προέλευσης των ζώων (π.χ. γεωγραφική προέλευση, ζωοτεχνία, ηλικία), τα ειδικά κριτήρια αποδοχής, τα μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα-πηγές/δότες, τις δοκιμασίες που διεξάγονται στα ζώα για λοιμογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των καθέτως μεταδιδόμενων μικροοργανισμών και ιών, και τα αποδεικτικά στοιχεία καταλληλότητας των εγκαταστάσεων ζώων.

ε) Όσον αφορά τα προϊόντα με βάση κύτταρα που παράγονται από γενετικώς τροποποιημένα ζώα, πρέπει να περιγράφονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των κυττάρων που έχουν σχέση με τη γενετική τροποποίηση. Επίσης πρέπει να παρέχεται διεξοδική περιγραφή της μεθόδου δημιουργίας καθώς και του χαρακτηρισμού του διαγονιδιακού ζώου.

στ) Όσον αφορά τη γενετική τροποποίηση των κυττάρων, εφαρμόζονται οι τεχνικές απαιτήσεις που καθορίζονται στο τμήμα 3.2.

ζ) Πρέπει να περιγράφεται και να αιτιολογείται το πρόγραμμα των δοκιμών κάθε πρόσθετης ουσίας (ικριωμάτων, μητρών, τεχνολογικών προϊόντων, βιοϋλικών, βιομορίων ή άλλων συστατικών) που συνδυάζεται με κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί με γενετική μηχανική των οποίων αποτελεί αναπόσπαστο μέρος.

η) Όσον αφορά τα ικριώματα, τις μήτρες και τα τεχνολογικά προϊόντα που εμπίπτουν στον ορισμό των ιατροτεχνολογικών προϊόντων ή των ενεργών εμφυτεύσιμων ιατρικών βοηθημάτων, πρέπει να παρέχονται οι πληροφορίες που προβλέπονται στο τμήμα 3.4 για την αξιολόγηση των συνδυασμένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας.

3.3.2.2. Διαδικασία παρασκευής

α) Η διαδικασία παρασκευής πρέπει να επικυρώνεται ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα των παρτίδων και της διαδικασίας, η λειτουργική αρτιότητα των κυττάρων καθ' όλη τη διάρκεια της παρασκευής και της μεταφοράς μέχρι τη στιγμή της εφαρμογής ή της χορήγησης, καθώς και το κατάλληλο επίπεδο διαφοροποίησης.

β) Εάν τα κύτταρα καλλιεργούνται άμεσα εντός ή επί μήτρας, ικριώματος ή τεχνολογικού προϊόντος, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την επικύρωση της διαδικασίας της κυτταρικής καλλιέργειας όσον αφορά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη λειτουργία και την αρτιότητα του συνδυασμού.

3.3.2.3. Χαρακτηρισμός και στρατηγική ελέγχου

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το χαρακτηρισμό του κυτταρικού πληθυσμού ή του μείγματος κυττάρων όσον αφορά την ταυτότητα, την καθαρότητα (π.χ. σχετικά με τυχαίους μικροβιακούς παράγοντες και επιμολυντές κυτταρικής προέλευσης), τη βιωσιμότητα, την ισχύ, την ανάλυση του καρυοτύπου, το ογκογόνο δυναμικό και την καταλληλότητα για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Πρέπει επίσης να καταδεικνύεται η γενετική σταθερότητα των κυττάρων.

β) Πρέπει να παρέχονται ποιοτικές και, όταν είναι δυνατόν, ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τους επιμολυντές που σχετίζονται με το προϊόν και την ακολουθούμενη διαδικασία, καθώς και σχετικά με κάθε υλικό εξαιτίας του οποίου μπορεί να εισαχθούν προϊόντα αποδόμησης κατά την παραγωγή. Ο βαθμός προσδιορισμού των επιμολυντών πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Εάν δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν ορισμένες δοκιμασίες αποδέσμευσης επί της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος, αλλά οι δοκιμασίες αυτές μπορούν να διεξαχθούν μόνον για βασικά ενδιάμεσα προϊόντα και/ή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, πρέπει να παρέχεται η σχετική αιτιολόγηση.

δ) Όταν ως συστατικά του προϊόντος με βάση κύτταρα υπάρχουν βιολογικώς δραστικά μόρια (όπως αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες), πρέπει να χαρακτηρίζονται ο αντίκτυπος και η αλληλεπίδρασή τους με άλλα συστατικά της δραστικής ουσίας.

ε) Όταν στην προβλεπόμενη λειτουργία συμμετέχει μια τρισδιάστατη δομή, το στάδιο διαφοροποίησης, η δομική και λειτουργική οργάνωση των κυττάρων και, κατά περίπτωση, η παραγόμενη εξωκυττάρια μήτρα αποτελούν τμήμα του χαρακτηρισμού αυτών των προϊόντων με βάση κύτταρα. Όποτε χρειάζεται, ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός πρέπει να συμπληρώνεται με μη κλινικές διερευνήσεις.

3.3.2.4. Έκδοχα

Όσον αφορά το ή τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση κύτταρα ή ιστούς (π.χ. στα συστατικά του μέσου μεταφοράς), εφαρμόζονται οι απαιτήσεις για τα νέα έκδοχα, όπως ορίζονται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος, εκτός εάν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων ή των ιστών και των εκδόχων.

3.3.2.5. Μελέτες επί της ανάπτυξης

Η περιγραφή του προγράμματος μελετών επί της ανάπτυξης πρέπει να εξετάζει την επιλογή των υλικών και των διαδικασιών. Ειδικότερα, πρέπει να εξετάζεται η αρτιότητα του κυτταρικού πληθυσμού στο τελικό προϊόν.

3.3.2.6. Υλικά αναφοράς

Πρέπει να τεκμηριώνεται και να χαρακτηρίζεται ένα πρότυπο αναφοράς το οποίο θα είναι σχετικό και ειδικό για τη δραστική ουσία και/ή για το τελικό προϊόν.

3.4. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα**

3.4.1. *Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007*

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των φυσικών χαρακτηριστικών και της απόδοσης του προϊόντος καθώς και περιγραφή των μεθόδων σχεδιασμού του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των αλληλεπιδράσεων και της συμβατότητας των γονιδίων, κυττάρων και/ή ιστών με τα δομικά συστατικά.

3.4.2. *Συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007*

Όσον αφορά το τμήμα του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας που αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς, εφαρμόζονται οι ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και για τα προϊόντα ιστομηχανικής που ορίζονται στο τμήμα 3.3 καθώς επίσης και, σε περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, οι ειδικές απαιτήσεις που ορίζονται στο τμήμα 3.2 για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας.

Το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα μπορεί να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας. Σε περίπτωση που κατά τη στιγμή της παρασκευής ή της εφαρμογής ή της χορήγησης των τελικών προϊόντων, το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα συνδυάζεται με κύτταρα, τα κύτταρα αυτά θεωρούνται αναπόσπαστο μέρος του τελικού προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα (το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος) οι οποίες έχουν σημασία για την αξιολόγηση του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν:

α) πληροφορίες σχετικά με την επιλογή και την προβλεπόμενη λειτουργία του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος καθώς και τεκμηρίωση της συμβατότητας του ιατρικού προϊόντος με τα λοιπά συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος·

β) αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα I της οδηγίας 93/42/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([16]), ή της συμμόρφωσης του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί τμήμα του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα 1 της οδηγίας 90/385/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([17]) ·

γ) εάν χρειάζεται, αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος με τις απαιτήσεις σχετικά με τη ΣΕΒ/τις ΜΣΕ που καθορίζονται στην οδηγία 2003/32/ΕΚ της Επιτροπής ([18])·

δ) τα αποτελέσματα, εάν υπάρχουν, κάθε αξιολόγησης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος ή του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος στην οποία έχει προβεί ένας κοινοποιημένος οργανισμός, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ.

Ο κοινοποιημένος οργανισμός ο οποίος διενήργησε την αξιολόγηση που αναφέρεται στο στοιχείο δ) του παρόντος τμήματος πρέπει να παρέχει, έπειτα από αίτημα της οικείας για την αξιολόγηση της αίτησης αρχής, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ. Στις εν λόγω πληροφορίες μπορεί να περιλαμβάνονται πληροφορίες και έγγραφα που περιέχονται στις σχετικές αιτήσεις αξιολόγησης της συμμόρφωσης, εφόσον αυτό απαιτείται για την αξιολόγηση του συνδυασμένου προϊόντος προηγμένης θεραπείας ως συνόλου.

4. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 4

4.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

Οι απαιτήσεις του μέρους I, ενότητα 4 του παρόντος παραρτήματος σχετικά με τις φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί μην είναι πάντοτε οι κατάλληλες εξαιτίας των μοναδικών και ποικίλων δομικών και βιολογικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας. Οι τεχνικές απαιτήσεις που περιγράφονται στα τμήματα 4.1, 4.2 και 4.3 κατωτέρω εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους I του παρόντος παραρτήματος στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Όταν χρειάζεται, και λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζονται πρόσθετες απαιτήσεις.

Η λογική για τη μη κλινική ανάπτυξη και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των σχετικών ειδών και μοντέλων (in vitro και in vivo) πρέπει να εξετάζονται και να αιτιολογούνται στη μη κλινική επισκόπηση. Το ή τα επιλεγέντα ζωικά μοντέλα μπορεί να περιλαμβάνουν ανοσοκατεσταλμένα ζώα, ζώα στα οποία έχει ανασταλεί η έκφραση ενός γονιδίου (ζώα knockout), ανθρωποποιημένα ή διαγονιδιακά ζώα. Πρέπει επίσης να εξετάζεται η χρήση ομόλογων μοντέλων (π.χ. κύτταρα ποντικού που αναλύονται σε ποντικούς) ή μοντέλων προσομοίωσης νοσημάτων, ιδίως όσον αφορά τις μελέτες ανοσογονικότητας και ανοσοτοξικότητας.

Εκτός από τις απαιτήσεις του μέρους I, πρέπει να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια, την καταλληλότητα και τη βιοσυμβατότητα όλων των δομικών συστατικών (όπως μήτρες, ικριώματα και τεχνολογικά προϊόντα) καθώς και κάθε πρόσθετης ουσίας (όπως κυτταρικά προϊόντα, βιομόρια, βιοϋλικά και χημικές ουσίες) που υπάρχουν στο τελικό προϊόν και θα λαμβάνονται υπόψη οι φυσικές, μηχανικές, χημικές και βιολογικές τους ιδιότητες.

4.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

Για να προσδιοριστεί η έκταση και το είδος των μη κλινικών μελετών που απαιτούνται για τον προσδιορισμό του κατάλληλου επιπέδου των μη κλινικών δεδομένων ασφάλειας, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο σχεδιασμός και το είδος του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.

4.2.1. *Φαρμακολογία*

α) Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες in vitro και in vivo για τις δράσεις που έχουν σχέση με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση (ήτοι μελέτες απόδειξης της ορθότητας των εικαζόμενων φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών) με τη χρήση μοντέλων και σχετικών ειδών ζώων, προκειμένου να καταδεικνύεται ότι η αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος επιτυγχάνει τον επιδιωκόμενο στόχο (όργανο-στόχος ή κύτταρα-στόχοι) και επιτελεί την προβλεπόμενη λειτουργία της (επίπεδο έκφρασης και λειτουργική δραστηριότητα). Στις κλινικές μελέτες πρέπει επίσης να αναφέρονται η διάρκεια λειτουργίας της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος και το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα.

β) Επιλεκτικότητα ως προς το στόχο: όταν το φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρόκειται να έχει επιλεκτική λειτουργικότητα ή περιορισμένη με βάση το στόχο λειτουργικότητα, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες για την επιβεβαίωση της ειδικότητας καθώς της διάρκειας της λειτουργικότητας και της δραστηριότητάς του στα κύτταρα και ιστούς-στόχους.

([16]) ΕΕ L 169 της 12.7.1993, σ. 1.
([17]) ΕΕ L 189 της 20.7.1990, σ. 17.
([18]) ΕΕ L 105 της 26.4.2003, σ. 18.

4.2.2. *Φαρμακοκινητική*

α) Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει να περιλαμβάνουν διερεύνηση της παραμονής, της κάθαρσης και της κινητοποίησης. Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει επίσης να εξετάζουν τον κίνδυνο μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

β) Μαζί με αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων, πρέπει να υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση λοιμογόνων στοιχείων από τον οργανισμό και τον κίνδυνο μετάδοσης σε τρίτους, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση με βάση το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

4.2.3. *Τοξικολογία*

α) Πρέπει να αξιολογείται η τοξικότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας. Επιπλέον, και ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμές της δραστικής ουσίας και των εκδόχων, και να αξιολογείται η in vivo δράση των προϊόντων που σχετίζονται με την εκφραζόμενη αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος και τα οποία δεν έχουν σχέση με τη φυσιολογική λειτουργία του προϊόντος.

β) Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης μπορούν να συνδυάζονται με φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας και μελέτες φαρμακοκινητικής, π.χ. για τη διερεύνηση της παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος.

γ) Όταν προβλέπεται η χορήγηση πολλαπλών δόσεων στον άνθρωπο, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Ο τρόπος και το σχήμα χορήγησης πρέπει να αντανακλούν πιστά τη σχεδιασθείσα κλινική δοσολογία. Όταν η χορήγηση εφάπαξ δόσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη λειτουργικότητα στον άνθρωπο της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Η διάρκεια των μελετών αυτών μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνήθων μελετών τοξικότητας, ανάλογα με τη διάρκεια παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας και τους προβλεπόμενους δυνητικούς κινδύνους. Η διάρκεια των μελετών πρέπει επίσης να αιτιολογείται.

δ) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες γονιδιοτοξικότητας. Ωστόσο, συνήθεις μελέτες γονιδιοτοξικότητας διεξάγονται μόνον όταν οι μελέτες αυτές είναι απαραίτητες για τη δοκιμασία συγκεκριμένης επιμόλυνσης ή συγκεκριμένου συστατικού του συστήματος αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας.

ε) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες καρκινογένεσης. Δεν απαιτείται η διεξαγωγή των συνήθων μελετών διά βίου καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Ωστόσο, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να αξιολογείται το ογκογόνο δυναμικό σε σχετικά μοντέλα in vivo/in vitro.

στ) Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στην ανάπτυξη: Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες σχετικά με τα αποτελέσματα επί της γονιμότητας και της γενικής αναπαραγωγικής λειτουργίας. Εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος, πρέπει να υποβάλλονται και μελέτες εμβρυϊκής και περιγεννητικής τοξικότητας καθώς και μελέτες μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

ζ) *Πρόσθετες μελέτες τοξικότητας*

— Μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου: για κάθε φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρέπει να υποβάλλονται μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου, εκτός εάν η μη διεξαγωγή τους μπορεί να δικαιολογηθεί επιστημονικά, π.χ. επειδή οι αλληλουχίες νουκλεϊνικού οξέος δεν εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας τα οποία δεν αναμένεται να διαθέτουν ικανότητα ενσωμάτωσης, πρέπει να διεξάγονται μελέτες ενσωμάτωσης εάν από τα δεδομένα σχετικά με την κατανομή στον οργανισμό προκύπτει ότι υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

— Ανοσογονικότητα και ανοσοτοξικότητα: πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

4.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής**

4.3.1. *Φαρμακολογία*

α) Οι πρωτεύουσες φαρμακολογικές μελέτες πρέπει να μπορούν να αποδεικνύουν την ορθότητα της αρχής. Πρέπει επίσης να μελετώνται οι αλληλεπιδράσεις των προϊόντων με βάση κύτταρα με τους περιβάλλοντες ιστούς.

β) Πρέπει να προσδιορίζεται η ποσότητα του προϊόντος που απαιτείται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος/η αποτελεσματική δόση και, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να προσδιορίζεται και η συχνότητα χορήγησης των δόσεων.

γ) Για την αξιολόγηση των δυνητικών φυσιολογικών αποτελεσμάτων τα οποία δεν έχουν σχέση με το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα του θεραπευτικού φαρμακευτικού προϊόντος σωματικών κυττάρων, του προϊόντος ιστομηχανικής ή πρόσθετων ουσιών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη δευτερεύουσες φαρμακολογικές μελέτες, επειδή μπορεί να εκκρίνονται βιολογικώς δραστικά μόρια, εκτός από τις πρωτεΐνες που αποτελούν το αντικείμενο ενδιαφέροντος, ή επειδή οι εν λόγω πρωτεΐνες μπορεί να στοχεύουν μη επιθυμητά σημεία.

4.3.2. *Φαρμακοκινητική*

α) Δεν απαιτείται η διεξαγωγή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής για τη διερεύνηση της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της αποβολής. Ωστόσο, πρέπει να διερευνώνται παράμετροι όπως η βιωσιμότητα, η μακροβιότητα, η κατανομή, η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση και η μετανάστευση, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

β) Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής τα οποία παράγουν βιομόρια με συστημική δράση, πρέπει να μελετώνται η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός έκφρασης των μορίων αυτών.

4.3.3. *Τοξικολογία*

α) Πρέπει να γίνεται εκτίμηση της τοξικότητας του τελικού προϊόντος και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμασίες της ή των δραστικών ουσιών, των εκδόχων, των πρόσθετων ουσιών και κάθε επιμολυντή που έχει σχέση με τη διαδικασία.

β) Η διάρκεια των παρατηρήσεων μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνήθων μελετών τοξικότητας και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προβλεπόμενη διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος, μαζί με τα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά του χαρακτηριστικά. Η διάρκεια των παρατηρήσεων πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Με εξαίρεση ό,τι αφορά το ογκογόνο δυναμικό του προϊόντος, δεν απαιτούνται συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης και γονιδιοτοξικότητας.

δ) Πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

ε) Σε περίπτωση προϊόντων με βάση κύτταρα που περιέχουν ζωικά κύτταρα, πρέπει να εξετάζονται τα σχετικά ειδικά προβλήματα ασφάλειας, όπως η μετάδοση ξενογενών παθογόνων στον άνθρωπο.

5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 5

5.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

5.1.1. Οι ειδικές απαιτήσεις που παρατίθενται στο παρόν τμήμα του μέρους IV είναι συμπληρωματικές εκείνων που παρατίθενται στην ενότητα 5 του μέρους I του παρόντος παραρτήματος.

5.1.2. Όταν η κλινική εφαρμογή των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας προϋποθέτει την πραγματοποίηση ειδικής συνοδού θεραπείας και χειρουργικών επεμβάσεων, πρέπει να διερευνάται και να περιγράφεται η θεραπευτική διαδικασία ως σύνολο, πρέπει δε να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την τυποποίηση και τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών αυτών κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Όταν κατά τις χειρουργικές διαδικασίες για την εφαρμογή, την εμφύτευση ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας χρησιμοποιούνται ιατροτεχνολογικά προϊόντα που μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα εν λόγω ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

Πρέπει να καθορίζεται η ειδική εμπειρογνωμοσύνη που απαιτείται για την εκτέλεση της εφαρμογής, της εμφύτευσης, της χορήγησης ή των δραστηριοτήτων παρακολούθησης. Όταν χρειάζεται, πρέπει να υποβάλλονται το πρόγραμμα κατάρτισης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας στις διαδικασίες χρήσης, εφαρμογής, εμφύτευσης ή χορήγησης των προϊόντων αυτών.

5.1.3. Δεδομένου ότι, λόγω της φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, κατά την κλινική ανάπτυξη των προϊόντων η διαδικασία παρασκευής τους μπορεί να τροποποιείται, μπορεί να απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την απόδειξη της συγκρισιμότητας.

5.1.4. Κατά την κλινική ανάπτυξη πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι που προκύπτουν από δυνητικούς λοιμογόνους παράγοντες ή τη χρήση υλικών ζωικής προέλευσης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για τη μείωση αυτών των κινδύνων.

5.1.5. Η επιλογή της δόσης και το σχήμα χρήσης πρέπει να καθορίζονται σε μελέτες προσδιορισμού της δόσης.

5.1.6. Η αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων ενδείξεων πρέπει να υποστηρίζεται με σχετικά αποτελέσματα κλινικών μελετών στις οποίες θα έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικώς σημαντικά τελικά σημεία για την προβλεπόμενη χρήση. Για ορισμένες κλινικές συνθήκες μπορεί να απαιτείται και η απόδειξη της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υποβάλλεται και η στρατηγική για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας.

5.1.7. Στο σχέδιο διαχείρισης των κινδύνων πρέπει να περιλαμβάνεται στρατηγική για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

5.1.8. Όσον αφορά τα συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας πρέπει να σχεδιάζονται και να διενεργούνται για το συνδυασμένο προϊόν ως σύνολο.

5.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

5.2.1. *Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο*

Οι μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο θα περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πτυχές:

α) μελέτες απέκκρισης για τη μελέτη της αποβολής των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας·

β) μελέτες κατανομής στον οργανισμό·

γ) μελέτες φαρμακοκινητικής του φαρμακευτικού προϊόντος και των λειτουργικών ομάδων που είναι υπεύθυνες για τη γονιδιακή έκφραση (π.χ. εκφραζόμενες πρωτεΐνες ή γονιδιακές υπογραφές).

5.2.2. *Μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο*

Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο πρέπει να εξετάζουν την έκφραση και τη λειτουργία της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.

5.2.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:

α) την εμφάνιση ικανού προς πολλαπλασιασμό φορέα·

β) την εμφάνιση νέων στελεχών·

γ) την ανακατάταξη υφιστάμενων γονιδιωματικών αλληλουχιών·

δ) τη νεοπλασματική εξεργασία που οφείλεται στο μεταλλαξιογόνο δυναμικό του ενσωματωθέντος γενετικού υλικού.

5.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων**

5.3.1. *Θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων, ο τρόπος δράσης των οποίων βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων*

Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων των οποίων ο τρόπος δράσης βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων, πρέπει να εξετάζονται, εάν είναι εφικτό, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά (και ειδικότερα η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός της έκφρασης) αυτών των μορίων.

5.3.2. *Κατανομή στον οργανισμό, παραμονή και μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων*

Η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.

5.3.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:

α) την κατανομή και την εμφύτευση μετά τη χορήγηση·

β) την έκτοπη εμφύτευση·

γ) τον ογκογόνο μετασχηματισμό και την πιστότητα της κυτταρικής/ιστικής σειράς.

5.4. **Ειδικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής**

5.4.1 *Μελέτες φαρμακοκινητικής*

Όταν οι συμβατικές μελέτες φαρμακοκινητικής δεν είναι κατάλληλες για τα προϊόντα ιστομηχανικής, η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η αποδόμηση των συστατικών του προϊόντος ιστομηχανικής πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.

5.4.2. *Μελέτες φαρμακοδυναμικής*

Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής πρέπει να σχεδιάζονται και να προσαρμόζονται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των προϊόντων ιστομηχανικής. Πρέπει να αποδεικνύεται η ορθότητα της αρχής και να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την κινητική του προϊόντος, προκειμένου να επιτευχθεί η προβλεπόμενη αναγέννηση, επιδιόρθωση ή αντικατάσταση. Πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη κατάλληλοι φαρμακοδυναμικοί δείκτες που έχουν σχέση με την προβλεπόμενη λειτουργία ή λειτουργίες και τη δομή του προϊόντος.

5.4.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Εφαρμόζονται τα προβλεπόμενα στο τμήμα 5.3.3.

Παραρτημα III

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΠΡΟΣΩΠΟ

1. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να είναι κάτοχος πανεπιστημιακού τίτλου σε έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και φαρμακευτική τεχνολογία, βιολογία.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει αποκτήσει πρακτική πείρα πλήρους απασχόλησης επί τουλάχιστον δύο έτη, σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις που είναι εγκεκριμένοι παρασκευαστές, αποκτώντας επαρκείς γνώσεις όσον αφορά την παρασκευή, τις δοκιμές, τις αλυσίδες εφοδιασμού, την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τα συστήματα ποιότητας των φαρμάκων, καθώς και τις κανονιστικές διαδικασίες και το περιεχόμενο του φακέλου για τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να κατέχει δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλον τίτλο που να πιστοποιεί την ολοκλήρωση πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσης ή κύκλου εκπαίδευσης ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το οικείο κράτος μέλος, τετραετούς τουλάχιστον θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε έναν από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και φαρμακευτική τεχνολογία, βιολογία.

   Παρά ταύτα η ελάχιστη διάρκεια του πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσης δύναται να είναι τριάμισι έτη όταν ο κύκλος εκπαίδευσης ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης, ελάχιστης διαρκείας ενός έτους, η οποία περιλαμβάνει πρακτική άσκηση τουλάχιστον έξι μηνών σε φαρμακείο ανοικτό στο κοινό και επικυρώνεται από εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

   Όταν σε κράτος μέλος συνυπάρχουν δύο πανεπιστημιακοί ή δύο αναγνωρισμένοι ως ισότιμοι από το κράτος αυτό κύκλοι εκπαίδευσης, από τους οποίους ο ένας καλύπτει τέσσερα έτη και ο άλλος τρία έτη, θεωρείται ότι το δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος που πιστοποιεί τον πανεπιστημιακό ή τον αναγνωρισμένο ως ισότιμο κύκλο εκπαίδευσης διάρκειας τριών ετών εκπληρώνει την προϋπόθεση διάρκειας που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο υπό τον όρο ότι τα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι που πιστοποιούν την ολοκλήρωση και των δύο κύκλων εκπαίδευσης αναγνωρίζονται ως ισότιμοι από το εν λογω κράτος μέλος.

   Ο κύκλος εκπαίδευσης περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία τουλάχιστον στα κατωτέρω βασικά μαθήματα:

   α) φυσική πειραματική,

   β) γενική και ανόργανη χημεία,

   γ) οργανική χημεία,

   δ) αναλυτική χημεία,

   ε) φαρμακευτική χημεία, συμπεριλαμβανομένης και της ανάλυσης των φαρμάκων,

   στ) γενική και εφαρμοσμένη (ιατρική) βιοχημεία,

   ζ) φυσιολογία,

   η) μικροβιολογία,

   θ) φαρμακολογία,

   ι) φαρμακευτική τεχνολογία,

   ια) τοξικολογία,

   ιβ) φαρμακογνωσία (μελέτη της σύνθεσης και των αποτελεσμάτων των δραστικών φυσικών ουσιών φυτικής ή ζωικής προέλευσης).

   Η διδασκαλία των μαθημάτων αυτών πρέπει να παρέχεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλαμβάνει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στο άρθρο 153.

   Εάν ορισμένα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι που απαριθμούνται στην παρούσα παράγραφο δεν τηρούν τα ανωτέρω καθορισμένα κριτήρια, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους διασφαλίζει ότι ο ενδιαφερόμενος αποδεικνύει ότι κατέχει επαρκείς γνώσεις όσον αφορά τα εν λόγω μαθήματα.

4. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει αποκτήσει διετή τουλάχιστον πρακτική εμπειρία σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις ή μη κερδοσκοπικές οντότητες, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής φαρμάκων, σε δραστηριότητες στον τομέα της ποιοτικής ανάλυσης φαρμάκων, της ποσοτικής ανάλυσης δραστικών ουσιών, και των δοκιμών και των ελέγχων που χρειάζονται για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

5. Πρόσωπο που ασκεί σε κράτος μέλος, κατά τη στιγμή της έναρξης εφαρμογής της δεύτερης οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([1]), τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 152, χωρίς να ανταποκρίνεται στις διατάξεις του παρόντος παραρτήματος, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να συνεχίσει να ασκεί στην Ένωση τις εν λόγω δραστηριότητες.

6. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου που πιστοποιεί την ολοκλήρωση πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσης ή κύκλου εκπαίδευσης ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το οικείο κράτος μέλος, σε επιστημονικό κλάδο που του παρέχει το δικαίωμα να ασκεί τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48, σύμφωνα με τη νομοθεσία του κράτους μέλους αυτού, δύναται, αν άρχισε την εκπαίδευσή του πριν από την 21η Μαΐου 1975, να θεωρηθεί ότι έχει τα προσόντα για να αναλάβει στο κράτος μέλος αυτό τα καθήκοντα του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 152, υπό την προϋπόθεση ότι έχει ήδη ασκήσει πριν από την 21η Μαΐου 1985 και μετά τη δημοσιοποίηση της παρούσας οδηγίας, τουλάχιστον επί δύο έτη σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις ή μη κερδοσκοπικούς φορείς, στις/στους οποίες/οποίους έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής, τις ακόλουθες δραστηριότητες: εποπτεία της παραγωγής ή ποιοτική και ποσοτική ανάλυση δραστικών ουσιών, και τις αναγκαίες δοκιμές και ελέγχους υπό την άμεση εποπτεία του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 152 με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

([1]) Δεύτερη οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 13). Η οδηγία δεν ισχύει πλέον.

Παραρτημα IV

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ

Η εξωτερική συσκευασία ή, εφόσον δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, η στοιχειώδης συσκευασία κάθε φαρμάκου πρέπει να φέρει τις ακόλουθες ενδείξεις:

α) την ονομασία του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου σε γραφή Braille, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή και, ενδεχομένως, αν το φάρμακο προορίζεται για βρέφη, παιδιά ή ενήλικες. Εάν το φάρμακο περιέχει μέχρι τρεις δραστικές ουσίες, πρέπει να αναγράφεται η διεθνής κοινόχρηστη ονομασία***, εκτός εάν αποτελεί ήδη μέρος της ονομασίας του φαρμάκου,*** ~~ή,~~ ελλείψει αυτής, η κοινή ονομασία· **[Τροπολογία 332]**

β) την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες ανά μονάδα λήψης ή, ανάλογα με τη μορφή χορήγησης, για καθορισμένο όγκο ή βάρος, με χρήση των κοινών ονομασιών·

γ) τη φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή σε μονάδες λήψης·

δ) κατάλογο των εκδόχων με γνωστή δράση ή αποτέλεσμα, τα οποία περιλαμβάνονται στις λεπτομερείς ενδείξεις που δημοσιεύονται δυνάμει του άρθρου 68·

ε) τον τρόπο και, αν απαιτείται, την οδό χορήγησης. Πρέπει να προβλέπεται χώρος που να επιτρέπει την αναγραφή της συνταγογραφημένης δόσης·

στ) ειδική προειδοποίηση σύμφωνα με την οποία το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά·

ζ) ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο·

***ζα) για τα αντιμικροβιακά, προειδοποίηση ότι η ακατάλληλη χρήση και η επισφαλής απόρριψη του φαρμάκου επιτείνει την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής*· [Τροπολογία 333]**

η) την ημερομηνία λήξης με τρόπο σαφή (μήνας/έτος)·

θ) τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου, αν υπάρχουν·

ι) ειδικές προφυλάξεις ως προς την απόρριψη των μη χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων ή των αποβλήτων που προκύπτουν από φάρμακα~~, εφόσον απαιτείται,~~ καθώς και μνεία των καταλλήλων υπαρχόντων συστημάτων συλλογής· **[Τροπολογία 334]**

ια) το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, εφόσον συντρέχει περίπτωση, το όνομα του αντιπροσώπου του κατόχου, ο οποίος ορίζεται από τον κάτοχο·

ιβ) τον αριθμό της άδειας κυκλοφορίας για τη θέση του φαρμάκου σε κυκλοφορία στην αγορά·

ιγ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·

ιδ) όταν πρόκειται για φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή, τις οδηγίες χρήσης·

ιε) για φάρμακα εκτός από τα ραδιοφάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 67 παράγραφος 1, τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που επιτρέπουν στους διανομείς χονδρικής και σε εγκεκριμένα ή εξουσιοδοτημένα πρόσωπα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό:

i) να επαληθεύουν τη γνησιότητα του φαρμάκου και

ii) να εξακριβώνουν την ταυτότητα μεμονωμένων συσκευασιών,

— καθώς και μηχανισμό που επιτρέπει να εξακριβώνεται κατά πόσο έχει παραποιηθεί η εξωτερική συσκευασία.

Παραρτημα V

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνει, με την κατωτέρω σειρά, τα ακόλουθα στοιχεία:

1) Ονομασία του φαρμάκου, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή.

2) Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και σε έκδοχο, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμάκου. Χρησιμοποιούνται οι συνήθεις κοινές ονομασίες ή οι χημικές περιγραφές.

3) Φαρμακοτεχνική μορφή.

4) Κλινικές πληροφορίες:

   α) θεραπευτικές ενδείξεις,

   β) δοσολογία και τρόπος χορήγησης για τους ενήλικες, καθώς και για τα παιδιά, όπου χρειάζεται,

   γ) αντενδείξεις,

   δ) ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και, για τα ανοσολογικά φάρμακα, ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνουν τα άτομα που χειρίζονται το ανοσολογικό φάρμακο και το χορηγούν σε ασθενείς και προφυλάξεις που πρέπει ενδεχομένως να ληφθούν από τον ασθενή,

   ε) αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες αλληλεπιδράσεις,

   στ) χρήση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού,

   ζ) επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων,

   η) ανεπιθύμητες ενέργειες,

   θ) υπέρβαση της δοσολογίας (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντίδοτα).

5) Φαρμακολογικές ιδιότητες:

   α) φαρμακοδυναμικές ιδιότητες,

   β) φαρμακοκινητικές ιδιότητες,

   γ) μη κλινικά δεδομένα ασφάλειας.

6) Φαρμακευτικές πληροφορίες:

   α) κατάλογος εκδόχων,

   β) σημαντικές ασυμβατότητες,

   γ) διάρκεια ζωής, αν απαιτείται μετά την ανασύσταση του φαρμάκου ή όταν η στοιχειώδης συσκευασία ανοίγεται για πρώτη φορά,

   δ) ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου,

   ε) φύση και περιεχόμενο του δοχείου,

   στ) ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη ~~χρησιμοποιηθέντος~~ φαρμάκου ή των αποβλήτων του φαρμάκου αυτού, ~~εφόσον συντρέχει λόγος~~ ***καθώς και κάθε καθορισμένο σύστημα συλλογής που εφαρμόζεται***. Στην περίπτωση αντιμικροβιακών φαρμάκων, εκτός από τις προφυλάξεις, προειδοποίηση ότι η ακατάλληλη απόρριψη του φαρμάκου επιτείνει την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. **[Τροπολογία 335]**

7) Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας.

8) Αριθμός/-οί της άδειας κυκλοφορίας.

9) Ημερομηνία της πρώτης άδειας ή της ανανέωσης της άδειας.

10) Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου.

11) Για τα ραδιοφάρμακα, λεπτομερή και πλήρη στοιχεία της εσωτερικής δοσιμετρίας της ακτινοβολίας.

12) Για τα ραδιοφάρμακα, συμπληρωματικές λεπτομερείς οδηγίες για την επί τόπου παρασκευή και τον έλεγχο ποιότητας του παρασκευάσματος αυτού και, κατά περίπτωση, για τη μέγιστη περίοδο αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της οποίας κάθε ενδιάμεσο παρασκεύασμα, όπως ένα έκλουσμα, ή το έτοιμο προς χρήση ραδιοφάρμακο πληροί τις προδιαγραφές του.

Για τις άδειες κυκλοφορίας βάσει των άρθρων 9 και 12 και μεταγενέστερων τροποποιήσεων, τα τμήματα της περίληψης των χαρακτηριστικών του φαρμάκου αναφοράς που αναφέρονται στις ενδείξεις ή στις φαρμακοτεχνικές μορφές τα οποία εξακολουθούν να καλύπτονται από τη νομοθεσία περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας όταν το γενόσημο φάρμακο ή βιοομοειδές φάρμακο τίθεται σε κυκλοφορία στην αγορά δεν χρειάζεται να περιλαμβάνονται.

Παραρτημα VI

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Το φύλλο οδηγιών χρήσης περιλαμβάνει, με την κατωτέρω σειρά, τα ακόλουθα στοιχεία:

1) Για τον προσδιορισμό του φαρμάκου:

α) την ονομασία του φαρμάκου ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή και, ενδεχομένως, αν προορίζεται για βρέφη, παιδιά ή ενήλικες. Η κοινή ονομασία αναγράφεται εάν το φάρμακο περιέχει μία μόνο δραστική ουσία και η ονομασία του είναι επινοημένη,

β) τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία ή τον τύπο δραστηριότητας, σε διατύπωση εύκολα κατανοητή για τον ασθενή·

2) τις θεραπευτικές ενδείξεις·

***2α) μια ενότητα βασικών πληροφοριών στο οποίο αποτυπώνονται τα αποτελέσματα των διαβουλεύσεων με οργανώσεις ασθενών ώστε να διασφαλίζεται ότι το φυλλάδιο με τις οδηγίες χρήσης είναι ευανάγνωστο, σαφές και εύχρηστο·* [Τροπολογία 336]**

3) απαρίθμηση των πληροφοριών που είναι αναγκαίες πριν από τη λήψη του φαρμάκου:

α) αντενδείξεις,

β) κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση,

γ) αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες περιπτώσεις αλληλεπίδρασης (π.χ. οινόπνευμα, καπνός, τρόφιμα) που μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του φαρμάκου,

δ) ειδικές προειδοποιήσεις·

4) τις αναγκαίες και συνήθεις οδηγίες για τη σωστή χρήση, και ιδίως:

α) τη δοσολογία,

β) τον τρόπο και, αν απαιτείται, την οδό χορήγησης, ***και κατά περίπτωση, ολοκληρωμένη και ακριβή περιγραφή της συσκευής μέτρησης ή χορήγησης, καθώς και όλα τα σχετικά επιμέρους στάδια προετοιμασίας και χορήγησης ενός φαρμάκου·*** **[Τροπολογία 337]**

γ) τη συχνότητα χορήγησης, καθορίζοντας, αν είναι αναγκαίο, και τη χρονική στιγμή στην οποία μπορεί ή πρέπει να χορηγείται το φάρμακο·

— και, κατά περίπτωση, ανάλογα με τη φύση του φαρμακευτικού προϊόντος:

δ) τη διάρκεια της θεραπείας, όταν θα πρέπει να είναι περιορισμένη,

ε) τις αναγκαίες ενέργειες σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας (π.χ. συμπτώματα, αγωγή επείγουσας ανάγκης),

στ) τις αναγκαίες ενέργειες σε περίπτωση που παραλειφθεί η χορήγηση μίας ή περισσότερων δόσεων,

ζ) ένδειξη, εφόσον είναι αναγκαίο, του κινδύνου να προκληθεί στερητικό σύνδρομο,

η) ειδική σύσταση να συμβουλεύεται ο χρήστης ιατρό ή φαρμακοποιό, εάν χρειάζεται, για οποιαδήποτε διευκρίνιση της χρήσης του φαρμάκου·

5) περιγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να εκδηλωθούν κατά την κανονική χρήση του φαρμάκου και, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, των ενεργειών που πρέπει να πραγματοποιηθούν σε αυτή την περίπτωση·

6) αναφορά στα ακόλουθα:

α) την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία, με προειδοποίηση για τη χρήση του φαρμάκου μετά την ημερομηνία αυτή,

β) εφόσον απαιτείται, τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου,

γ) κατά περίπτωση, προειδοποίηση για ορισμένα ορατά σημεία αλλοίωσης,

δ) την πλήρη ποιοτική σύνθεση (σε δραστικές ουσίες και έκδοχα) και την ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, με χρήση των κοινών ονομασιών, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,

ε) τη φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή μονάδες λήψης, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,

στ) πληροφορίες σχετικά με το πού είναι διαθέσιμο το φύλλο οδηγιών σε μορφότυπους προσβάσιμους από άτομα με αναπηρία,

ζ) το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση, το όνομα των αντιπροσώπων του που έχουν οριστεί στα κράτη μέλη,

η) το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή·

7) την ημερομηνία της τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης·

8) για τα αντιμικροβιακά, προειδοποίηση ότι η ακατάλληλη χρήση και απόρριψη του φαρμάκου επιτείνει την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής.

Στην απαρίθμηση που αναφέρεται στο σημείο 3 πρέπει:

α) να λαμβάνεται υπόψη η ιδιαίτερη κατάσταση ορισμένων κατηγοριών χρηστών (παιδιά, εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες, ηλικιωμένοι, άτομα με ειδικές παθήσεις και άτομα με αναπηρία),

β) να γίνεται μνεία, εφόσον απαιτείται, των πιθανών συνεπειών της θεραπείας ως προς την ικανότητα του ατόμου να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα,

γ) να περιλαμβάνεται κατάλογος των εκδόχων των οποίων η γνώση είναι αναγκαία για την αποτελεσματική και ασφαλή χρήση του φαρμάκου και τα οποία περιλαμβάνονται στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77.

Το φύλλο οδηγιών χρήσης μπορεί επίσης να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τη σημασία της συμμόρφωσης με τη θεραπεία και την υποστήριξη που διατίθεται στο οικείο κράτος μέλος όσον αφορά τη συμμόρφωση αυτή. **[Τροπολογία 338]**

Παραρτημα VII

ΤΟΜΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 28

Φάρμακα που περιέχουν φάγους, σε περιπτώσεις όπου το φάρμακο έχει μεταβλητή σύνθεση ανάλογα με το συγκεκριμένο κλινικό πλαίσιο.

Παραρτημα VIII

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 2 παράγραφος 1		Άρθρο 1 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 2 παράγραφος 2		Άρθρο 1 παράγραφος 4
Άρθρο 2 παράγραφος 3		Άρθρο 1 παράγραφος 3 και άρθρο 142 παράγραφος 1 δεύτερη περίοδος
Άρθρο 3 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 1 παράγραφος 5 στοιχεία α), β) και γ)
Άρθρο 3 παράγραφος 7		Άρθρο 2 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 4 παράγραφος 4		Άρθρο 1 παράγραφος 10 στοιχείο α)
Άρθρο 110		Άρθρο 1 παράγραφος 7
Άρθρο 4 παράγραφος 3		Άρθρο 1 παράγραφος 9
Άρθρο 4 παράγραφος 5		Άρθρο 1 παράγραφος 8
Άρθρο 5 παράγραφος 1		Άρθρο 3 παράγραφος 1
Άρθρο 5 παράγραφος 2		Άρθρο 3 παράγραφος 2
Άρθρο 5 παράγραφος 3		Άρθρο 3 παράγραφος 3
Άρθρο 5 παράγραφος 4		Άρθρο 3 παράγραφος 4
Άρθρο 6 παράγραφος 1		Άρθρο 5
Άρθρο 6 παράγραφος 2		Άρθρο 16 παράγραφος 1
Άρθρο 7		Άρθρο 16 παράγραφος 2
Άρθρο 6 παράγραφος 1		Άρθρο 5 παράγραφος 1
Άρθρο 8 παράγραφος 3		Άρθρο 6 παράγραφος 2 και παράρτημα I
Άρθρο 8 παράγραφος 3 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 6 παράγραφοι 3 και 4
	Άρθρα 7 και 8	Άρθρο 6 παράγραφος 5
	Άρθρο 9	Άρθρο 6 παράγραφος 6
Άρθρο 12		Άρθρο 7
Άρθρο 10 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 9 παράγραφος 1
Άρθρο 10 παράγραφος 2 στοιχείο β) τρίτη περίοδος		Άρθρο 9 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 10 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 9 παράγραφος 3
Άρθρο 10 παράγραφος 2 στοιχείο β) δεύτερη περίοδος		Άρθρο 9 παράγραφος 4
Άρθρο 10 παράγραφος 3		Άρθρο 10
Άρθρο 10 παράγραφος 4		Άρθρο 11
Άρθρο 10α		Άρθρο 13
Άρθρο 10γ		Άρθρο 14
Άρθρο 17 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 30
Άρθρο 17 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 33 παράγραφοι 1 και 2 και άρθρο 35
Άρθρο 17 παράγραφος 2		Άρθρο 33 παράγραφος 3
Άρθρο 18		Άρθρο 33 παράγραφος 4

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 19 παράγραφος 1		Άρθρο 29 παράγραφος 1 στοιχεία α), β) και γ)
	Άρθρο 23 παράγραφος 1	Άρθρο 48 παράγραφοι 1 και 2
	Άρθρο 23 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)	Άρθρο 48 παράγραφος 3
	Άρθρο 23 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 48 παράγραφος 4
	Άρθρο 23 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 48 παράγραφος 5
	Άρθρο 24	Άρθρο 48 παράγραφος 6
	Άρθρο 28 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 49 παράγραφος 1
	Άρθρο 28 παράγραφος 2	Άρθρο 49 παράγραφος 2
	Άρθρο 28 παράγραφος 3 πρώτη περίοδος	Άρθρο 49 παράγραφος 3
	Άρθρο 29 τρίτο εδάφιο	Άρθρο 49 παράγραφος 4
Άρθρο 20 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 8
Άρθρο 21		Άρθρο 43
Άρθρο 21α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 44 παράγραφος 1 στοιχεία α) έως στ)
Άρθρο 21α δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 44 παράγραφος 2
Άρθρο 22		Άρθρο 45 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 26 παράγραφος 1		Άρθρο 47 παράγραφος 1 στοιχεία α), β) και γ)
Άρθρο 26 παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 47 παράγραφοι 2 και 3
Άρθρο 6 παράγραφος 1α		Άρθρο 56 παράγραφος 1
Άρθρο 23α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 56 παράγραφος 2
Άρθρο 8 παράγραφος 2		Άρθρο 56 παράγραφος 6
Άρθρο 23α τρίτο εδάφιο		Άρθρο 56 παράγραφος 9
Άρθρο 25		Άρθρο 61
Άρθρο 70		Άρθρο 50
Άρθρο 71 παράγραφος 1		Άρθρο 51 παράγραφος 1 στοιχεία α) έως δ)
Άρθρο 71 παράγραφος 2		Άρθρο 51 παράγραφος 3
Άρθρο 71 παράγραφος 3		Άρθρο 51 παράγραφος 4
Άρθρο 71 παράγραφοι 4 και 5		Άρθρο 51 παράγραφοι 5 και 6
Άρθρο 72		Άρθρο 52
Άρθρο 73		Άρθρο 53
Άρθρο 74		Άρθρο 54
Άρθρο 74α		Άρθρο 55
Άρθρο 11 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος		Άρθρο 62 παράγραφος 1
Άρθρο 11 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 62 παράγραφος 2
Άρθρο 11 τέταρτο εδάφιο		Άρθρο 62 παράγραφος 3
Άρθρο 58		Άρθρο 63 παράγραφος 1
Άρθρο 63 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος		Άρθρο 63 παράγραφος 2

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 58		Άρθρο 63 παράγραφος 4
Άρθρο 59 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος		Άρθρο 64 παράγραφος 1
Άρθρο 59 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 64 παράγραφος 2
Άρθρο 59 παράγραφος 3		Άρθρο 64 παράγραφος 3
Άρθρο 54 δεύτερη περίοδος		Άρθρο 65 παράγραφος 1
Άρθρο 54α		Άρθρο 67
Άρθρο 66		Άρθρο 68 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 67		Άρθρο 68 παράγραφος 4
Άρθρο 56		Άρθρο 70
Άρθρο 56α		Άρθρο 71
Άρθρο 57		Άρθρο 72
Άρθρο 62		Άρθρο 73
Άρθρο 63 παράγραφος 1 πρώτο και δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 74 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 63 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος		Άρθρο 74 παράγραφος 3
Άρθρο 63 παράγραφος 3 δεύτερη περίοδος		Άρθρο 74 παράγραφος 4
Άρθρο 63 παράγραφος 3 πρώτη περίοδος		Άρθρο 75 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)
Άρθρο 61		Άρθρο 76
Άρθρο 60		Άρθρο 78
Άρθρο 64		Άρθρο 79
Άρθρο 65		Άρθρο 77
Άρθρο 10 παράγραφος 5		Άρθρο 81 παράγραφος 2 στοιχείο δ)
Άρθρο 10 παράγραφος 6		Άρθρο 85
Άρθρο 27		Άρθρο 37
Άρθρο 28 παράγραφος 1		Άρθρο 34 παράγραφοι 1 και 2, άρθρο 36 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 28 παράγραφος 2		Άρθρο 36 παράγραφοι 5 και 6
Άρθρο 28 παράγραφος 3		Άρθρο 34 παράγραφος 5
Άρθρο 28 παράγραφοι 4 και 5		Άρθρο 34 παράγραφοι 6 και 7, άρθρο 36 παράγραφοι 6 και 8
Άρθρο 29 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 38 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 29 παράγραφος 4 πρώτη περίοδος		Άρθρο 38 παράγραφος 4
Άρθρο 29 παράγραφος 6		Άρθρο 38 παράγραφος 5
Άρθρο 30 παράγραφος 1		Άρθρο 39
Άρθρο 30 παράγραφος 2		Άρθρο 40
Άρθρο 32 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 41 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 32 παράγραφος 4 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) έως δ)		Άρθρο 41 παράγραφος 4 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) έως δ)

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 32 παράγραφος 4 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 41 παράγραφος 4 δεύτερο και τρίτο εδάφιο
Άρθρο 32 παράγραφος 5		Άρθρο 41 παράγραφος 5
Άρθρο 33		Άρθρο 42
Άρθρο 81 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 56 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο
	Άρθρο 33	Άρθρο 59
	Άρθρο 35	Άρθρο 60
Άρθρο 34		Άρθρο 42
	Άρθρο 36 παράγραφος 1	Άρθρο 86 παράγραφος 1
	Άρθρο 36 παράγραφος 2	Άρθρο 86 παράγραφος 2
	Άρθρο 36 παράγραφος 3	Άρθρο 86 παράγραφος 3
	Άρθρο 36 παράγραφος 5	Άρθρο 86 παράγραφος 4
Άρθρο 22α πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)		Άρθρο 87 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)
Άρθρο 22α δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 87 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 22α παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 87 παράγραφοι 2 και 3
Άρθρο 22β		Άρθρο 88
Άρθρο 22γ		Άρθρο 89
Άρθρο 23 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 90 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 23 παράγραφος 4 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 90 παράγραφος 4 πρώτη περίοδος
Άρθρο 23 παράγραφος 4 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 90 παράγραφος 5
Άρθρο 23β παράγραφος 1		Άρθρο 92 παράγραφος 2
Άρθρο 23β παράγραφος 2		Άρθρο 92 παράγραφος 3 πρώτη και δεύτερη περίοδος
Άρθρο 23β παράγραφος 2α		Άρθρο 92 παράγραφος 4 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)
Άρθρο 35		Άρθρο 93
	Άρθρο 45 παράγραφος 1	Άρθρο 94 παράγραφος 1
	Άρθρο 46 παράγραφος 3	Άρθρο 94 παράγραφος 3
	Άρθρο 46 παράγραφος 4	Άρθρο 94 παράγραφος 4
	Άρθρο 46 παράγραφος 5	Άρθρο 94 παράγραφος 5
Άρθρο 31 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 95 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος
		Άρθρο 95 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος
Άρθρο 31 παράγραφος 1 δεύτερο έως πέμπτο εδάφιο		Άρθρο 95 παράγραφος 1 δεύτερο έως πέμπτο εδάφιο
Άρθρο 31 παράγραφοι 2, 3 και 4		Άρθρο 95 παράγραφοι 2, 3 και 4
Άρθρο 101		Άρθρο 96
Άρθρο 102 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) έως ε)		Άρθρο 97 παράγραφος 1

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 102 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 97 παράγραφος 2
Άρθρο 103		Άρθρο 98
Άρθρο 104 παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 99 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 104 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 99 παράγραφος 4
Άρθρο 104 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 99 παράγραφος 5
Άρθρο 104 παράγραφος 4		Άρθρο 99 παράγραφος 6
Άρθρο 104α		Άρθρο 100
Άρθρο 105		Άρθρο 101
Άρθρο 106		Άρθρο 102 παράγραφος 1 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) έως γ) και ε)
Άρθρο 107ιβ		Άρθρο 103
Άρθρο 106α		Άρθρο 104
Άρθρο 107		Άρθρο 105 παράγραφοι 1 έως 5
Άρθρο 107α παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος		Άρθρο 106 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος
Άρθρο 107α παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος		Άρθρο 106 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο τρίτη περίοδος
Άρθρο 107α παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 106 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 107α παράγραφοι 2 έως 6		Άρθρο 106 παράγραφοι 2 έως 6
Άρθρο 107β παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 107 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο
Άρθρο 107β παράγραφος 1 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 107 παράγραφος 2
Άρθρο 107β παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 107 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 107γ		Άρθρο 108
Άρθρο 107δ		Άρθρο 109
Άρθρο 107ε		Άρθρο 110
Άρθρο 107στ		Άρθρο 111
Άρθρο 107ζ		Άρθρο 112
Άρθρο 107η		Άρθρο 113
Άρθρο 107θ		Άρθρο 114
Άρθρο 107ι		Άρθρο 115
Άρθρο 107ια		Άρθρο 116
Άρθρο 107ιγ		Άρθρο 117
Άρθρο 107ιδ		Άρθρο 118
Άρθρο 107ιε		Άρθρο 119
Άρθρο 107ιστ		Άρθρο 120
Άρθρο 107ιζ		Άρθρο 121
Άρθρο 108		Άρθρο 122
Άρθρο 108α		Άρθρο 123
Άρθρο 108β		Άρθρο 124

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 13		Άρθρο 125
Άρθρο 14		Άρθρο 126
Άρθρο 15		Άρθρο 127
Άρθρο 39		Άρθρο 128
Άρθρο 68		Άρθρο 129
Άρθρο 69		Άρθρο 130
Άρθρο 100		Άρθρο 131
Άρθρο 124		Άρθρο 132
Άρθρο 16 παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 133
Άρθρο 16 παράγραφος 3 και άρθρα 53, 85 και 119		Άρθρο 133 παράγραφος 3
Άρθρο 16α		Άρθρο 134
Άρθρο 16β		Άρθρο 135
Άρθρο 16γ		Άρθρο 136
Άρθρο 16δ		Άρθρο 137
Άρθρο 16ε		Άρθρο 138
Άρθρο 16στ		Άρθρο 139
Άρθρο 16ζ		Άρθρο 140
Άρθρο 16η παράγραφος 1		Άρθρο 141 παράγραφος 1
Άρθρο 16η παράγραφος 2		Άρθρο 141 παράγραφος 2 πρώτο και δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 16η παράγραφος 2 πέμπτο εδάφιο		Άρθρο 141 παράγραφος 2 τρίτο εδάφιο
Άρθρο 16η παράγραφοι 3 και 4		Άρθρο 141 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 40 παράγραφος 1		Άρθρο 142 παράγραφος 1
Άρθρο 40 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 142 παράγραφος 2
Άρθρο 40 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 142 παράγραφος 3 εισαγωγική περίοδος και στοιχείο α)
Άρθρο 40 παράγραφος 3		Άρθρο 142 παράγραφος 4
Άρθρο 40 παράγραφος 4		Άρθρο 142 παράγραφος 5
Άρθρο 41 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 143 παράγραφος 1 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α), β) και γ)
Άρθρο 41 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 143 παράγραφος 2
Άρθρο 42		Άρθρο 144 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο, άρθρο 144 παράγραφοι 2 και 3
Άρθρο 43		Άρθρο 144 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 44		Άρθρο 145
Άρθρο 45		Άρθρο 146
Άρθρο 46		Άρθρο 147 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 47α		Άρθρο 149
Άρθρο 52β παράγραφος 1		Άρθρο 150 παράγραφος 1
Άρθρο 118β		Άρθρο 150 παράγραφος 2

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 52β παράγραφος 2		Άρθρο 150 παράγραφος 3
Άρθρο 48 παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 151 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 49 παράγραφος 1		Άρθρο 152 παράγραφος 1
Άρθρο 51		Άρθρο 153 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 52		Άρθρο 154
Άρθρο 52α		Άρθρο 157
Άρθρο 47 πρώτο έως τέταρτο εδάφιο		Άρθρο 160
Άρθρο 47 πέμπτο εδάφιο		Άρθρο 161
Άρθρο 127		Άρθρο 155
Άρθρο 46α		Άρθρο 156
Άρθρο 52α		Άρθρο 157
Άρθρο 46β παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 158 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 46β παράγραφος 4		Άρθρο 158 παράγραφος 4
Άρθρο 111β		Άρθρο 159
Άρθρο 76		Άρθρο 162
Άρθρο 77		Άρθρο 163
Άρθρο 78		Άρθρο 165 παράγραφος 1 δεύτερη περίοδος
Άρθρο 79		Άρθρο 164
Άρθρο 80		Άρθρο 166 παράγραφοι 1 έως 4
Άρθρο 81		Άρθρο 167
Άρθρο 82		Άρθρο 168
Άρθρο 83		Άρθρο 169
Άρθρο 85α		Άρθρο 170
Άρθρο 85β παράγραφος 1		Άρθρο 171 παράγραφος 1
Άρθρο 85β παράγραφος 2 πρώτο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 171 παράγραφος 2
Άρθρο 85β παράγραφοι 3 και 4		Άρθρο 171 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 85γ παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 172 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 85γ παράγραφος 6		Άρθρο 172 παράγραφος 3
Άρθρο 85γ παράγραφος 3		Άρθρο 173 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 85γ παράγραφος 4		Άρθρο 174 παράγραφος 1
Άρθρο 85γ παράγραφος 5		Άρθρο 174 παράγραφος 2
Άρθρο 85δ		Άρθρο 174 παράγραφος 3
Άρθρο 86		Άρθρο 175
Άρθρο 87		Άρθρο 176 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 88		Άρθρο 177
Άρθρο 89		Άρθρο 178
Άρθρο 90		Άρθρο 179
Άρθρο 91		Άρθρο 180

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 92		Άρθρο 181
Άρθρο 93		Άρθρο 182
Άρθρο 94		Άρθρο 183
Άρθρο 95		Άρθρο 184
Άρθρο 96 παράγραφος 1		Άρθρο 185 παράγραφος 1
Άρθρο 96 παράγραφος 2		Άρθρο 185 παράγραφος 3
Άρθρο 97		Άρθρο 186
Άρθρο 98		Άρθρο 187
Άρθρο 111 παράγραφος 1		Άρθρο 188 παράγραφοι 1, 2 και 6
Άρθρο 111 παράγραφος 1α		Άρθρο 188 παράγραφος 3 στοιχείο α)
Άρθρο 111 παράγραφος 1β πρώτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 3 στοιχείο β)
Άρθρο 111 παράγραφος 1β δεύτερο εδάφιο στοιχεία α) και β)		Άρθρο 188 παράγραφος 5 στοιχεία β), δ) και στ)
Άρθρο 111 παράγραφος 1γ		Άρθρο 188 παράγραφος 6
Άρθρο 111 παράγραφος 1δ		Άρθρο 188 παράγραφος 5 στοιχείο ζ)
Άρθρο 111 παράγραφος 1ζ		Άρθρο 188 παράγραφος 7
Άρθρο 111 παράγραφος 1η		Άρθρο 188 παράγραφος 8
Άρθρο 111 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 9
Άρθρο 111 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 10
Άρθρο 111 παράγραφος 3 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 11
Άρθρο 111 παράγραφος 4		Άρθρο 188 παράγραφος 12
Άρθρο 111 παράγραφος 5 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 13
Άρθρο 111 παράγραφος 6		Άρθρο 188 παράγραφος 15
Άρθρο 111 παράγραφος 7		Άρθρο 188 παράγραφος 16
Άρθρο 111 παράγραφος 8		Άρθρο 188 παράγραφος 17
Άρθρο 111α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 190 παράγραφος 1
Άρθρο 111α δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 190 παράγραφος 2
Άρθρο 112		Άρθρο 191
Άρθρο 113		Άρθρο 192
Άρθρο 114		Άρθρο 193
Άρθρο 115		Άρθρο 194
Άρθρο 116 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 195 παράγραφος 1
Άρθρο 116 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 195 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 118 παράγραφος 1		Άρθρο 195 παράγραφος 5
Άρθρο 117 παράγραφος 1		Άρθρο 196 παράγραφος 1 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) έως ε)
Άρθρο 117 παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 196 παράγραφοι 2 και 3
Άρθρο 117α παράγραφοι 1 έως 3		Άρθρο 197
Άρθρο 118 παράγραφος 2		Άρθρο 198

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 126		Άρθρο 199
Άρθρο 118α		Άρθρο 206
Άρθρο 118 στοιχείο γ)		Άρθρο 201 παράγραφος 2
Άρθρο 122		Άρθρο 202
Άρθρο 123		Άρθρο 203
Άρθρο 125		Άρθρο 204
Άρθρο 126α παράγραφοι 1 έως 4		Άρθρο 205
Άρθρο 126β		Άρθρο 208
Άρθρο 127β		Άρθρο 207
Άρθρο 5α		Άρθρο 209 παράγραφος 1
Άρθρο 8 παράγραφος 2α και παράγραφος 2β πρώτο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο
Άρθρο 8 παράγραφος 2β δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 18α παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 209 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 5
Άρθρο 40 παράγραφος 1α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 6
Άρθρο 40 παράγραφος 3α		Άρθρο 209 παράγραφος 7
Άρθρο 48 παράγραφος 3		Άρθρο 209 παράγραφος 8
Άρθρο 104 παράγραφος 3 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 9
Άρθρο 127δ παράγραφος 1		Άρθρο 209 παράγραφος 10
Άρθρο 111γ		Άρθρο 210
Άρθρο 8 παράγραφος 2β		Άρθρο 211 παράγραφος 1
Άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 211 παράγραφος 2
Άρθρο 40 παράγραφος 1α		Άρθρο 211 παράγραφος 3
Άρθρο 40 παράγραφος 3α		Άρθρο 211 παράγραφος 4
Άρθρο 126γ		Άρθρο 211 παράγραφος 5
Άρθρο 127δ		Άρθρο 211 παράγραφος 9
Άρθρο 127γ		Άρθρο 212
Άρθρο 120		Άρθρο 213
Άρθρο 121 παράγραφος 1		Άρθρο 214 παράγραφος 1
Άρθρο 121 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 214 παράγραφος 2
Άρθρο 121 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 214 παράγραφος 3
Άρθρο 121 παράγραφος 4		Άρθρο 214 παράγραφος 4
Άρθρο 121α		Άρθρο 215
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως γ)		Παράρτημα I σημεία 1, 2 και 3
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία δ) έως θ)		Παράρτημα I σημεία 6 έως 12
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία θα) έως ιγ)		Παράρτημα I σημεία 14) έως 20)
Άρθρο 9		Παράρτημα I σημείο 22
Παράρτημα I		Παράρτημα II
Άρθρο 49 παράγραφος 2		Παράρτημα IV σημείο 1

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 49 παράγραφος 2		Παράρτημα IV σημείο 4
Άρθρο 49 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Παράρτημα IV σημείο 5
Άρθρο 50 παράγραφος 1		Παράρτημα IV σημείο 6
Άρθρο 50 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο		Παράρτημα IV σημείο 7
Άρθρο 54		Άρθρο 65· Παράρτημα V
Άρθρο 11		Παράρτημα VI
Άρθρο 59		Παράρτημα VII σημεία 1 έως 7