**Το έγγραφο αυτό συνιστά βοήθημα τεκμηρίωσης και δεν δεσμεύει τα κοινοτικά όργανα**

# ►B ΟΔΗΓΙΑ 2001/83/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

**της 6ης Νοεμβρίου 2001**

**περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση**

(ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67)

Τροποποιείται από:

| | | Επίσημη Εφημερίδα | | |
|---|---|---|---|---|
| | | αριθ. | σελίδα | ημερομηνία |
| ►M1 | Οδηγία 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Ιανουαρίου 2003 | L 33 | 30 | 8.2.2003 |
| ►M2 | Οδηγία 2003/63/ΕΚ της Επιτροπής της 25ης Ιουνίου 2003 | L 159 | 46 | 27.6.2003 |
| ►M3 | Οδηγία 2004/24/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31ης Μαρτίου 2004 | L 136 | 85 | 30.4.2004 |
| ►M4 | Οδηγία 2004/27/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31ης Μαρτίου 2004 | L 136 | 34 | 30.4.2004 |
| ►M5 | Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 2006 | L 378 | 1 | 27.12.2006 |
| ►M6 | Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 13ης Νοεμβρίου 2007 | L 324 | 121 | 10.12.2007 |
| ►M7 | Οδηγία 2008/29/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 11ης Μαρτίου 2008 | L 81 | 51 | 20.3.2008 |

Διορθώνεται από:

►C1 Διορθωτικό ΕΕ L 87 της 31.3.2009, σ. 174 (1394/2007)

▼B

# ΟΔΗΓΙΑ 2001/83/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

**της 6ης Νοεμβρίου 2001**

**περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση**

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 95,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής ([1]),

Αποφασίζοντας σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης ([2]),

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Η οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Ιανουαρίου 1965, περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φάρμακα ([3])· η οδηγία 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των Κρατών Μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμάκων ([4]). Η δεύτερη οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ([5]). Η οδηγία 89/342/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 3ης Μαΐου 1989, για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνίστανται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς ή αλλεργιογόνα ([6]). Η οδηγία 89/343/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 3ης Μαΐου 1989, για την επέκταση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση πρόσθετων διατάξεων για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα ([7]). Η οδηγία 89/381/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 14ης Ιουνίου 1989, που επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών ή διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοκατασκευάσματα και θεσπίζει ειδικές διατάξεις για τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα

([1]) ΕΕ C 368 της 20.12.1999, σ. 3.
([2]) Γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 3ης Ιουλίου 2001 (δεν δημοσιεύθηκε ακόμα στην Επίσημη Εφημερίδα) και απόφαση του Συμβουλίου της 27ης Σεπτεμβρίου 2001.
([3]) ΕΕ L 22 της 9.2.1965, σ. 369/65· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 93/39/ΕΟΚ (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 22).
([4]) ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/83/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 243 της 15.9.1999, σ. 9).
([5]) ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 13· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2000/38/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 28).
([6]) ΕΕ L 142 της 25.5.1989, σ. 14.
([7]) ΕΕ L 142 της 25.5.1989, σ. 16.

▼B

ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος ([1]). Η οδηγία 92/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 1992, σχετικά με τη χονδρική πώληση φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ([2]). Η οδηγία 92/26/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 1992, σχετικά με την κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ([3]). Η οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 1992, σχετικά με την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπους ([4]). Η οδηγία 92/28/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 1992, για τη διαφήμιση των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπους ([5]). Η οδηγία 92/73/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 22ας Σεπτεμβρίου 1992, για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων για τα φάρμακα και τη θέσπιση συμπληρωματικών διατάξεων για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα ([6]), έχουν τροποποιηθεί επανειλημμένα και κατά τρόπο ουσιαστικό· είναι, ως εκ τούτου, σκόπιμη, για λόγους σαφήνειας και εξορθολογισμού, η κωδικοποίηση των εν λόγω οδηγιών σε ένα ενιαίο κείμενο.

(2) Κάθε κανόνας που διέπει την παραγωγή, διανομή ή χρησιμοποίηση φαρμάκων πρέπει να έχει ως βασικό στόχο την προστασία της δημόσιας υγείας.

(3) Πάντως, ο σκοπός αυτός πρέπει να επιτευχθεί με μέσα που δεν θα εμποδίζουν την ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας και την εμπορία των φαρμάκων εντός της Κοινότητος.

(4) Οι διαφορές μεταξύ ορισμένων εθνικών διατάξεων και ιδίως μεταξύ των διατάξεων των σχετικών με τα φάρμακα, πλην των ουσιών ή συνθέσεων ουσιών που είναι είδη διατροφής, ζωοτροφές ή είδη προσωπικής υγιεινής, έχουν ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση των συναλλαγών επί των φαρμάκων στο εσωτερικό της Κοινότητος και έχουν, εκ του γεγονότος τούτου, άμεση επίπτωση στη λειτουργία της εσωτερικής αγοράς.

(5) Πρέπει, συνεπώς, να εξαλειφθούν τα εμπόδια αυτά και για να επιτευχθεί ο σκοπός αυτός είναι αναγκαία η προσέγγιση των διατάξεων αυτών.

(6) Για να μειωθούν οι ανισότητες που υπάρχουν, πρέπει αφενός μεν να καθορισθούν οι κανόνες που αφορούν τον έλεγχο των φαρμάκων, αφετέρου δε να ορισθούν οι υποχρεώσεις που πρέπει να εκπληρώνουν οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, για να εξασφαλισθεί η τήρηση των νομικών διατάξεων.

(7) Οι έννοιες του επιβλαβούς και της θεραπευτικής ενέργειας, δύνανται να εξετάζονται μόνον ως προς την αμοιβαία μεταξύ τους σχέση και έχουν μόνο σχετική σημασία, η οποία εκτιμάται σε συνάρτηση με την πρόοδο της επιστήμης, λαμβάνοντας υπόψη τον προορισμό του φαρμάκου. Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας κυκλοφορίας πρέπει να αποδεικνύουν ότι το όφελος που συνδέεται με την αποτελεσματικότητα υπερισχύει των πιθανών κινδύνων.

(8) Οι προδιαγραφές και τα πρωτόκολλα για την εκτέλεση των δοκιμών επί των φαρμάκων, που είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για τον έλεγχο των φαρμάκων και επομένως για τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας, δύνανται να διευκολύνουν την κυκλοφορία των φαρμάκων με τη θέσπιση κοινών κανόνων για τη διεξαγωγή των δοκιμών, τη συγκρότηση των φακέλων και την εξέταση των αιτήσεων.

([1]) ΕΕ L 181 της 28.6.1989, σ. 44.
([2]) ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 1.
([3]) ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 5.
([4]) ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 8.
([5]) ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 13.
([6]) ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 8.

▼B

(9) Η πείρα που έχει αποκτηθεί έδειξε ότι είναι σκόπιμο να καθοριστούν σαφέστερα οι περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν είναι αναγκαίο να προσκομίζονται τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή κλινικών δοκιμών 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 εταιρειών.

(10) Ωστόσο, για λόγους δημόσιας τάξης αντενδείκνυται η επανάληψη δοκιμών στον άνθρωπο ή σε ζώα, χωρίς να υπάρχει επιτακτική ανάγκη.

(11) Η υιοθέτηση των ιδίων προδιαγραφών και πρωτοκόλλων από όλα τα κράτη μέλη θα επιτρέψει στις αρμόδιες αρχές να αποφασίζουν βάσει ομοιομόρφων δοκιμών και ενιαίων κριτηρίων, και θα συμβάλει επομένως, στο να προλαμβάνονται οι διαφορές εκτιμήσεως.

(12) Με εξαίρεση τα φάρμακα που υπάγονται στην κεντρική κοινοτική διαδικασία εγκρίσεως που καθιερώνεται με τον κανονισμό (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 [1], η άδεια για την κυκλοφορία φαρμάκου που εκδίδεται από την αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους πρέπει να αναγνωρίζεται από τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου φαρμάκου μπορεί να δημιουργήσει κινδύνους για τη δημόσια υγεία· σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ κρατών μελών ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα φαρμάκου, πρέπει να γίνεται επιστημονική αξιολόγηση του θέματος σε κοινοτικό επίπεδο, 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.

(13) Για το σκοπό αυτό πρέπει να συσταθεί επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, υπαγόμενη στον ευρωπαϊκό οργανισμό για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, που συνεστήθη από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου.

(14) Η παρούσα οδηγία αποτελεί ένα σημαντικό στάδιο για την πραγματοποίηση της ελεύθερης κυκλοφορίας των φαρμάκων και για τον σκοπό αυτόν, αλλά, αφού ληφθεί υπόψη η αποκτηθείσα πείρα, ιδίως μέσα στο πλαίσιο της εν λόγω επιτροπής φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, μπορεί να αποδειχθεί αναγκαία η λήψη νέων μέτρων για την εξάλειψη των εμποδίων που υπάρχουν ακόμα στην ελεύθερη κυκλοφορία.

(15) Για την καλύτερη προστασία της δημόσιας υγείας και προς αποφυγή της άσκοπης επανάληψης εργασιών κατά την εξέταση αιτήσεως για την 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 αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος με προοπτική να αναγνωρίσει την απόφαση στην οποία πρόκειται να καταλήξει το τελευταίο αυτό κράτος μέλος.

(16) Μετά την εγκαθίδρυση της εσωτερικής αγοράς, οι ειδικοί έλεγχοι για τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων που εισάγονται από τρίτες χώρες είναι δυνατόν να καταργηθούν μόνον εφόσον η Κοινότητα προβεί στις κατάλληλες ρυθμίσεις προκειμένου να

[1] ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 649/98 της Επιτροπής (ΕΕ L 88 της 24.3.1998, σ. 7).

▼B

διασφαλίζεται ότι οι αναγκαίοι έλεγχοι διενεργούνται στη χώρα εξαγωγής.

(17) Είναι απαραίτητο να υιοθετηθούν ειδικές διατάξεις για τα ανοσολογικά και ομοιοπαθητικά φάρμακα και τα ραδιοφάρμακα καθώς και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα, ή τον ορό ανθρωπίνου αίματος.

(18) Όλοι οι κανόνες που διέπουν τα ραδιοφάρμακα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις διατάξεις της οδηγίας 84/466/Ευρατόμ του Συμβουλίου της 3ης Σεπτεμβρίου 1984 για τον καθορισμό των θεμελιωδών μέτρων σχετικά με την προστασία από τις ακτινοβολίες όσων υποβάλλονται σε ιατρικές εξετάσεις και θεραπευτική αγωγή ([1]) πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τις διατάξεις της οδηγίας 80/836/Ευρατόμ του Συμβουλίου της 15ης Ιουλίου 1980 περί τροποποίησης των οδηγιών για τον καθορισμό των βασικών κανόνων προστασίας της υγείας του πληθυσμού και των εργαζομένων από τους κινδύνους που προκύπτουν από ιοντίζουσες ακτινοβολίες ([2]), της οποίας στόχος είναι η διασφάλιση της προστασίας των εργαζομένων ή των ασθενών από επίπεδα ιοντιζουσών ακτινοβολιών, υπερβολικά ή ασκόπως αυξημένα, και ιδίως τις διατάξεις του άρθρου 5 στοιχείο γ) σύμφωνα με το οποίο απαιτείται προηγούμενη άδεια για την προσθήκη ραδιενεργών ουσιών σε φάρμακα καθώς και για την εισαγωγή τέτοιων φαρμάκων.

(19) Η Κοινότητα υποστηρίζει πλήρως τις προσπάθειες του Συμβουλίου της Ευρώπης για την προαγωγή της εθελοντικής και μη αμειβόμενης αιμοδοσίας, ώστε να επιτευχθεί η αυτάρκεια της Κοινότητας στον εφοδιασμό με προϊόντα αίματος και η τήρηση των ηθικών αρχών στο εμπόριο θεραπευτικών ουσιών ανθρώπινης προέλευσης.

(20) Οι κανόνες που αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος πρέπει να τυγχάνουν ενιαίας εφαρμογής τόσο στους δημόσιους όσο και στους ιδιωτικούς φορείς, καθώς και σε ό,τι αφορά το αίμα και το πλάσμα που εισάγονται από τρίτες χώρες.

(21) Λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, όπως η πολύ χαμηλή περιεκτικότητά τους σε δραστικές ουσίες και η δυσκολία εφαρμογής σ' αυτά της συμβατικής στατιστικής μεθοδολογίας σχετικά με τις κλινικές δοκιμές, φαίνεται προτιμότερο να προβλεφθεί μια διαδικασία ειδικής απλοποιημένης καταχώρησης για τα παραδοσιακά ομοιοπαθητικά φάρμακα, που κυκλοφορούν στην αγορά χωρίς θεραπευτική ένδειξη, με φαρμακευτική μορφή και σε ποσολογία που δεν παρουσιάζει κίνδυνο για τον ασθενή.

(22) Τα ανθρωποσοφικά φάρμακα, τα οποία περιγράφονται σε μία επίσημη φαρμακοποιία και τα οποία παρασκευάζονται με ομοιοπαθητική μέθοδο, μπορούν να εξομοιωθούν, όσον αφορά την καταχώρηση και την άδεια κυκλοφορίας με ομοιοπαθητικά φάρμακα.

(23) Πρέπει κατά προτεραιότητα να παρέχεται στους χρήστες των ομοιοπαθητικών φαρμάκων μια ένδειξη που να τονίζει σαφώς τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα και να τους δίδονται επαρκείς εγγυήσεις ως προς το αβλαβές και την ποιότητά τους.

(24) Πρέπει να εναρμονιστούν οι κανόνες σχετικά με την παρασκευή, τον έλεγχο και τις επιθεωρήσεις των ομοιοπαθητικών φαρμάκων ώστε να είναι δυνατή η κυκλοφορία σε όλη την Κοινότητα ασφαλών και καλής ποιότητας φαρμάκων.

([1]) ΕΕ L 265 της 5.10.1984, σ. 1· οδηγία που καταργήθηκε από 13.5.2000 δυνάμει της οδηγίας 97/43/Ευρατόμ (ΕΕ L 180 της 9.7.1997, σ. 22).

([2]) ΕΕ L 246 της 17.9.1980, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 84/467/ΕΟΚ (ΕΕ L 265 της 5.10.1984, σ. 4). Οδηγία που καταργήθηκε από 13.5.2000 από την οδηγία 96/29/Ευρατόμ (ΕΕ L 314 της 4.12.1996, σ. 20).

▼B

(25) Για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά με θεραπευτικές ενδείξεις ή υπό μορφή που ενδέχεται να παρουσιάζει κινδύνους σε σχέση με το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις κανόνες άδειας κυκλοφορίας των φαρμάκων· ιδίως, τα κράτη μέλη που έχουν παράδοση στην ομοιοπαθητική, πρέπει να μπορούν να εφαρμόζουν ιδιαίτερους κανόνες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των δοκιμών που αποβλέπουν στην εξακρίβωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών, υπό την προϋπόθεση ότι θα τους κοινοποιούν στην Επιτροπή.

(26) Για την διευκόλυνση της κυκλοφορίας των φαρμάκων και για την αποφυγή επαναλήψεως του ελέγχου σε άλλο Κράτος μέλος, ο οποίος έχει ήδη γίνει σε κράτος μέλος, πρέπει να καθορισθούν οι ελάχιστες προϋποθέσεις παραγωγής και εισαγωγής προελεύσεως τρίτων χωρών και η χορήγηση των σχετικών αδειών παραγωγής και εισαγωγής.

(27) Στα Κράτη μέλη πρέπει η επίβλεψη και ο έλεγχος της παραγωγής των φαρμάκων να διενεργούνται από πρόσωπα που ανταποκρίνονται στους ελάχιστους όρους της ειδικεύσεως.

(28) Προτού χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για ένα ανοσολογικό φάρμακο ή ένα φάρμακο με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, ο παρασκευαστής οφείλει να αποδείξει ότι είναι ικανός να διασφαλίσει κατά τρόπο συνεχή την ομοιομορφία των παρτίδων. Σε ό,τι αφορά στα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα, ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος πρέπει επίσης να αποδείξει, στο βαθμό που το επιτρέπει η τεχνική πρόοδος ότι δεν υπάρχουν μολύνσεις από ιούς.

(29) Θα πρέπει να εναρμονισθούν οι όροι χορήγησης των φαρμάκων στο κοινό.

(30) Κάθε πρόσωπο που μετακινείται στην Κοινότητα έχει το δικαίωμα να φέρει μαζί του εύλογη ποσότητα φαρμάκων που έχει λάβει νομίμως για προσωπική του χρήση. 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. Πρέπει, συνεπώς, στο πλαίσιο αυτό, να επιτευχθεί προσέγγιση των όρων χορήγησης φαρμάκων στο κοινό.

(31) Δυνάμει του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, ορισμένα φάρμακα πρέπει να λάβουν κοινοτική άδεια για να διατεθούν στην αγορά· θα πρέπει, στο πλαίσιο αυτό, να καθορισθεί η κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων που καλύπτονται από κοινοτική άδεια κυκλοφορίας. Πρέπει, συνεπώς, να καθορισθούν τα κριτήρια με βάση τα οποία θα λαμβάνονται οι κοινοτικές αποφάσεις.

(32) Είναι, κατά συνέπεια, σκόπιμο, σε μια πρώτη φάση, να εναρμονισθούν οι βασικές αρχές που εφαρμόζονται στην κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων στην Κοινότητα 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 στα πλαίσια των Ηνωμένων Εθνών όσον αφορά τα ναρκωτικά και τα ψυχότροπα φάρμακα.

(33) Οι διατάξεις που αναφέρονται στην κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων δεν θίγουν τις διατάξεις των εθνικών συστημάτων κοινωνικών ασφαλίσεων οι οποίες αφορούν την επιστροφή των χρημάτων ή την πληρωμή των φαρμάκων που χορηγούνται με ιατρική συνταγή.

(34) Πολλές πράξεις χονδρικής πώλησης φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση είναι πιθανόν να καλύπτουν ταυτόχρονα πολλά κράτη μέλη.

▼B

(35) Θα πρέπει να ελέγχεται ολόκληρη η αλυσίδα διανομής φαρμάκων, από την παρασκευή ή την εισαγωγής τους στην Κοινότητα μέχρι τη χορήγησή τους στο κοινό, κατά τρόπο που να διασφαλίζεται ότι η διατήρησή τους, η μεταφορά τους και ο εν γένει χειρισμός τους γίνεται υπό τις κατάλληλες συνθήκες οι διατάξεις που θα πρέπει να θεσπιστούν για το σκοπό αυτό θα διευκολύνουν σημαντικά την απόσυρση από την αγορά ελαττωματικών προϊόντων και θα επιτρέψουν την αποτελεσματικότερη καταπολέμηση των παραποιήσεων.

(36) 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 χορηγούν φάρμακα στο κοινό και που περιορίζονται στη δραστηριότητα αυτή ωστόσο, για να διασφαλισθεί ο έλεγχος του συνόλου της αλυσίδας διανομής των φαρμάκων, οι φαρμακοποιοί και τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν φάρμακα στο κοινό πρέπει να τηρούν βιβλία στα οποία θα καταγράφουν τις εισερχόμενες συναλλαγές.

(37) Η άδεια 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.

(38) Ορισμένα κράτη μέλη επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους που προμηθεύουν φάρμακα, στους φαρμακοποιούς και στα πρόσωπα που έχουν άδεια χορήγησης φαρμάκων στο κοινό ορισμένες υποχρεώσεις δημόσιας υπηρεσίας. Τα κράτη μέλη πρέπει να μπορούν να επιβάλλουν τις υποχρεώσεις αυτές στους χονδρεμπόρους που είναι εγκατεστημένοι στο έδαφος τους. Πρέπει επίσης να μπορούν να τις επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους άλλων κρατών μελών, υπό τον όρο 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 το στόχο στον οποίο αποβλέπει η προστασία αυτή.

(39) Πρέπει να προσδιορισθούν οι λεπτομερείς κανόνες σύμφωνα με τους οποίους πρέπει να διενεργείται η επισήμανση και να συντάσσεται το φύλλο οδηγιών.

(40) 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.

(41) Η κυκλοφορία στην αγορά των φαρμάκων, των οποίων η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών 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.

(42) Η παρούσα οδηγία δεν πρέπει να θίγει την εφαρμογή των μέτρων που λαμβάνονται δυνάμει της οδηγίας 84/450/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 10ης Σεπτεμβρίου 1984 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την παραπλανητική διαφήμιση [1].

(43) Επί πλέον τα κράτη μέλη έχουν θεσπίσει ειδικά μέτρα για τη διαφήμιση των φαρμάκων· υπάρχουν αποκλίσεις μεταξύ των εν λόγω μέτρων· οι αποκλίσεις αυτές έχουν επιπτώσεις στη λειτουργία της εσωτερικής αγοράς, δεδομένου ότι η διαφήμιση που ενεργείται σε κράτος μέλος ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στα άλλα κράτη μέλη.

---

[1] ΕΕ L 250 της 19.9.1984, σ. 17· οδηγία όπως τροποποιήθκε από την οδηγία 97//55/ΕΚ (ΕΕ L 290 της 23.10.1997, σ. 18).

▼B

(44) Η οδηγία 89/552/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 3ης Οκτωβρίου 1989 για το συντονισμό ορισμένων νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την άσκηση τηλεοπτικών δραστηριοτήτων ([1]) απαγορεύει την τηλεοπτική διαφήμιση για τα φάρμακα που διατίθενται μόνο με ιατρική συνταγή στο κράτος μέλος στη δικαιοδοσία του οποίου υπάγεται ο ραδιοτηλεοπτικός οργανισμός. Είναι σκόπιμο να γενικευθεί η αρχή αυτή, επεκτείνοντάς την και στα υπόλοιπα μέσα ενημέρωσης.

(45) Η απευθυνόμενη στο ευρύ κοινό διαφήμιση φαρμάκων που μπορούν να χορηγηθούν χωρίς ιατρική συνταγή ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, σε περίπτωση που θα ήταν υπερβολική ή απερίσκεπτη. Η διαφήμιση αυτή, όταν επιτρέπεται, πρέπει συνεπώς να ικανοποιεί ορισμένα βασικά κριτήρια που είναι σκόπιμο να καθοριστούν.

(46) Εξάλλου, πρέπει να απαγορευθεί η διανομή δωρεάν δειγμάτων στο κοινό για λόγους διαφήμισης.

(47) Η διαφήμιση φαρμάκων που απευθύνεται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να τα χορηγούν συμβάλλει στην ενημέρωση των εν λόγω προσώπων. Είναι, ωστόσο, σκόπιμο να υπόκειται σε αυστηρές προϋποθέσεις και σε αποτελεσματικό έλεγχο, με βάση ιδίως τις εργασίες που πραγματοποιούνται στα πλαίσια του Συμβουλίου της Ευρώπης.

(48) Η διαφήμιση των φαρμάκων πρέπει να υπόκειται σε κατάλληλο και αποτελεσματικό έλεγχο· είναι σκόπιμο, για το σκοπό αυτό, να ληφθούν ως παραδείγματα οι μηχανισμοί ελέγχου που θεσπίζει η οδηγία 84/450/ΕΟΚ.

(49) Οι ιατρικοί επισκέπτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση των πωλήσεων των φαρμάκων. Θα πρέπει, επομένως, να τους επιβληθούν ορισμένες υποχρεώσεις, και ειδικότερα η υποχρέωση χορήγησης στο πρόσωπο το οποίο επισκέπτονται μιας περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

(50) Τα άτομα τα εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές φαρμάκων πρέπει να είναι σε θέση να ασκούν τα καθήκοντά τους αυτά με πλήρη αντικειμενικότητα, χωρίς να επηρεάζονται από άμεσα ή έμμεσα οικονομικά κίνητρα.

(51) Θα πρέπει να επιτρέπεται η χορήγηση δωρεάν δειγμάτων φαρμάκων, τηρουμένων ορισμένων περιοριστικών όρων, στα άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές φαρμάκων ή να προμηθεύουν φάρμακα, προκειμένου αυτά να εξοικειώνονται με τα νέα φάρμακα και να αποκτούν κάποια εμπειρία σχετικά με τη χρήση τους.

(52) Μολονότι είναι σημαντικό τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές ή φάρμακα, να διαθέτουν αμερόληπτες και αντικειμενικές πηγές πληροφοριών για τα διαθέσιμα στην αγορά φάρμακα, εναπόκειται ωστόσο στα κράτη μέλη να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα για το σκοπό αυτό, ανάλογα με τις ιδιαίτερες ανάγκες τους.

(53) Πρέπει, κάθε επιχείρηση που παρασκευάζει ή εισάγει φάρμακα να λαμβάνει τα απαιτούμενα μέτρα ώστε κάθε πληροφορία που κοινοποιείται σχετικά με ένα φάρμακο να είναι σύμφωνη με τους όρους χρήσεως που έχουν εγκριθεί.

(54) Προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι μετά τη θέση τους σε κυκλοφορία τα φάρμακα είναι ασφαλή, απαιτείται συνεχής προσαρμογή των κοινοτικών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην επιστημονική και τεχνική πρόοδο.

([1]) ΕΕ L 298 της 17.10.1989, σ. 23· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 97/36/ΕΚ (ΕΕ L 202 της 30.7.1997, σ. 60).

▼B

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

(56) Η εντεινόμενη χρήση ηλεκτρονικών δικτύων επικοινωνίας για τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικά με τις παρενέργειες φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας αποβλέπει στο να επιτρέψει στις αρμόδιες αρχές να εξασφαλίζουν ότι υπάρχει ταυτόχρονη κοινολόγηση αυτών των πληροφοριών.

(57) Είναι προς το συμφέρον της Κοινότητας 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.

(58) 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.

(59) Τα απαιτούμενα μέτρα για την εφαρμογή της παρούσας πράξης θεσπίζονται σύμφωνα με την απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου της 28ης Ιουνίου 1999 για τον καθορισμό των όρων άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων που ανατίθενται στην Επιτροπή ([1]).

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

(61) Η παρούσα οδηγία δεν επηρεάζει τις υποχρεώσεις των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο των οδηγιών που αναφέρονται στο παράρτημα ΙΙ, μέρος Β,

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

ΤΙΤΛΟΣ Ι

**ΟΡΙΣΜΟΙ**

*Άρθρο 1*

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας νοείται ως:

▼M4

_____

2. *Φάρμακο:*

α) κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που χαρακτηρίζεται ως έχουσα θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών ανθρώπων, ή

β) κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών δυναμένη 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 γίνει ιατρική διάγνωση.

▼B

3. *Ουσία:*

κάθε ουσία ανεξαρτήτως προελεύσεως, που μπορεί να είναι:

— ανθρώπινη, όπως:

([1]) ΕΕ L 184 της 17.7.1999, σ. 23.

▼B

το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγα του ανθρωπίνου αίματος,

— ζωική, όπως:

οι μικροοργανισμοί, ολόκληρα ζώα, τμήματα οργάνων, ζωικές εκκρίσεις, τοξίνες, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσματος, παράγωγα του αίματος,

— φυτική, όπως:

μικροοργανισμοί, φυτά, τμήματα φυτών, φυτικές εκκρίσεις, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσεως,

— χημική, όπως:

χημικά στοιχεία, φυσικά, χημικές ύλες και χημικά προϊόντα λαμβανόμενα εκ μετατροπής και συνθέσεως.

4. *Ανοσολογικό φάρμακο:*

κάθε φάρμακο που συνίσταται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς ή αλλεργιογόνα προϊόντα:

α) τα εμβόλια, οι τοξίνες ή οι οροί που περιλαμβάνουν ιδίως:

i) τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ενεργητικής ανοσοποιήσεως, (όπως το αντιχολερικό εμβόλιο, το BCG, το αντιπολιομυελιτικό εμβόλιο, το εμβόλιο της ευλογιάς),

ii) τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του βαθμού ανοσοποιήσεως, συμπεριλαμβανομένων ιδίως της φυματίνης, της φυματίνης PPD, των τοξινών που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμασίες του Schick και Dick και της βρουκιλλίνης,

iii) τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση παθητικής ανοσοποιήσεως, (όπως η διφθεριτική αντιτοξίνη ή άνοσος δαμαλιτική σφαιρίνη ή αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη)·

β) τα αλλεργιογόνα προϊόντα, δηλαδή κάθε φάρμακο το οποίο προορίζεται για την επισήμανση ή την πρόκληση μιας ειδικής επίκτητης διαταραχής της νοσολογικής ανταπόκρισης σε κάποιον αλλεργιογόνο παράγοντα.

▼M6

4α. *Φάρμακο προηγμένων θεραπειών:*

ένα προϊόν, κατά την έννοια του άρθρου 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών ([1]).

▼M4

5. *Ομοιοπαθητικό φάρμακο:*

Κάθε φάρμακο που παρασκευάζεται από ουσίες που καλούνται ομοιοπαθητικές πηγές, σύμφωνα με μέθοδο ομοιοπαθητικής παρασκευής περιγραφόμενη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, ελλείψει αυτής, στις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως στα κράτη μέλη. Το ομοιοπαθητικό φάρμακο μπορεί να περιέχει περισσότερα από ένα δραστικά συστατικά.

▼B

6. *Ραδιοφάρμακο:*

κάθε φάρμακο το οποίο, όταν είναι έτοιμο προς χρήση για ιατρικούς σκοπούς, είναι επισημασμένο με ένα ή περισσότερο ραδιονουκλεΐδια (ραδιενεργά ισότοπα).

7. *Γεννήτρια ραδιονουκλεϊδίων:*

([1]) ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121.

▼B

κάθε σύστημα που περιλαμβάνει προσδεδεμένο ένα μητρικό ραδιονουκλεΐδιο από το οποίο παράγεται ένα θυγατρικό ραδιονουκλεΐδιο το οποίο λαμβάνεται με έκλυση ή με οποιαδήποτε άλλη μέθοδο και χρησιμοποιείται σε ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν.

8. ►M4 *Kit* ◄*:*

κάθε έτοιμο παρασκεύασμα το οποίο επανασυνιστάται ή συνδυάζεται με ραδιονουκλεΐδια στο τελικό ραδιοφάρμακο, συνήθως πριν τη χορήγησή του.

9. *Πρόδρομος ραδιονουκλεϊδίων:*

κάθε άλλο ραδιονουκλεΐδιο που παρασκευάζεται για τη ραδιενεργό σήμανση μιας άλλης ουσίας πριν από τη χορήγηση.

10. *Φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος:*

φάρμακα με βάση συστατικά του αίματος, τα οποία παρασκευάζονται βιομηχανικά από δημόσιες ή ιδιωτικές επιχειρήσεις· τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν ιδίως την αλβουμίνη, τους παράγοντες πήξης και τις ανοσοσφαιρίνες ανθρώπινης προέλευσης.

11. *Παρενέργεια:*

μία επιβλαβής και ανεπιθύμητη απόκριση που εμφανίζεται σε δόσεις χρησιμοποιούμενες κανονικά στον άνθρωπο για λόγους προφύλαξης, διάγνωσης ή θεραπείας ασθένειας ή για την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικής λειτουργίας.

12. *Σοβαρή παρενέργεια:*

η παρενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία ή παράταση νοσοκομειακής νοσηλείας, οδηγεί σε διαρκή ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία /διαμαρτία διαπλάσεως.

13. *Απροσδόκητη παρενέργεια:*

η παρενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

14. *Περιοδικές ενημερωμένες εκθέσεις για την ασφάλεια:*

οι περιοδικές εκθέσεις που περιέχουν τα στοιχεία των αρχείων που αναφέρονται στο άρθρο 104.

15. *Μελέτη της ασφάλειας μετά την έγκριση του φαρμάκου:*

η φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη ή κλινική δοκιμή που διεξάγεται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, με σκοπό να εντοπισθεί ή να προσδιοριστεί ποσοτικά ο κίνδυνος για την ασφάλεια εγκριθέντος φαρμάκου.

16. *Κατάχρηση φαρμάκου:*

η συνεχής ή σποραδική, εσκεμμένη υπερβολική χρήση φαρμάκου η οποία συνοδεύεται από επιβλαβείς σωματικές και ψυχολογικές επενέργειες.

17. *Χονδρική πώληση φαρμάκων:*

κάθε δραστηριότητα που συνίσταται στην προμήθεια, κατοχή, εφοδιασμό ή εξαγωγή φαρμάκων εκτός από τη διάθεση 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 χορηγούν φάρμακα στο κοινό σ' ένα κράτος μέλος.

▼B

18. *Υποχρέωση δημόσιας υπηρεσίας:*

η υποχρέωση που επιβάλλεται στους ενδιαφερόμενους χονδρεμπόρους να διαθέτουν μονίμως ένα διαφοροποιημένο σύνολο φαρμάκων καταλλήλων για την κάλυψη των απαιτήσεων ενός γεωγραφικά καθορισμένου εδάφους και για την εξασφάλιση της παράδοσης των απαιτουμένων προμηθειών σε πολύ σύντομα χρονικά διαστήματα σ' όλη την έκταση του εν λόγω εδάφους.

▼M4

18α *Αντιπρόσωπος του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:*

Πρόσωπο, κοινώς γνωστό ως τοπικός αντιπρόσωπος, που ορίζεται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για να τον εκπροσωπεί στο οικείο κράτος μέλος.

▼B

19. *Ιατρική συνταγή:*

κάθε συνταγή φαρμάκων που προέρχεται από επαγγελματία εξουσιοδοτημένο προς αυτό.

▼M4

20. *Ονομασία του 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 ένα σήμα ή την επωνυμία του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

▼B

21. *Κοινή ονομασία:*

η διεθνής κοινή ονομασία που προτείνεται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ή, στην περίπτωση που δεν υπάρχει, η συνήθης κοινή ονομασία.

22. *Δοσολογία του φαρμάκου:*

η περιεκτικότητα σε δραστικές ουσίες, εκφρασμένη σε ποσότητα ανά μονάδα λήψης, ανά μονάδα όγκου ή βάρους ανάλογα με την παρουσίαση.

23. *Στοιχειώδης συσκευασία:*

ο περιέκτης ή κάθε άλλη μορφή συσκευασίας που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το φάρμακο.

24. *Εξωτερική συσκευασία:*

η συσκευασία μέσα στην οποία τοποθετείται η στοιχειώδης συσκευασία.

25. *Επισήμανση:*

οι ενδείξεις επί της εξωτερικής ή επί της στοιχειώδους συσκευασίας.

26. *Φύλλο οδηγιών:*

το ενημερωτικό έντυπο για το χρήστη, το οποίο συνοδεύει το φάρμακο.

▼M4

27. *Οργανισμός:*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων που ιδρύθηκε με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 [1]

28. *Κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση του φαρμάκου:*

— κάθε κίνδυνος συνδεόμενος με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όσον αφορά την υγεία των ασθενών ή τη δημόσια υγεία,

[1] ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

▼M4

— κάθε κίνδυνος ανεπιθύμητων επιπτώσεων στο περιβάλλον.

28. *Σχέση κινδύνου/οφέλους:*

Αξιολόγηση των θετικών θεραπευτικών επιδράσεων του φαρμάκου σε σχέση με τους κινδύνους όπως ορίζονται στο σημείο 28, πρώτη περίπτωση.

▼M3

29. *Παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης:*

Το φάρμακο φυτικής προέλευσης το οποίο πληροί τους όρους που ορίζονται στο άρθρο 16α παράγραφος 1.

30. *Φάρμακο φυτικής προέλευσης:*

Κάθε 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.

31. *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 ενίοτε νωπά. 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).

32. *Φυτικά παρασκευάσματα:*

Τα παρασκευάσματα που λαμβάνονται διά της υποβολής φυτικών ουσιών σε επεξεργασία, όπως εκχύλιση, απόσταξη, έκθλιψη, κλασμάτωση, καθαρισμό, συμπύκνωση ή ζύμωση. Στα φυτικά παρασκευάσματα συγκαταλέγονται οι τεμαχισμένες ή κονιοποιημένες φυτικές ουσίες, τα βάμματα, τα εκχυλίσματα, τα αιθέρια έλαια, οι χυμοί που προέρχονται από έκθλιψη και τα μεταποιημένα εξιδρώματα.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ II

**ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ**

▼M4

*Άρθρο 2*

1. Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται μόνο στα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση που προορίζονται να κυκλοφορήσουν στην αγορά των κρατών μελών και παρασκευάζονται βιομηχανικώς ή για την παρασκευή των οποίων χρησιμοποιείται κάποια βιομηχανική μέθοδος.

2. Σε περιπτώσεις αμφιβολίας, όταν, βάσει όλων των χαρακτηριστικών του, ένα προϊόν μπορεί να ανταποκρίνεται στον ορισμό του «φαρμάκου» και στον ορισμό προϊόντος καλυπτόμενου από άλλο κοινοτικό νομοθετικό κείμενο, εφαρμόζεται η παρούσα οδηγία.

3. Παρά την παράγραφο 1 και το άρθρο 3, σημείο 4, ο Τίτλος IV της παρούσας οδηγίας εφαρμόζεται σε φάρμακα προοριζόμενα μόνο για εξαγωγή και σε ενδιάμεσα προϊόντα.

▼B

*Άρθρο 3*

Η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται:

▼B

1. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με συνταγή προορισμένη για συγκεκριμένο ασθενή (κοινώς αποκαλούμενο: γαληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιίας)·

2. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με τις ενδείξεις φαρμακοποιίας και προορίζονται να χορηγηθούν απευθείας στους ασθενείς που προμηθεύονται φάρμακα από το φαρμακείο αυτό (κοινώς αποκαλούμενο: γαληνικό σκεύασμα της (ισχύουσας) φαρμακοποιίας)·

▼M4

3. Στα φάρμακα που προορίζονται για πειράματα έρευνας και ανάπτυξης, με την επιφύλαξη της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 4ης Απριλίου 2001, 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 ([1])·

▼B

4. στα ενδιάμεσα προϊόντα που προορίζονται για μεταγενέστερη βιομηχανική επεξεργασία από τον εγκεκριμένο παρασκευαστή·

5. στα ραδιονουκλεΐδια που χρησιμοποιούνται υπό μορφή κλειστής πηγής·

▼M4

6. Στο πλήρες αίμα, το πλάσμα ή τα αιμοσφαίρια ανθρώπινης προέλευσης με εξαίρεση το πλάσμα για την παρασκευή του οποίου χρησιμοποιείται κάποια βιομηχανική μέθοδος.

▼M6

7. Στα φάρμακα προηγμένων θεραπειών, όπως ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, που παρασκευάζονται συστηματικά, σύμφωνα με συγκεκριμένα ποιοτικά κριτήρια, και χρησιμοποιούνται στο ίδιο κράτος μέλος σε νοσοκομείο υπό την αποκλειστική επαγγελματική ευθύνη ιατρού, προκειμένου να συμμορφωθούν με εξατομικευμένη ιατρική συνταγή επί παραγγελία προϊόντος για ένα μεμονωμένο ασθενή.

Η παρασκευή αυτών των προϊόντων εγκρίνεται από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι οι εθνικές απαιτήσεις ανιχνευσιμότητας και φαρμακοεπαγρύπνησης καθώς και τα ειδικά ποιοτικά πρότυπα που αναφέρονται στην παρούσα παράγραφο είναι ισοδύναμα με εκείνα που προβλέπονται σε κοινοτικό επίπεδο για φάρμακα προηγμένων θεραπειών για τα οποία απαιτείται έγκριση σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 2004, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών χορήγησης άδειας και εποπτείας όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη και για κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων ([2]).

▼B

*Άρθρο 4*

1. Καμία διάταξη της παρούσας οδηγίας δεν συνιστά παρέκκλιση από τους κοινοτικούς κανόνες που διέπουν την προστασία από τις ακτινοβολίες των ατόμων που υποβάλλονται σε ιατρικές εξετάσεις ή θεραπεία, ή από τους κοινοτικούς κανόνες που ορίζουν τους βασικούς κανόνες προστασίας της υγείας του πληθυσμού και των εργαζομένων από τους κινδύνους που προκύπτουν από ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

([1]) ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.
([2]) ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1. Κανονισμός όπως τροποποιήθηκε με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 (ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1).

▼B

2. Η παρούσα οδηγία δεν θίγει την απόφαση 86/346/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 25ης Ιουνίου 1986 για την αποδοχή, εξ ονόματος της Κοινότητας, της ευρωπαϊκής συμφωνίας περί ανταλλαγής θεραπευτικών ουσιών ανθρώπινης προελεύσεως ([1]).

3. 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.

4. Η παρούσα οδηγία δεν θίγει την εφαρμογή των εθνικών νομοθεσιών που απαγορεύουν ή περιορίζουν την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν ως αντισυλληπτικά ή για τη διακοπή της κυήσεως. Τα κράτη μέλη γνωστοποιούν τη σχετική εθνική νομοθεσία στην Επιτροπή.

▼M6

5. Η παρούσα οδηγία και όλοι οι κανονισμοί στους οποίους αναφέρεται δεν επηρεάζουν την εφαρμογή εθνικής νομοθεσίας που απαγορεύει ή περιορίζει τη χρήση οποιουδήποτε συγκεκριμένου είδους ανθρώπινων ή ζωικών κυττάρων ή την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που περιέχουν, αποτελούνται ή προέρχονται από αυτά τα κύτταρα για λόγους που δεν εξετάζονται από την προαναφερθείσα κοινοτική νομοθεσία. Τα κράτη μέλη γνωστοποιούν τη σχετική εθνική νομοθεσία στην Επιτροπή. Η Επιτροπή θέτει τις πληροφορίες αυτές στη διάθεση του κοινού σε μητρώο.

▼M4

*Άρθρο 5*

1. Ένα κράτος μέλος μπορεί, κατά την ισχύουσα νομοθεσία και για να ανταποκριθεί σε ειδικές ανάγκες, να εξαιρέσει από την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας τα φάρμακα που χορηγήθηκαν κατόπιν καλόπιστης και αζήτητης παραγγελίας, τα οποία παρασκευάσθηκαν σύμφωνα με τις προδιαγραφές εγκεκριμένου επαγγελματία του τομέα της υγείας και προορίζονται να χορηγηθούν σε συγκεκριμένο ασθενή του, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη.

2. Τα κράτη μέλη 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.

3. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 1, τα κράτη μέλη καταρτίζουν διατάξεις για να εξασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας, οι παρασκευαστές και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας δεν υπέχουν αστική ή διοικητική ευθύνη για συνέπειες που απορρέουν από τη χρήση φαρμάκου εκτός των επιτρεπομένων 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 κοινοτική.

([1]) ΕΕ L 207 της 30.7.1986, σ. 1.

▼M4

4. Η ευθύνη για τα ελαττωματικά προϊόντα, όπως προβλέπεται στην οδηγία 85/374/ΕΚ του Συμβουλίου, της 25ης Ιουλίου 1985, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σε θέματα ευθύνης λόγω ελαττωματικών προϊόντων ([1]), δεν επηρεάζεται από την παράγραφο 3.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ III

**ΘΕΣΗ ΣΕ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ**

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1*

**Άδεια κυκλοφορίας στην αγορά**

*Άρθρο 6*

▼M5

1. ►M6 ►C1 Κανένα φάρμακο δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά σε κράτος μέλος αν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους αυτού σύμφωνα με την παρούσα οδηγία ή εάν δεν έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, που πρέπει να διαβάζεται σε συνδυασμό με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα και τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 ([2]). ◄ ◄

▼M4

Όταν έχει χορηγηθεί αρχική άδεια κυκλοφορίας σε φάρμακο σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο, χορηγείται επίσης άδεια σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο ή περιλαμβάνεται στην αρχική άδεια κυκλοφορίας για οιεσδήποτε πρόσθετες δοσολογίες, φαρμακοτεχνικές μορφές, οδούς χορήγησης και παρουσιάσεις, καθώς και για κάθε τροποποίηση και επέκταση. Όλες αυτές οι άδειες κυκλοφορίας θεωρούνται ότι ανήκουν στην ίδια γενική άδεια κυκλοφορίας, ιδίως για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 10, παράγραφος 1.

1α. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά είναι υπεύθυνος για την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Ο ορισμός αντιπροσώπου δεν απαλλάσσει τον κάτοχο της αδείας κυκλοφορίας από την οικεία κατά νόμον ευθύνη.

▼B

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται επίσης για τις γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, ►M4 κιτ ◄ και ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρόδρομους ραδιονουκλεϊδίων, καθώς επίσης και για βιομηχανικώς παρασκευαζόμενα ραδιοφάρμακα.

*Άρθρο 7*

Δεν απαιτείται άδεια για ραδιοφάρμακα που παρασκευάζονται τη στιγμή της χρήσεως από άτομα ή κέντρα που, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία, είναι εξουσιοδοτημένα να χρησιμοποιούν τέτοια φάρμακα σε εγκεκριμένο υγειονομικό κέντρο, αποκλειστικά από εγκεκριμένες γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, ►M4 κιτ ◄ ή πρόδρομους ραδιονουκλεϊδίων, σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή.

([1]) ΕΕ L 210 της 7.8.1985, σ. 29. Οδηγία η οποία τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/34/ΕC του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 141 της 4.6.1999, σ. 20).

([2]) ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1.

▼B

*Άρθρο 8*

1. Για να χορηγηθεί μια άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου που δεν εκδίδεται βάσει της διαδικασίας που θεσπίζεται με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, υποβάλλεται αίτηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

2. Άδεια κυκλοφορίας στην αγορά χορηγείται μόνο σε αιτούντα που είναι εγκατεστημένος στην Κοινότητα.

3. Στην αίτηση επισυνάπτονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που παρουσιάζονται σύμφωνα με τις ενδείξεις του παραρτήματος Ι:

α) Όνομα ή εταιρική επωνυμία και κατοικία ή έδρα της εταιρείας του αιτούντος και, κατά περίπτωση, του παρασκευαστή.

▼M4

β) Ονομασία του φαρμάκου.

γ) Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του φαρμάκου, η οποία περιλαμβάνει μνεία στη διεθνή κοινή ονομασία (ΔΚΟ) την οποία συστήνει η ΠΟΥ όταν υφίσταται ΔΚΟ του φαρμάκου, ή μνεία στην οικεία χημική ονομασία

γα) Αξιολόγηση των κινδύνων που το φάρμακο θα μπορούσε να εγκυμονεί για το περιβάλλον. Οι επιπτώσεις αυτές πρέπει να εξετάζονται και, κατά περίπτωση, να προβλέπονται ειδικές διατάξεις για τον περιορισμό τους.

▼B

δ) Περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

ε) Θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και παρενέργειες.

στ) Δοσολογία, φαρμακευτική μορφή, τρόπος και οδός χορήγησης και αναμενόμενη διάρκεια ζωής του φαρμάκου.

▼M4

ζ) Επεξηγήσεις για κάθε μέτρο προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται για την αποθήκευση του φαρμάκου, τη χορήγησή του στους ασθενείς και τη διάθεση των υπολειμμάτων, μαζί με υπόδειξη των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζει το φάρμακο για το περιβάλλον.

η) Περιγραφή των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή.

θ) Αποτελέσματα των:

— φαρμακευτικών (φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών) δοκιμών,

— προκλινικών (τοξικολογικών και φαρμακολογικών) δοκιμών,

— κλινικών δοκιμών.

θα) Λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και, όπου ενδείκνυται, διαχείρισης του κινδύνου, που θα εισάγει ο αιτών.

θβ) Δήλωση ότι οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης πληρούν τις δεοντολογικές απαιτήσεις της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ

ι) Συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 11, μια μακέτα της εξωτερικής συσκευασίας που να περιλαμβάνει τις προβλεπόμενες στο άρθρο 54 ενδείξεις και της στοιχειώδους συσκευασίας του φαρμάκου που να περιλαμβάνει τις προβλεπόμενες στο άρθρο 55 ενδείξεις, καθώς και ένα φύλλο οδηγιών σύμφωνο με το άρθρο 59.

▼B

ια) Πιστοποιητικό από το οποίο να προκύπτει ότι ο παρασκευαστής έχει λάβει στην χώρα του άδεια να παράγει φάρμακα.

ιβ) Αντίγραφο κάθε άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται υπό εξέταση αίτηση για άδεια υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία. Αντίγραφο της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 11 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 21, καθώς και αντίγραφο του φύλλου οδηγιών που προτείνεται σύμφωνα με το άρθρο 59 ή που εγκρίνεται από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 61. Λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά την έγκριση του προϊόντος είτε από την Κοινότητα είτε από τρίτη χώρα, και τους λόγους που οδήγησαν στην απόφαση αυτή.

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να ενημερώνονται τακτικά.

▼M4

ιγ) Αντίγραφο κάθε χαρακτηρισμού του φαρμάκου ως ορφανού βάσει του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 141/2000 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Δεκεμβρίου 1999, για τα ορφανά φάρμακα [1], συνοδευόμενο από αντίγραφο της σχετικής γνωμοδότησης του Οργανισμού.

ιδ) Απόδειξη ότι ο αιτών διαθέτει ειδικευμένο πρόσωπο, αρμόδιο για την φαρμακοεπαγρύπνηση, και κατάλληλα μέσα για να αναφέρει κάθε εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είτε στην Κοινότητα είτε σε τρίτη χώρα.

Τα έγγραφα και οι πληροφορίες που αφορούν τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών, προκλινικών και κλινικών δοκιμών που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο, στοιχείο θ), συνοδεύονται από λεπτομερείς εκθέσεις συντασσόμενες σύμφωνα με το άρθρο 12.

▼B

*Άρθρο 9*

Επιπλέον των απαιτήσεων που καθορίζονται στα άρθρα 8 και 10 παράγραφος 1, η αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για μια γεννήτρια ραδιονουκλεϊδίων πρέπει να περιέχει επίσης τις ακόλουθες πληροφορίες και χαρακτηριστικά:

— γενική περιγραφή του συστήματος καθώς και λεπτομερή περιγραφή των στοιχείων του συστήματος που μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση ή την ποιότητα της παρασκευής του θυγατρικού νουκλεϊδίου,

— το ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά του εκλούσματος ή της εξάχνωσης.

▼M4

*Άρθρο 10*

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8, παράγραφος 3, στοιχείο θ) και με την επιφύλαξη της νομοθεσίας περί βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας, ο αιτών δεν υποχρεούται να προσκομίζει τα αποτελέσματα των προκλινικών και κλινικών δοκιμών αν μπορεί να αποδείξει ότι το φάρμακο είναι γενόσημο φάρμακο ενός φαρμάκου αναφοράς για το οποίο έχει ή είχε εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, κατά την έννοια του άρθρου 6, πριν από οκτώ τουλάχιστον έτη σε ένα κράτος μέλος ή στην Κοινότητα.

[1] ΕΕ L 18 της 22.1.2000, σ. 1.

▼M4

Γενόσημο φάρμακο για το οποίο έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας δυνάμει της παρούσας διάταξης δεν κυκλοφορεί στην αγορά πριν παρέλθει δεκαετία από την αρχική άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος αναφοράς.

Το πρώτο εδάφιο 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.

Η δεκαετής περίοδος που προβλέπεται στο δεύτερο εδάφιο αυξάνεται σε ένδεκα έτη, κατ' ανώτατο όριο, εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας λάβει, κατά τη διάρκεια των οκτώ πρώτων ετών της εν λόγω δεκαετούς περιόδου, άδεια για μία ή περισσότερες νέες θεραπευτικές ενδείξεις που κρίνεται, κατά την επιστημονική αξιολόγηση η οποία διενεργείται πριν την έγκρισή τους, ότι συνεπάγονται σημαντικό κλινικό όφελος σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπευτικές μεθόδους.

2. Για τους σκοπούς του παρόντος άρθρου:

α) ως «φάρμακο αναφοράς» νοείται ένα φάρμακο το οποίο εγκρίνεται δυνάμει του άρθρου 6, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 8,

β) ως «γενόσημο φάρμακο» νοείται ένα φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακευτική μορφή όπως το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί βάσει των κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θα θεωρούνται ως μία και η αυτή δραστική ουσία, εκτός εάν οι ιδιότητές τους διαφέρουν σημαντικά από απόψεως ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας· στην περίπτωση αυτή πρέπει να παρασχεθούν από τον αιτούντα συμπληρωματικά στοιχεία που να αποδεικνύουν την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων επιτρεπομένης δραστικής ουσίας. Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή. Ο αιτών μπορεί να απαλλαγεί από τις μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αν μπορεί να αποδείξει ότι το γενόσημο φάρμακο πληροί τα σχετικά κριτήρια, όπως ορίζονται στους οικείους λεπτομερείς προσανατολισμούς.

3. Όταν ένα φάρμακο δεν εμπίπτει στον, κατά την παράγραφο 2, στοιχείο β), ορισμό του γενόσημου φαρμάκου, ή και όταν η βιοϊσοδυναμία δεν μπορεί να καταδειχθεί με μελέτες βιοδιαθεσιμότητας, ή σε περίπτωση αλλαγών της ή των δραστικών ουσιών, των θεραπευτικών ενδείξεων, της δοσολογίας, της φαρμακοτεχνικής μορφής ή της οδού χορήγησης σε σχέση με το φάρμακο αναφοράς, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων προκλινικών ή κλινικών δοκιμών.

4. Όταν ένα βιολογικό φάρμακο, παρεμφερές με βιολογικό προϊόν αναφοράς, δεν πληροί τις προϋποθέσεις του ορισμού των γενοσήμων φαρμάκων, ιδίως λόγω διαφορών στις πρώτες ύλες ή μεταξύ των διαδικασιών παρασκευής του βιολογικού φαρμάκου και του βιολογικού προϊόντος αναφοράς, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων προκλινικών ή κλινικών δοκιμών που συνδέονται με αυτές τις προϋποθέσεις. Ο τύπος και η ποσότητα των προς υποβολή συμπληρωματικών στοιχείων πρέπει να πληρούν τα κριτήρια του παραρτήματος Ι και τις σχετικές κατευθυντήριες

▼M4

γραμμές. Τα αποτελέσματα άλλων δοκιμών από το φάκελο του φαρμάκου αναφοράς δεν παρέχονται.

5. Πέραν των διατάξεων της παραγράφου 1, στις περιπτώσεις που υποβάλλεται αίτηση για νέα ένδειξη μιας ουσίας εγνωσμένης αξίας, χορηγείται αποκλειστικότητα των σχετικών δεδομένων επί μη σωρευτική περίοδο ενός έτους, υπό τον όρο ότι έχουν διενεργηθεί σημαντικές προκλινικές ή κλινικές μελέτες σε σχέση με την νέα ένδειξη.

6. Η πραγματοποίηση των μελετών και των δοκιμών που απαιτούνται για την εφαρμογή των παραγράφων 1, 2, 3 και 4 και οι προκύπτουσες πρακτικές συνέπειες δεν θεωρείται ότι αντιβαίνουν στα δικαιώματα ευρεσιτεχνίας ή στα πρόσθετα πιστοποιητικά προστασίας για τα φάρμακα.

*Άρθρο 10α*

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8, παράγραφος 3, στοιχείο θ), και υπό την επιφύλαξη του δικαίου της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας, ο αιτών δεν υποχρεούται να προσκομίζει τα αποτελέσματα των προκλινικών ή κλινικών δοκιμών όταν μπορεί να αποδείξει ότι οι ενεργές ουσίες του φαρμάκου βρίσκονται σε καθιερωμένη ιατρική χρήση από δεκαετίας και πλέον στην Κοινότητα και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτά επίπεδα ασφαλείας βάσει των όρων που προβλέπονται στο παράρτημα Ι. Σ' αυτή την περίπτωση, τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών αντικαθίστανται από κατάλληλη επιστημονική βιβλιογραφία.

*Άρθρο 10β*

Όσον αφορά ένα φάρμακο το οποίο περιέχει δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται στη σύνθεση εγκεκριμένων φαρμάκων, οι οποίες όμως δεν έχουν μέχρι στιγμής συνδυασθεί για θεραπευτικούς σκοπούς, προσκομίζονται τα αποτελέσματα νέων προκλινικών ή νέων κλινικών δοκιμών του συνδυασμού σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο ι), χωρίς να απαιτείται να προσκομίζεται η σχετική επιστημονική τεκμηρίωση για κάθε επιμέρους δραστική ουσία.

*Άρθρο 10γ*

Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας μπορεί να συναινέσει στη χρήση της φαρμακευτικής, προκλινικής και κλινικής τεκμηρίωσης που υπάρχει στο φάκελο του φαρμάκου προκειμένου να εξετασθεί μεταγενέστερη αίτηση για φάρμακο που έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή.

*Άρθρο 11*

Η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνει, με την κατωτέρω σειρά, τα ακόλουθα στοιχεία:

1. Ονομασία του φαρμάκου, ακολουθούμενη από τη δοσολογία και τη φαρμακοτεχνική μορφή.

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και σε συστατικά του εκδόχου, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμάκου. Χρησιμοποιούνται οι κοινές ονομασίες ή οι χημικές ονομασίες.

3. Φαρμακευτική μορφή.

4. Κλινικές πληροφορίες:

4.1. θεραπευτικές ενδείξεις,

▼M4

4.2. δοσολογία και τρόπος χορήγησης για τους ενήλικες, καθώς επίσης, στο μέτρο του αναγκαίου για τα παιδιά,

4.3. αντενδείξεις,

4.4. 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,

4.5. αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες αλληλεπιδράσεις,

4.6. χορήγηση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού,

4.7. επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών,

4.8. ανεπιθύμητες επιπτώσεις,

4.9. υπέρβαση της δοσολογίας (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντίδοτα).

5. Φαρμακολογικές ιδιότητες:

5.1. φαρμακοδυναμικές ιδιότητες,

5.2. φαρμακοκινητικές ιδιότητες,

5.3. προκλινικά στοιχεία ασφαλείας.

6. Φαρμακευτικές πληροφορίες:

6.1. κατάλογος εκδόχων,

6.2. σημαντικές ασυμβατότητες,

6.3. διάρκεια σταθερότητας, αν απαιτείται μετά την ανασύσταση του φαρμάκου ή όταν η στοιχειώδης συσκευασία ανοίγεται για πρώτη φορά,

6.4. ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου,

6.5. φύση και περιεχόμενο του δοχείου,

6.6. ειδικές προφυλάξεις για την εξάλειψη χρησιμοποιηθέντος φαρμάκου ή των αποβλήτων του φαρμάκου αυτού, εφόσον συντρέχει λόγος.

7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας.

8. Αριθμός (-οί) της άδειας κυκλοφορίας.

9. Ημερομηνία της πρώτης άδειας/ή της ανανέωσης της άδειας.

10. Ημερομηνία επανεξέτασης του κειμένου.

11. Για τα ραδιοφάρμακα, λεπτομερή και πλήρη στοιχεία της εσωτερικής δοσιμετρίας των ακτινοβολιών.

12. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, συμπληρωματικές λεπτομερείς οδηγίες για το παρασκεύασμα επί τόπου για χρήση ως έχει, και τον έλεγχο ποιότητας του παρασκευάσματος αυτού και, κατά την περίπτωση, για τη μέγιστη περίοδο αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της οποίας κάθε ενδιάμεσο παρασκεύασμα, όπως ένα έκλουσμα, ή το έτοιμο προς χρήση ραδιοφαρμακευτικό προϊόν, πληροί τις προδιαγραφές του.

Για τις άδειες βάσει του άρθρου 10, τα τμήματα της περίληψης των χαρακτηριστικών του φαρμάκου αναφοράς που αναφέρονται στις ενδείξεις ή στις μορφές ποσολογίας τα οποία καλύπτονταν από το νόμο περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας όταν το γενόσημο φάρμακο διετέθη στην αγορά δεν χρειάζεται να περιλαμβάνονται.

▼M4

*Άρθρο 12*

1. Ο αιτών μεριμνά ώστε πριν υποβληθεί στις αρμόδιες αρχές η λεπτομερής συγκεφαλαίωση που προβλέπεται στο τελευταίο εδάφιο του άρθρου 8, παράγραφος 3, να συντάσσεται και να υπογράφεται από άτομα που έχουν τα απαραίτητα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα, τα οποία θα πρέπει να εκτίθενται σε ένα σύντομο βιογραφικό σημείωμα.

2. Τα άτομα που έχουν τα απαραίτητα τεχνικά και επαγγελματικά προσόντα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 πρέπει να αιτιολογούν την ενδεχόμενη προσφυγή στην επιστημονική βιβλιογραφία που αναφέρεται στο άρθρο 10α, υπό τους όρους που προβλέπονται στο παράρτημα I.

3. Οι λεπτομερείς συγκεφαλαιώσεις αποτελούν τμήμα του φακέλου που υποβάλλει ο αιτών στις αρμόδιες αρχές.

▼B

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2*

**Ειδικές διατάξεις για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα**

▼M4

*Άρθρο 13*

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε τα ομοιοπαθητικά φάρμακα που παρασκευάζονται και διατίθενται στην αγορά της Κοινότητας να έχουν εγκριθεί ή καταχωρισθεί σύμφωνα με τα άρθρα 14, 15 και 16, εκτός εάν τα εν λόγω φάρμακα καλύπτονται από καταχώριση ή άδεια που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία έως και τις 31 Δεκεμβρίου 1993. Σε περίπτωση καταχώρισης, εφαρμόζονται τα άρθρα 28 και 29, παράγραφοι 1 έως 3.

2. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν μια ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρισης των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 14.

▼B

*Άρθρο 14*

1. Στην ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης μπορούν να υπάγονται μόνον τα ομοιοπαθητικά φάρμακα που ανταποκρίνονται στους ακόλουθους όρους:

— χορήγηση από το στόμα ή εξωτερική χρήση,

— απουσία ειδικής θεραπευτικής ένδειξης στην ετικέτα ή σε οποιαδήποτε πληροφόρηση σχετικά με το φάρμακο,

— βαθμός αραίωσης που εγγυάται το αβλαβές του φαρμάκου· ειδικότερα, το παρασκεύασμα πρέπει να περιέχει λιγότερο από ένα μέρος ανά 10 000 του μητρικού βάμματος και λιγότερο από το 1/100 της μικρότερης δόσης που χρησιμοποιείται, ενδεχομένως, στην αλλοπαθητική των ενεργών ουσιών των οποίων η παρουσία σε ένα αλλοπαθητικό φάρμακο συνεπάγεται την υποχρέωση προσκόμισης ιατρικής συνταγής.

▼M7

Σε περίπτωση που δικαιολογείται από νέες επιστημονικές γνώσεις, η Επιτροπή δύναται να προσαρμόσει τις διατάξεις του πρώτου εδαφίου τρίτη περίπτωση. Το μέτρο αυτό, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼B

Κατά την καταχώρηση, τα κράτη μέλη καθορίζουν την ταξινόμηση του φαρμάκου όσον αφορά τον τρόπο χορήγησής του.

2. Τα κριτήρια και οι κανόνες της διαδικασίας που προβλέπονται από το άρθρο 4 παράγραφος 4, το άρθρο 17 παράγραφος 1 και τα άρθρα 22 έως 26, 112, 116 και 125 εφαρμόζονται κατ' αναλογία και στη διαδικασία απλοποιημένης καταχώρησης των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, εκτός από την απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

▼M4

_____

▼B

*Άρθρο 15*

Η ειδική απλοποιημένη αίτηση καταχώρησης μπορεί να καλύπτει μια σειρά φαρμάκων που λαμβάνονται από την 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 φαρμάκων αυτών:

— επιστημονική ονομασία ή οποιαδήποτε άλλη ονομασία περιέχεται σε μια φαρμακοποιία της ή των ομοιοπαθητικών πηγών, με ένδειξη των διαφόρων οδών χορήγησης, των φαρμακευτικών μορφών και βαθμών αραίωσης προς καταχώρηση,

▼M4

— φάκελος που περιγράφει τη λήψη και τον έλεγχο της ή των αρχικών ομοιοπαθητικών πηγών και αιτιολογεί τον ομοιοπαθητική τους χρήση με βάση τη δέουσα βιβλιογραφία,

▼B

— φάκελος παρασκευής και ελέγχου για κάθε φαρμακευτική μορφή και περιγραφή των μεθόδων αραίωσης και ενδυνάμωσης,

— άδεια παρασκευής των συγκεκριμένων φαρμάκων,

— αντίγραφο των καταχωρήσεων ή αδειών που έχουν ενδεχομένως ληφθεί για τα ίδια φάρμακα σε άλλα κράτη μέλη,

▼M4

— μία ή περισσότερες μακέτες της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας των προς καταχώριση φαρμάκων,

▼B

— στοιχεία σταθερότητας του φαρμάκου.

*Άρθρο 16*

1. Η έγκριση και η επισήμανση των ομοιοπαθητικών φαρμάκων εκτός εκείνων που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 της παρούσας οδηγίας πραγματοποιείται σύμφωνα με τα ►**M4** άρθρα 8 και 10, 10α, 10β, 10γ και 11 ◄.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να εισάγει ή να διατηρεί στο έδαφός του ειδικούς κανόνες για τις ►**M4** προκλινικές ◄ και κλινικές δοκιμές των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1, σύμφωνα με τις αρχές και τις ιδιαιτερότητες της ομοιοπαθητικής ιατρικής που ασκείται σ' αυτό το κράτος μέλος.

Στην περίπτωση αυτή, το κράτος μέλος κοινοποιεί στην Επιτροπή τους ισχύοντες ειδικούς κανόνες.

3. Οι διατάξεις του τίτλου IX εφαρμόζονται και στα ομοιοπαθητικά φάρμακα, πλην αυτών του άρθρου 14 παράγραφος 1.

▼M3

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2α*

**Ειδικές διατάξεις που ισχύουν για τα παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης**

*Άρθρο 16α*

1. Θεσπίζεται απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης (εφεξής καλούμενη «καταχώριση παραδοσιακής χρήσης») για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης τα οποία πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

α) έχουν 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 δοσολογία και ποσολογία·

γ) είναι παρασκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα, εξωτερικά ή/και με εισπνοή·

δ) έχει ολοκληρωθεί η περίοδος παραδοσιακής χρήσης που ορίζεται στο άρθρο 16 γ παράγραφος 1 στοιχείο γ)·

ε) τα στοιχεία για την παραδοσιακή χρήση του φαρμάκου είναι επαρκή· ειδικότερα, το προϊόν αποδεικνύει ότι δεν είναι επιβλαβές υπό τις καθορισμένες συνθήκες χρήσης, οι δε φαρμακολογικές ιδιότητες ή η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου τεκμαίρονται από τη μακροχρόνια χρήση και πείρα.

2. Παρά το άρθρο 1 σημείο 30, η παρουσία στο φάρμακο φυτικής προέλευσης βιταμινών ή ανόργανων αλάτων για την ασφάλεια των οποίων υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία δεν εμποδίζει το προϊόν 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 συστατικών όσον αφορά την ή τις διεκδικούμενες καθορισμένες ενδείξεις.

3. Ωστόσο, οι διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου δεν ισχύουν, όταν οι αρμόδιες αρχές κρίνουν ότι το παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης πληροί τα κριτήρια για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 ή για καταχώριση σύμφωνα με το άρθρο 14.

*Άρθρο 16β*

1. Ο αιτών και ο κάτοχος καταχώρισης πρέπει να είναι εγκατεστημένοι στην Κοινότητα.

2. Για να γίνει καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αίτηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

*Άρθρο 16γ*

1. Στην αίτηση επισυνάπτονται:

α) τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα:

i) που αναφέρονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως η), ι) και ια)·

ii) τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών δοκιμών που αναφέρονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο θ) δεύτερη περίπτωση·

▼M3

iii) συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, χωρίς τα στοιχεία που καθορίζονται στο άρθρο 11 παράγραφος 4·

iv) σε περίπτωση που πρόκειται για συνδυασμούς, όπως αναφέρεται στο άρθρο 1 σημείο 30 ή στο άρθρο 16α παράγραφος 2, τα στοιχεία που ορίζονται στο άρθρο 16α παράγραφος 1 στοιχείο ε), ως προς τον ίδιο το συνδυασμό· εάν τα επιμέρους δραστικά συστατικά δεν είναι επαρκώς γνωστά, τα στοιχεία πρέπει να αφορούν επίσης τα επιμέρους δραστικά συστατικά·

β) τυχόν καταχώριση ή άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί στον αιτούντα σε άλλο κράτος μέλος ή τρίτη χώρα προκειμένου να κυκλοφορήσει το φάρμακο στην αγορά, καθώς και αναλυτικά στοιχεία τυχόν αποφάσεως για απόρριψη της χορήγησης αδείας κυκλοφορίας ή της καταχώρισης, είτε στην Κοινότητα είτε σε τρίτη χώρα, και η αιτιολογία της απόφασης αυτής·

γ) αποδείξεις από βιβλιογραφία ή εμπειρογνώμονα ότι το συγκεκριμένο φάρμακο ή αντίστοιχο προϊόν έχει συμπληρώσει τριακονταετή τουλάχιστον περίοδο ιατρικής χρήσης πριν από την ημερομηνία της αίτησης, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 15 ετών μέσα στην Κοινότητα. Κατόπιν αιτήσεως του κράτους μέλους στο οποίο έχει υποβληθεί η αίτηση για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, η επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης εκπονεί γνώμη σχετικά με την καταλληλότητα των αποδείξεων μακροχρόνιας χρήσης του προϊόντος ή του αντιστοίχου προϊόντος. Το κράτος μέλος υποβάλλει σχετική τεκμηρίωση προς στήριξη της παραπομπής·

δ) βιβλιογραφική επισκόπηση των στοιχείων ασφάλειας μαζί με έκθεση εμπειρογνώμονος, και εφόσον απαιτείται από την αρμόδια αρχή, κατόπιν πρόσθετου αιτήματος, τα αναγκαία στοιχεία που απαιτούνται για την εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου.

Το παράρτημα Ι ισχύει κατ' αναλογία για τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που αναφέρονται στο στοιχείο α).

2. Ένα προϊόν είναι αντίστοιχο, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1 στοιχείο γ), εάν έχει τα ίδια δραστικά συστατικά, ανεξαρτήτως των χρησιμοποιουμένων εκδόχων, την αυτή ή παρόμοια σκοπούμενη χρήση, ισοδύναμη δοσολογία και ποσολογία και τον ίδιο ή παρόμοιο τρόπο χορήγησης, όπως το φάρμακο για το οποίο υποβάλλεται αίτηση.

3. Η απαίτηση να αποδεικνύεται η τριακονταετής περίοδος ιατρικής χρήσης, που αναφέρεται στην παράγραφο 1 στοιχείο γ), μπορεί να πληρούται ακόμη και στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η εμπορία του προϊόντος δεν στηριζόταν σε ειδική άδεια κυκλοφορίας. Μπορεί ομοίως να πληρούται εάν τα συστατικά του φαρμάκου μειώθηκαν αριθμητικά ή ποσοτικά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

4. Εάν το προϊόν έχει χρησιμοποιηθεί στην Κοινότητα επί λιγότερο από 15 έτη, αλλά κατά τα άλλα είναι επιλέξιμο για απλουστευμένη καταχώριση, το κράτος μέλος στο οποίο έχει υποβληθεί η αίτηση καταχώρισης παραδοσιακής χρήσης παραπέμπει το προϊόν στην επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης. Το κράτος μέλος υποβάλλει σχετική τεκμηρίωση προς στήριξη της παραπομπής.

Η επιτροπή εξετάζει κατά πόσον πληρούνται πλήρως τα άλλα κριτήρια για απλουστευμένη καταχώριση που αναφέρονται στο άρθρο 16α. Εάν η επιτροπή κρίνει ότι αυτό είναι δυνατόν, καταρτίζει κοινοτική φυτική μονογραφία, όπως αναφέρεται στο άρθρο 16η παράγραφος 3, η οποία λαμβάνεται υπόψη από το κράτος μέλος όταν λαμβάνει την τελική του απόφαση.

*Άρθρο 16δ*

1. Με την επιφύλαξη του άρθρου 16η παράγραφος 1, το κεφάλαιο 4 του τίτλου ΙΙΙ εφαρμόζεται κατ' αναλογία για τις καταχωρίσεις που γίνονται σύμφωνα με το άρθρο 16α, εφόσον:

▼M3

α) έχει καταρτισθεί κοινοτική φυτική μονογραφία, σύμφωνα με το άρθρο 16η παράγραφος 3, ή

β) το φάρμακο φυτικής προέλευσης συνίσταται από φυτικές ουσίες, παρασκευάσματα ή συνδυασμούς τους που περιέχονται στον κατάλογο του άρθρου 16στ.

2. Όσον αφορά άλλα φάρμακα φυτικής προέλευσης, κατά τα αναφερόμενα στο άρθρο 16α, κάθε κράτος μέλος, κατά την αξιολόγηση αίτησης για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, λαμβάνει δεόντως υπόψη τις καταχωρίσεις που έχουν γίνει σε άλλο κράτος μέλος σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο.

*Άρθρο 16ε*

1. Η καταχώριση παραδοσιακής χρήσης απορρίπτεται εάν η αίτηση δεν είναι σύμφωνη με τα άρθρα 16α, 16β ή 16 γ ή εάν συντρέχει ένας τουλάχιστον από τους ακόλουθους λόγους:

α) η ποιοτική ή/και ποσοτική σύνθεση δεν είναι η δηλούμενη·

β) οι ενδείξεις δεν πληρούν τους όρους που ορίζονται στο άρθρο 16α·

γ) το προϊόν 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 που το ζητά, τυχόν απόφασή τους με την οποία απορρίπτουν την καταχώριση παραδοσιακής χρήσης, καθώς και την αιτιολόγηση για την απόρριψή της.

*Άρθρο 16στ*

1. Καταρτίζεται κατάλογος φυτικών ουσιών, παρασκευασμάτων και συνδυασμών τους σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 121 παράγραφος 2, για χρήση σε παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης. Ο κατάλογος αναγράφει, για κάθε φυτική ουσία, την ένδειξη, την καθορισμένη δοσολογία και την ποσολογία, τον τρόπο χορήγησης και κάθε άλλη πληροφορία που είναι απαραίτητη για την ασφαλή χρήση της φυτικής ουσίας ως παραδοσιακού φαρμάκου.

2. Εάν η αίτηση για καταχώριση παραδοσιακής χρήσης αφορά φυτική ουσία, παρασκεύασμα ή συνδυασμό τους που αναγράφεται στον κατάλογο που αναφέρεται στην παράγραφο 1, δεν απαιτείται η παροχή των στοιχείων που προβλέπονται στο άρθρο 16, παράγραφος 1 στοιχεία β), γ) και δ). Το άρθρο 16ε παράγραφος 1 στοιχεία γ) και δ) δεν εφαρμόζεται.

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 16γ παράγραφος 1 υποβληθούν εντός τριών μηνών.

*Άρθρο 16ζ*

1. Το άρθρο 3 παράγραφοι 1 και 2, το άρθρο 4 παράγραφος 4, το άρθρο 6 παράγραφος 1, το άρθρο 12, το άρθρο 17 παράγραφος 1, τα άρθρα 19, 20, 23, 24, 25, 40 έως 52, 70 έως 85, 101 έως 108, το άρθρο 11, παράγραφοι 1 και 3, τα άρθρα 112, 116 έως 118, 122, 123, 125, το

▼M3

άρθρο 126 δεύτερο εδάφιο και το άρθρο 127 της παρούσας οδηγίας, καθώς και η οδηγία 91/356/ΕΟΚ της Επιτροπής ([1]), ισχύουν κατ' αναλογία για την καταχώριση παραδοσιακής χρήσης που γίνεται δυνάμει του παρόντος κεφαλαίου.

2. Επιπλέον των απαιτήσεων των άρθρων 54 έως 65, στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης πρέπει να δηλώνεται:

α) ότι το προϊόν είναι παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης προς χρήση για καθορισμένη(-ες) ένδειξη(-εις), με βάση αποκλειστικά τη μακροχρόνια χρήση, και

β) ότι ο χρήστης θα πρέπει να συμβουλευθεί γιατρό ή άλλον αναγνωρισμένο επαγγελματία στον τομέα της υγείας σε περίπτωση εμμονής των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της χρήσης του φαρμάκου, ή εάν διαπιστωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών.

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 των άρθρων 86 έως 99, οι διαφημίσεις φαρμάκου το οποίο καταχωρίζεται δυνάμει του παρόντος κεφαλαίου περιέχουν την ακόλουθη δήλωση: Παραδοσιακό φάρμακο φυτικής προέλευσης προς χρήση για καθορισμένη(-ες) ένδειξη(-εις), με βάση αποκλειστικά τη μακροχρόνια χρήση.

*Άρθρο 16η*

1. Συγκροτείται επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης. Η εν λόγω επιτροπή υπάγεται στον Οργανισμό και έχει τις ακόλουθες αρμοδιότητες:

α) Όσον αφορά τις απλουστευμένες καταχωρίσεις:

— να εκτελεί τα καθήκοντα που απορρέουν από το άρθρο 16γ παράγραφοι 1 και 4,

— να εκτελεί τα καθήκοντα που απορρέουν από το άρθρο 16δ,

— να καταρτίζει σχέδιο καταλόγου φυτικών ουσιών, παρασκευασμάτων και συνδυασμών τους, όπως αναφέρεται στο άρθρο 16στ παράγραφος 1 και

— να καταρτίζει κοινοτικές μονογραφίες για παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου.

β) Όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας φαρμάκων φυτικής προέλευσης, να καταρτίζει κοινοτικές φυτικές μονογραφίες, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου.

γ) Όσον αφορά παραπομπές στον Οργανισμό, δυνάμει του κεφαλαίου 4 του τίτλου ΙΙΙ, σχετικά με φάρμακα φυτικής προέλευσης, όπως αναφέρεται στο άρθρο 16α, να εκτελεί τα καθήκοντα που ορίζονται στο άρθρο 32.

δ) Όταν παραπέμπονται άλλα φάρμακα που περιέχουν φυτικές ουσίες στον Οργανισμό, δυνάμει του κεφαλαίου 4 του τίτλου ΙΙΙ, να διατυπώνει γνώμη για τη φυτική ουσία, οσάκις ενδείκνυται.

Τέλος, η επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης εκτελεί οιοδήποτε άλλο καθήκον με το οποίο την επιφορτίζει το κοινοτικό δίκαιο.

Ο κατάλληλος συντονισμός με την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση εξασφαλίζεται με τη διαδικασία που θεσπίζει ο γενικός διευθυντής του Οργανισμού σύμφωνα με το άρθρο 57 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

([1]) ΕΕ L 193 της 17.7.1991, σ. 30.

▼M3

2. Κάθε κράτος μέλος διορίζει ένα τακτικό μέλος και ένα αναπληρωματικό μέλος της επιτροπής φαρμάκων φυτικής προέλευσης, με τριετή θητεία, η οποία μπορεί να ανανεωθεί.

Τα αναπληρωματικά μέλη εκπροσωπούν και ψηφίζουν για τα μέλη κατά την απουσία τους. Τα τακτικά και τα αναπληρωματικά μέλη επιλέγονται για το ρόλο και την πείρα τους όσον αφορά την αξιολόγηση φαρμάκων φυτικής προέλευσης και αντιπροσωπεύουν τις αρμόδιες εθνικές αρχές.

Η επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης μπορεί να διορίσει με εκλογή πέντε πρόσθετα μέλη κατ' ανώτατο όριο, τα οποία επιλέγονται ανάλογα με τις ιδιαίτερες επιστημονικές τους ικανότητες. Τα μέλη αυτά διορίζονται για θητεία τριών ετών, η οποία μπορεί να ανανεωθεί, και δεν έχουν αναπληρωτές.

Ενόψει του διορισμού με εκλογή των μελών αυτών, η επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης προσδιορίζει τις ιδιαίτερες συμπληρωματικές επιστημονικές ικανότητες του (των) πρόσθετου(-ων) μέλους(-λών). Τα μέλη αυτά επιλέγονται μεταξύ των εμπειρογνωμόνων που ορίζονται από τα κράτη μέλη ή τον Οργανισμό.

Τα μέλη της επιτροπής φαρμάκων φυτικής προέλευσης μπορούν να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες σε ειδικούς επιστημονικούς ή τεχνικούς τομείς.

3. Η επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης εκπονεί κοινοτικές φυτικές μονογραφίες, στο πλαίσιο της εφαρμογής του άρθρου 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο ii), καθώς και μονογραφίες επί των παραδοσιακών φαρμάκων φυτικής προέλευσης. Η εν λόγω επιτροπή αναλαμβάνει κάθε άλλη αρμοδιότητα που της ανατίθεται δυνάμει των διατάξεων του παρόντος κεφαλαίου και του λοιπού κοινοτικού δικαίου.

Όταν έχουν εκπονηθεί κοινοτικές φυτικές μονογραφίες κατά την έννοια της παρούσας παραγράφου, λαμβάνονται υπόψη από τα κράτη μέλη κατά την εξέταση αίτησης. Όταν δεν έχουν ακόμη εκπονηθεί κοινοτικές φυτικές μονογραφίες, μπορεί να γίνεται παραπομπή σε άλλες κατάλληλες μονογραφίες, δημοσιεύσεις ή στοιχεία.

Όταν εκπονούνται νέες κοινοτικές φυτικές μονογραφίες, ο κάτοχος της καταχώρισης εξετάζει κατά πόσον είναι απαραίτητη η τροποποίηση του φακέλου καταχώρισης αναλόγως. Ο κάτοχος της καταχώρισης κοινοποιεί οιαδήποτε τέτοια τροποποίηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

Οι φυτικές μονογραφίες δημοσιεύονται.

4. Οι γενικές διατάξεις του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 2309/93 που αφορούν την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επιτροπή φαρμάκων φυτικής προέλευσης.

*Άρθρο 16θ*

Το αργότερο στις 30 Απριλίου 2007, η Επιτροπή υποβάλλει στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο έκθεση για την εφαρμογή των διατάξεων του παρόντος κεφαλαίου.

Η έκθεση συμπεριλαμβάνει εκτιμήσεις για την πιθανή επέκταση της καταχώρισης παραδοσιακής χρήσης σε άλλες κατηγορίες φαρμάκων.

▼B

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3*

**Διαδικασία για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά**

▼M4

*Άρθρο 17*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου να ολοκληρώνεται εντός διακοσίων δέκα ημερών κατ' ανώτατο όριο από την υποβολή έγκυρης αίτησης.

Προκειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για το ίδιο φάρμακο σύμφωνα με την παρούσα οδηγία σε πλείονα κράτη μέλη, οι αιτήσεις υποβάλλονται βάσει των άρθρων 27 έως 39.

2. Όταν ένα κράτος μέλος διαπιστώνει ότι μια αίτηση άδειας κυκλοφορίας για το ίδιο φάρμακο βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος, το εν λόγω κράτος μέλος αρνείται να εξετάσει την αίτηση και ενημερώνει τον αιτούντα ότι εφαρμόζονται τα άρθρα 27 έως 39.

*Άρθρο 18*

Όταν ένα κράτος μέλος πληροφορείται, σύμφωνα με το άρθρο 8, παράγραφος 3, στοιχείο ιβ), ότι ένα άλλο κράτος μέλος έχει εγκρίνει φάρμακο για το οποίο έχει επίσης υποβληθεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας στο οικείο κράτος μέλος, απορρίπτει την αίτηση αν αυτή δεν έχει υποβληθεί βάσει των άρθρων 27 έως 39.

▼B

*Άρθρο 19*

Για να εξετάσει την αίτηση που υποβάλλεται δυνάμει ►M4 των άρθρων 8 και 10, 10α, 10β και 10γ ◄, οι αρμόδια αρχή των κρατών μελών:

1. οφείλει να ελέγξει, αν ο φάκελος που υπεβλήθη είναι σύμφωνος με ►M4 το άρθρο 8 και τα άρθρα 10, 10α, 10β και 10γ ◄, και να εξετάσει, αν εκπληρώνονται οι προϋποθέσεις για την χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας·

2. μπορεί να υποβάλει το φάρμακο, τις πρώτες ύλες του ή, αν χρειαστεί, τα ενδιάμεσα προϊόντα του ή άλλα συστατικά του, ►M4 σε έλεγχο που διεξάγεται από Επίσημο Εργαστήριο Ελέγχου Φαρμάκων ή από εργαστήριο που ορίζεται από κράτος μέλος για το σκοπό αυτό ◄, και βεβαιώνεται ότι οι μέθοδοι ελέγχου τις οποίες χρησιμοποίησε ο παρασκευαστής και οι οποίες περιγράφονται στο φάκελο σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο ζ), είναι ικανοποιητικές·

3. δύναται ενδεχομένως να απαιτήσει από τον αιτούντα να συμπληρώσει τον φάκελο όσον αφορά τα στοιχεία που αναφέρονται ►M4 στο άρθρο 8 παράγραφος 3, και στα άρθρα 10, 10α, 10β και 10γ ◄. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 17 αναστέλλονται μέχρι να προσκομισθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία. Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται επίσης για τον χρόνο που δίδεται, ενδεχομένως, στον αιτούντα, για να παράσχει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις.

*Άρθρο 20*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε:

▼B

α) οι αρμόδιες αρχές 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 άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο δ) ή και να διενεργήσουν τους ελέγχους κατά τις μεθόδους που περιγράφονται στο φάκελο σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο ζ)·

β) οι αρμόδιες αρχές να δύνανται να επιτρέπουν στους παρασκευαστές και στους εισαγωγείς φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, να αναθέτουν, σε ►M4 δικαιολογημένες περιπτώσεις ◄, την πραγματοποίηση ορισμένων φάσεων της παραγωγής ή και ορισμένων ελέγχων που προβλέπονται στο στοιχείο α) σε τρίτους· στην περίπτωση αυτή η επαλήθευση που γίνεται από τις αρμόδιες αρχές πραγματοποιείται επίσης στην επιχείρηση που έχει ορισθεί.

*Άρθρο 21*

1. Κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, η αρμόδια αρχή του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους γνωστοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ότι εγκρίνει τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2. Η αρμόδια αρχή λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή να είναι σύμφωνες με εκείνες που εγκρίνονται κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.

▼M4

3. Η αρμόδια αρχή δημοσιοποιεί χωρίς καθυστέρηση την άδεια κυκλοφορίας συνοδευόμενη από τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος για κάθε φάρμακο για οποίο έχει εκδώσει άδεια.

4. Η αρμόδια αρχή συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και διατυπώνει σχόλια για το φάκελο, όσον αφορά τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών, προκλινικών και κλινικών δοκιμών του φαρμάκου. Η έκθεση ενημερώνεται μόλις καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.

Η αρμόδια αρχή θέτει στη διάθεση του κοινού χωρίς καθυστέρηση την έκθεση αξιολόγησης του φαρμάκου, με τους λόγους στους οποίους θεμελιώνεται η γνώμη της, αφού εξαλείψει κάθε πληροφορία με χαρακτήρα εμπορικού απορρήτου. Η αιτιολόγηση παρέχεται χωριστά για κάθε αιτούμενη ένδειξη.

*Άρθρο 22*

Εξαιρετικώς, και μετά από συνεννόηση με τον αιτούντα, η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγείται συνοδευομένη από την υποχρέωση του αιτούντος να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις, ιδίως όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, την ενημέρωση των αρμόδιων αρχών για κάθε περιστατικό σχετιζόμενο με τη χρήση και τα ληπτέα μέτρα. Η άδεια αυτή μπορεί να χορηγείται μόνον για αντικειμενικούς και επαληθεύσιμους λόγους και πρέπει να βασίζεται σε έναν από τους λόγους που προβλέπονται στο παράρτημα Ι. Η διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας εξαρτάται από την ετήσια επαναξιολόγηση αυτών των όρων. Ο κατάλογος των υποχρεώσεων αυτών είναι προσπελάσιμος στο κοινό χωρίς καθυστέρηση παράλληλα με τις προθεσμίες και ημερομηνίες εκπλήρωσης των υποχρεώσεων αυτών.

▼B

*Άρθρο 23*

Μετά την έκδοση της άδειας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει, όσον αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που προβλέπο-

▼B

νται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία δ) και ζ), να λαμβάνει υπόψη την τεχνική και επιστημονική πρόοδο και να εισάγει κάθε απαραίτητη τροποποίηση ώστε το φάρμακο να παρασκευάζεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

Οι τροποποιήσεις αυτές εξαρτώνται από την έγκριση των αρμοδίων αρχών του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

▼M4

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προσκομίζει αμέσως στην αρμόδια αρχή τυχόν νέες πληροφορίες οι οποίες θα μπορούσαν να επιφέρουν την τροποποίηση των στοιχείων ή των εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 8, παράγραφος 3, στα άρθρα 10, 10α, 10β και 11, στο άρθρο 32, παράγραφος 5 ή στο παράρτημα I.

Ειδικότερα, ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό επιβαλλόμενο από τις αρμόδιες αρχές οποιασδήποτε χώρας στην αγορά της οποίας κυκλοφορεί το φάρμακο για ανθρώπινη χρήση, καθώς και για κάθε νέα πληροφορία που μπορεί να επηρεάσει την αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους του φαρμάκου.

Για τη συνεχή αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους, η αρμόδια αρχή μπορεί, ανά πάσα στιγμή, να ζητά από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά να παρέχει δεδομένα που να αποδεικνύουν την διατήρηση ευνοϊκής σχέσης κινδύνου/οφέλους.

*Άρθρο 23α*

Μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, ο κάτοχος της άδειας γνωστοποιεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που εκδίδει την άδεια την ημερομηνία πραγματικής διάθεσης του φαρμάκου στην αγορά του εν λόγω κράτους μέλους, λαμβάνοντας υπόψη τις διάφορες εγκεκριμένες μορφές του.

Ο κάτοχος της άδειας γνωστοποιεί επίσης στην αρμόδια αρχή κάθε τυχόν διακοπή της διάθεσης του προϊόντος στην αγορά του κράτους μέλους, είτε προσωρινή είτε οριστική. Η γνωστοποίηση γίνεται τουλάχιστον 2 μήνες πριν τη διακοπή της διάθεσης του προϊόντος στην αγορά, εκτός αν συντρέχουν εξαιρετικές περιστάσεις.

Αιτήσει της αρμόδιας αρχής, ιδίως στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης, 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 24*

1. Με την επιφύλαξη των παραγράφων 4 και 5, η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά ισχύει για πέντε έτη.

2. Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά μπορεί να ανανεωθεί μετά 5 έτη, βάσει επαναξιολόγησης της σχέσης κινδύνου-οφέλους από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που εκδίδει την άδεια.

Για το σκοπό αυτόν, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά παρέχει στην αρμόδια αρχή, σε ενοποιημένη μορφή, το φάκελο για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένων όλων των τροποποιήσεων μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας 6 τουλάχιστον μήνες προτού λήξει, σύμφωνα με την παράγραφο 1, η ισχύς της άδειας κυκλοφορίας.

3. Άπαξ και ανανεωθεί, η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά ισχύει επ' αόριστον, εκτός εάν η αρμόδια αρχή αποφασίσει, όταν δικαιολογείται δεόντως για λόγους φαρμακοεπαγρύπνησης, να χορηγήσει μια πρόσθετη πενταετή ανανέωση σύμφωνα με την παράγραφο 2.

▼M4

4. Κάθε άδεια που δεν ακολουθείται, εντός τριών ετών από τη χορήγησή της, από την πραγματική διάθεση του φαρμάκου στην αγορά του κράτους μέλους που χορήγησε την άδεια, παύει να ισχύει.

5. Όταν ένα εγκεκριμένο φάρμακο, το οποίο κυκλοφορούσε προηγουμένως στην αγορά του κράτους μέλους που το είχε εγκρίνει, δεν διατίθεται πλέον στην αγορά του εν λόγω κράτους μέλους επί τρία διαδοχικά έτη, η άδεια κυκλοφορίας του εν λόγω φαρμάκου παύει να ισχύει.

6. Εξαιρετικώς και για λόγους δημόσιας υγείας, η αρμόδια αρχή μπορεί να παρέχει εξαιρέσεις από τις παραγράφους 4 και 5. Οι εξαιρέσεις πρέπει να αιτιολογούνται δεόντως.

▼B

*Άρθρο 25*

Η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας δεν θίγει την κατά το κοινό δίκαιο ευθύνη του παρασκευαστή και, ενδεχομένως, κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

▼M4

*Άρθρο 26*

1. Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν χορηγείται εάν, μετά τον έλεγχο των στοιχείων και των εγγράφων που απαριθμούνται στα άρθρα 8 και στα άρθρα 10, 10α, 10β και 10γ, διαπιστωθεί ότι:

α) η σχέση κινδύνου/οφέλους δεν θεωρείται ευνοϊκή, ή

β) η θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα, ή

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

2. Ομοίως, η άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται, αν τα στοιχεία ή έγγραφα που προσκομίζονται προς υποστήριξη της αιτήσεως, δεν ανταποκρίνονται προς το άρθρο 8 και τα άρθρα 10, 10α, 10β και 10γ.

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

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4*

**Διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένη διαδικασία**

*Άρθρο 27*

1. Συνίσταται ομάδα συντονισμού η οποία εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικό με την άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου σε δύο ή περισσότερα κράτη μέλη, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο παρόν κεφάλαιο. Ο Οργανισμός αναλαμβάνει τη γραμματειακή υποστήριξη της εν λόγω ομάδας συντονισμού.

2. Η ομάδα συντονισμού απαρτίζεται από έναν αντιπρόσωπο ανά κράτος μέλος, διοριζόμενο για ανανεώσιμη θητεία τριών ετών. Τα μέλη της ομάδας μπορούν να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες.

3. Η ομάδα συντονισμού καταρτίζει τον εσωτερικό κανονισμό της, ο οποίος τίθεται σε ισχύ κατόπιν ευνοϊκής γνωμοδότησης της Επιτροπής. Ο εσωτερικός κανονισμός δημοσιοποιείται.

*Άρθρο 28*

1. Για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου σε πλείονα κράτη μέλη, ο αιτών υποβάλλει στα εν λόγω κράτη μέλη αίτηση η οποία βασίζεται στον ίδιο φάκελο. Ο φάκελος περιλαμβάνει όλες τις

▼M4

πληροφορίες και τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 8, και στα άρθρα 10, 10α, 10β, 10γ και 11. Τα συνημμένα έγγραφα περιλαμβάνουν κατάλογο των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση.

Ο αιτών ζητεί από ένα κράτος μέλος να ενεργήσει ως «κράτος μέλος αναφοράς» και να συντάξει έκθεση αξιολόγησης για το φάρμακο, σύμφωνα με τις παραγράφους 2 και 3.

2. Αν το φάρμακο έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας κατά τη στιγμή της αίτησης, τα οικεία κράτη μέλη αναγνωρίζουν την άδεια κυκλοφορίας την οποία έχει χορηγήσει το κράτος μέλος αναφοράς. Για το σκοπό αυτό, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ζητεί από το κράτος μέλος αναφοράς είτε να συντάξει έκθεση αξιολόγησης του φαρμάκου είτε, αν χρειάζεται, να επικαιροποιήσει την τυχόν υπάρχουσα έκθεση αξιολόγησης. Το κράτος μέλος αναφοράς συντάσσει ή επικαιροποιεί την έκθεση αξιολόγησης εντός 90 ημερών από την παραλαβή της έγκυρης αίτησης. Η έκθεση αξιολόγησης, καθώς και η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών που έχουν εγκριθεί, διαβιβάζονται στα οικεία κράτη μέλη και στον αιτούντα.

3. Αν το φάρμακο δεν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας τη στιγμή της αίτησης, ο αιτών ζητά από το κράτος μέλος αναφοράς να συντάξει σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης, σχέδιο συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος και σχέδιο επισήμανσης και φύλλου οδηγιών. Το κράτος μέλος αναφοράς καταρτίζει τα εν λόγω σχέδια εντός 120 ημερών από την παραλαβή της έγκυρης αίτησης και τα διαβιβάζει στα οικεία κράτη μέλη και στον αιτούντα.

4. Εντός 90 ημερών μετά την παραλαβή των εγγράφων που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εγκρίνουν την έκθεση αξιολόγησης, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, καθώς και την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών και ενημερώνουν σχετικώς το κράτος μέλος αναφοράς. Το εν λόγω κράτος καταγράφει τη συμφωνία όλων των μερών, περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει τον αιτούντα.

5. Κάθε κράτος μέλος στο οποίο υποβάλλεται αίτηση βάσει της παραγράφου 1 εκδίδει απόφαση σύμφωνα με την έκθεση αξιολόγησης, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών όπως εγκρίθηκαν, εντός 30 ημερών από τη διαπίστωση της συμφωνίας.

*Άρθρο 29*

1. Αν, εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 28, παράγραφος 4, ένα κράτος μέλος αδυνατεί να εγκρίνει την έκθεση αξιολόγησης, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών λόγω της πιθανής ύπαρξης σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, αιτιολογεί τη θέση του λεπτομερώς και γνωστοποιεί τους λόγους του στο κράτος μέλος αναφοράς, στα άλλα σχετικά κράτη μέλη και στον αιτούντα. Τα σημεία διαφωνίας κοινοποιούνται πάραυτα στην ομάδα συντονισμού.

2. Στις κατευθυντήριες γραμμές που εγκρίνει η Επιτροπή διατυπώνεται ο ορισμός της πιθανής ύπαρξης σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία.

3. Στα πλαίσια της ομάδας συντονισμού, όλα τα κράτη μέλη που αναφέρονται στην παράγραφο 1 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 συμφωνήσουν, το κράτος μέλος αναφοράς διαπιστώνει τη συμφωνία, περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα. Εφαρμόζεται το άρθρο 28, παράγραφος 5.

4. Αν τα κράτη μέλη δεν συμφωνήσουν εντός της προθεσμίας των εξήντα ημερών βάσει της παραγράφου 3, ενημερώνεται αμέσως ο

▼M4

Οργανισμός προκειμένου να εφαρμοσθεί η διαδικασία των άρθρων 32, 33 και 34. Στον Οργανισμό διαβιβάζονται λεπτομερής περιγραφή των θεμάτων για τα οποία τα κράτη μέλη δεν κατέληξαν σε συμφωνία, καθώς και οι λόγοι της διαφωνίας. Αντίγραφο των πληροφοριών αυτών αποστέλλεται στον αιτούντα.

5. Ο αιτών, μόλις πληροφορηθεί ότι το θέμα παραπέμφθηκε στον Οργανισμό, του διαβιβάζει αμέσως αντίγραφο των πληροφοριών και των εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 28, παράγραφος 1, πρώτο εδάφιο.

6. Στην περίπτωση που αναφέρεται στην παράγραφο 4, τα κράτη μέλη τα οποία έχουν εγκρίνει την έκθεση αξιολόγησης, το σχέδιο συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών του κράτους μέλους αναφοράς, μπορούν, αιτήσει του αιτούντος, να χορηγήσουν άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά χωρίς να αναμείνουν την έκβαση της διαδικασίας που καθορίζεται στο άρθρο 32. Στην προκειμένη περίπτωση, η άδεια χορηγείται με την επιφύλαξη της έκβασης της εν λόγω διαδικασίας.

*Άρθρο 30*

1. Αν για συγκεκριμένο φάρμακο έχουν υποβληθεί, σύμφωνα με το άρθρο 8 και τα άρθρα 10, 10α, 10β, 10γ και 11, δύο ή περισσότερες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας και τα κράτη μέλη λάβουν διαφορετικές αποφάσεις για την έγκριση, την αναστολή ή την ανάκλησή της, κάθε κράτος μέλος ή η Επιτροπή ή ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά μπορούν να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση, στο εξής καλούμενη «επιτροπή», για να εφαρμοσθεί η διαδικασία των άρθρων 32, 33 και 34.

2. Για να προωθηθεί η εναρμόνιση των φαρμάκων που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, τα κράτη μέλη διαβιβάζουν κάθε έτος στην ομάδα συντονισμού κατάλογο των φαρμάκων για τα οποία πρέπει να καταρτισθούν εναρμονισμένες συνοπτικές περιγραφές των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Η ομάδα συντονισμού καταρτίζει κατάλογο, λαμβάνοντας υπόψη τις προτάσεις που υποβάλλονται από όλα τα κράτη μέλη και τον διαβιβάζει στην Επιτροπή.

Η Επιτροπή ή ένα κράτος μέλος, σε συμφωνία με τον Οργανισμό και λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις των ενδιαφερομένων μερών, μπορούν να παραπέμπουν τα φάρμακα αυτά στην επιτροπή σύμφωνα με την παράγραφο 1.

*Άρθρο 31*

1. Σε ειδικές περιπτώσεις κοινοτικού ενδιαφέροντος, τα κράτη μέλη ή η Επιτροπή ή ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παραπέμπουν το θέμα στην επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας των άρθρων 32, 33 και 34, προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή αναστολή ή με ανάκληση άδειας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία, προκειμένου ιδίως να ληφθούν υπόψη τυχόν πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί σύμφωνα με τον Τίτλο IX.

Το οικείο κράτος μέλος ή η 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.

▼M4

2. Εάν η προσφυγή στην επιτροπή αφορά σειρά φαρμάκων ή μία θεραπευτική κατηγορία, ο Οργανισμός μπορεί να περιορίζει την εφαρμογή της διαδικασίας σε ορισμένα συγκεκριμένα τμήματα της άδειας.

Στην περίπτωση αυτή, το άρθρο 35 εφαρμόζεται στα εν λόγω φάρμακα μόνο εάν καλύπτονται από τις διαδικασίες χορήγησης άδειας που αναφέρονται στο παρόν Κεφάλαιο.

*Άρθρο 32*

1. Όταν γίνεται αναφορά στη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν άρθρο, η επιτροπή εξετάζει το σχετικό θέμα και διατυπώνει αιτιολογημένη γνώμη εντός 60 ημερών από την ημερομηνία παραπομπής του θέματος σ' αυτήν.

Ωστόσο, στις περιπτώσεις που φέρονται ενώπιον της επιτροπής σύμφωνα με τα άρθρα 30 και 31, η προθεσμία αυτή μπορεί να παρατείνεται από την επιτροπή για επιπλέον διάστημα έως 90 ημερών, λαμβανομένων υπόψη των απόψεων των αιτούντων ή των κατόχων της άδειας κυκλοφορίας.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, προτάσει του προέδρου της, η επιτροπή μπορεί να αποφασίζει σύντμηση της προθεσμίας.

2. Για την εξέταση του θέματος, η επιτροπή 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 καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων αυτών.

3. Πριν αποφανθεί, η επιτροπή 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 συνοδεύεται από το σχέδιο της συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος και από τα σχέδια επισήμανσης και φύλλου οδηγιών.

Εάν παραστεί ανάγκη, η επιτροπή δύναται να καλέσει οποιοδήποτε άλλο πρόσωπο να της προσκομίσει πληροφορίες για το ενώπιόν της ζήτημα.

Η επιτροπή 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 αμέσως τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας όταν, κατά τη γνώμη της επιτροπής:

α) η αίτηση δεν πληροί τα κριτήρια για χορήγηση άδειας, ή

β) η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, που προτείνεται από τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατ' άρθρο 11, θα πρέπει να τροποποιηθεί, ή

γ) η άδεια θα πρέπει να χορηγηθεί υπό ορισμένους όρους, σχετικούς με τις προϋποθέσεις που θεωρούνται ουσιώδους σημασίας για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγρύπνησης, ή

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

Εντός 15 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 της αίτησής του εντός 60 ημερών από την λήψη της γνώμης.

▼M4

Εντός 60 ημερών από την λήψη των λόγων της αίτησης, η επιτροπή επανεξετάζει τη γνώμη της βάσει του άρθρου 62, παράγραφος 1 τέταρτο εδάφιο του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Η αιτιολογία του πορίσματος επισυνάπτεται στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5 του παρόντος άρθρου.

5. Εντός 15 ημερών από την έκδοσή της, ο Οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη της επιτροπής στα κράτη μέλη, στην Επιτροπή και στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, μαζί με έκθεση στην οποία περιγράφεται η αξιολόγηση του φαρμάκου και η αιτιολογία του πορίσματός της.

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

α) σχέδιο της συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 11,

β) τυχόν όροι στους οποίους υπόκειται η άδεια κατά την έννοια της παραγράφου 4, στοιχείο γ),

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

δ) το προταθέν κείμενο της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών.

▼B

*Άρθρο 33*

Εντός ►M4 15 ◄ ημερών από την παραλαβή της γνώμης, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο απόφασης σχετικά με την αίτηση, λαμβάνοντας υπόψη το κοινοτικό δίκαιο.

Στην περίπτωση που το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, επισυνάπτονται τα έγγραφα που αναφέρονται ►M4 στο άρθρο 32, παράγραφος 5, δεύτερο εδάφιο ◄.

Όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, το σχέδιο απόφασης δεν είναι σύμφωνο με τη γνώμη του οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει επίσης λεπτομερή επεξήγηση των λόγων της διαφοράς.

Το σχέδιο απόφασης διαβιβάζεται στα κράτη μέλη και τον αιτούντα►M4 ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ◄.

▼M4

*Άρθρο 34*

1. Η Επιτροπή λαμβάνει οριστική απόφαση με τη διαδικασία του άρθρου 121, παράγραφος 3 και εντός 15 ημερών από την περάτωση της διαδικασίας αυτής.

2. Ο εσωτερικός κανονισμός της μόνιμης επιτροπής που συνίσταται βάσει του άρθρου 121, παράγραφος 1, προσαρμόζεται για να ληφθούν υπόψη τα καθήκοντα που της ανατίθενται με το παρόν Κεφάλαιο.

Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν τα εξής:

α) Η γνώμη της μόνιμης επιτροπής διατυπώνεται γραπτώς, εκτός από τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 33, τρίτη παράγραφος.

β) Τα κράτη μέλη διαθέτουν προθεσμία 22 ημερών για τη διαβίβαση στην Επιτροπή των γραπτών παρατηρήσεών τους σχετικά με το σχέδιο απόφασης. Ωστόσο, όταν η λήψη απόφασης έχει επείγοντα χαρακτήρα, μπορεί να ορίζεται συντομότερη προθεσμία από τον πρόεδρο σε συνάρτηση με το επείγον του θέματος. Πλην εξαιρετικών περιπτώσεων, η προθεσμία αυτή δεν είναι μικρότερη από 5 ημέρες.

▼M4

γ) Κάθε κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει γραπτώς την εξέταση του σχεδίου απόφασης από την ολομέλεια της μόνιμης επιτροπής.

Αν, κατά τη γνώμη της Επιτροπής, από τις γραπτές παρατηρήσεις κράτους μέλους ανακύπτουν σημαντικά νέα θέματα επιστημονικής ή τεχνικής φύσεως που δεν εξετάζονται στη γνώμη του Οργανισμού, ο πρόεδρος αναστέλλει τη διαδικασία και αναπέμπει την αίτηση στον Οργανισμό προς περαιτέρω εξέταση.

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες διατάξεις εφαρμογής της παρούσας παραγράφου με τη διαδικασία του άρθρου 121, παράγραφος 2.

3. Η απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απευθύνεται σε όλα τα κράτη μέλη και κοινοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου ή στον αιτούντα προς ενημέρωσή τους. Τα οικεία κράτη μέλη και το κράτος μέλος αναφοράς χορηγούν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας ή επιφέρουν τις αναγκαίες τροποποιήσεις των όρων της, προκειμένου η άδεια κυκλοφορίας να συμμορφωθεί με την απόφαση, εντός τριάντα ημερών από την κοινοποίησή της κάνοντας σχετική μνεία. Ενημερώνουν την Επιτροπή και τον Οργανισμό σχετικά.

▼B

*Άρθρο 35*

1. Κάθε αίτηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου υποβάλλεται σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν ήδη εγκρίνει το σχετικό φάρμακο.

Η Επιτροπή, σε συνεννόηση με τον οργανισμό, θεσπίζει τις κατάλληλες ρυθμίσεις για την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας.

▼M4

_____

▼M7

Οι ρυθμίσεις αυτές θεσπίζονται από την Επιτροπή με τη μορφή εκτελεστικού κανονισμού. Το μέτρο αυτό, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά συμπληρώσεώς της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼B

2. Σε περίπτωση διαιτησίας υποβληθείσας στην Επιτροπή, η διαδικασία που θεσπίζεται στα άρθρα 32, 33 και 34 εφαρμόζεται κατ' αναλογία και στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας.

*Άρθρο 36*

1. Εάν ένα κράτος μέλος κρίνει ότι είναι αναγκαία για την προστασία της δημόσιας υγείας η τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο ή η αναστολή ή η αφαίρεσή της, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος παραπέμπει το θέμα αυτό στον οργανισμό προκειμένου να εφαρμοσθούν οι διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 32, 33 και 34.

2. Με την επιφύλαξη του άρθρου 31, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν είναι αναγκαία η ανάληψη επείγουσας δράσης για την προστασία της δημόσιας υγείας, και μέχρις ότου ληφθεί οριστική απόφαση, τα κράτη μέλη μπορούν να αναστείλουν την κυκλοφορία και τη χρήση του σχετικού φαρμάκου στο έδαφός τους. Ενημερώνουν την Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη, το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

▼B

*Άρθρο 37*

Τα άρθρα 35 και 36 εφαρμόζονται κατ' αναλογία σε φάρμακα τα οποία έχουν εγκρίνει τα κράτη μέλη κατόπιν γνωμοδότησης της επιτροπής η οποία δόθηκε σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995.

*Άρθρο 38*

1. Ο οργανισμός δημοσιεύει ετήσια έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο και τη διαβιβάζει, προς ενημέρωση, στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.

▼M4

2. Τουλάχιστον ανά 10 έτη, η Επιτροπή δημοσιεύει έκθεση σχετικά με την κτηθείσα εμπειρία βάσει των διαδικασιών του παρόντος Κεφαλαίου και προτείνει κάθε αναγκαία τροποποίηση για τη βελτίωση των εν λόγω διαδικασιών. Η έκθεση διαβιβάζεται από την Επιτροπή στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.

*Άρθρο 39*

Το άρθρο 29, παράγραφοι 4, 5 και 6 και τα άρθρα 30 έως 34 δεν εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα που προβλέπονται στο άρθρο 14.

Τα άρθρα 28 έως 34 δεν εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα που προβλέπονται στο άρθρο 16, παράγραφος 2.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ IV

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

*Άρθρο 40*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η παρασκευή των φαρμάκων στο έδαφός τους να υπόκειται στην κατοχή αδείας. Η εν λόγω άδεια παρασκευής απαιτείται ακόμη και εάν τα παρασκευαζόμενα φάρμακα προορίζονται για εξαγωγή.

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται τόσο για την ολική ή μερική παρασκευή όσο και για τις εργασίες κατατμήσεως, συσκευασίας ή εμφανίσεως.

Η άδεια αυτή δεν απαιτείται πάντως για την παραγωγή, την κατάτμηση, την αλλαγή της συσκευασίας ή της εμφανίσεως, εφόσον οι εργασίες αυτές εκτελούνται αποκλειστικά για την λιανική πώληση από τους φαρμακοποιούς εντός φαρμακείου ή από άλλα πρόσωπα νομίμως εξουσιοδοτημένα στα κράτη μέλη για την πραγματοποίηση των προαναφερθεισών εργασιών.

3. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται επίσης για τις εισαγωγές προελεύσεως τρίτων χωρών σε κράτος μέλος· για τον σκοπό αυτό ο παρόν τίτλος και το άρθρο 118 εφαρμόζονται στις εισαγωγές αυτές κατά τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζονται στην παρασκευή.

▼M4

4. Τα κράτη μέλη αποστέλλουν αντίγραφο της άδειας που αναφέρεται στην παράγραφο 1 στον Οργανισμό. Ο Οργανισμός εισάγει τις πληροφορίες αυτές στην κοινοτική τράπεζα δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 111, παράγραφος 6.

▼B

*Άρθρο 41*

Για την απόκτηση της άδειας παρασκευής, ο αιτών οφείλει να ικανοποιεί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

α) να καθορίζει τα φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που πρόκειται να παραχθούν ή να εισαχθούν, καθώς και τον τόπο της παρασκευής τους ή και του ελέγχου τους·

β) να διαθέτει για την παρασκευή ή την εισαγωγή τους χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου που να είναι κατάλληλοι και επαρκείς και να ανταποκρίνονται στις νόμιμες απαιτήσεις που προβλέπει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος τόσο από την άποψη της παρασκευής και του ελέγχου όσο και από την άποψη της συντηρήσεως των φαρμάκων τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 20·

γ) να διαθέτει τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο κατά την έννοια του άρθρου 48.

Ο αιτών οφείλει να παρέχει στην αίτησή του τις πληροφορίες που αποδεικνύουν ότι πληροί τις ανωτέρω απαιτήσεις.

*Άρθρο 42*

1. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους χορηγεί την άδεια παρασκευής μόνο, αφού εξακριβώσει με διενεργούμενη από τους υπαλλήλους της έρευνα, ότι οι πληροφορίες που παρασχέθηκαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 41 είναι ακριβείς.

2. Για να εξασφαλισθεί η τήρηση των προϋποθέσεων που προβλέπονται στο άρθρο 41, η άδεια δύναται να συνοδεύεται από ορισμένες υποχρεώσεις, οι οποίες επιβάλλονται είτε κατά την χορήγησή της είτε μεταγενέστερα.

3. Η άδεια ισχύει μόνο για τους χώρους που αναφέρονται στην αίτηση, καθώς και για τα φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που αναφέρονται στην ίδια αίτηση.

*Άρθρο 43*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε η διάρκεια της διαδικασίας χορηγήσεως της αδείας παρασκευής να μην υπερβαίνει προθεσμία ενενήντα ημερών που υπολογίζεται από την ημερομηνία παραλαβής της αιτήσεως υπό της αρμοδίας αρχής.

*Άρθρο 44*

Σε περίπτωση που ο κάτοχος της άδειας παρασκευής υποβάλλει αίτηση για την τροποποίηση ενός από τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 41 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) και β), η διάρκεια της διαδικασίας της σχετικής με την εν λόγω αίτηση δεν υπερβαίνει τις τριάντα ημέρες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η προθεσμία αυτή δύναται να παραταθεί μέχρι ενενήντα ημέρες.

*Άρθρο 45*

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δύναται να απαιτήσει από τον αιτούντα συμπληρωματικά στοιχεία, όσον αφορά τις πληροφορίες που παρεσχέθησαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 41, καθώς και όσον αφορά το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48· όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προβλεπόμενες στα άρθρα 43 και 44 προθεσμίες αναστέλλονται μέχρι να υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

▼B

*Άρθρο 46*

Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής υποχρεούται τουλάχιστον:

α) να διαθέτει προσωπικό που ανταποκρίνεται στις νόμιμες απαιτήσεις, οι οποίες προβλέπονται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος τόσο από την άποψη της παρασκευής όσο και των ελέγχων·

β) να χορηγεί τα φάρμακα, για τα οποία έχει δοθεί άδεια, μόνο υπό τους προβλεπόμενους στην νομοθεσία των ενδιαφερομένων κρατών μελών όρους·

γ) να πληροφορεί προηγουμένως την αρμόδια αρχή για κάθε τροποποίηση που θα επιθυμούσε να επιφέρει σε μία από τις πληροφορίες που παρεσχέθησαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 41· η αρμόδια αρχή ειδοποιείται πάντως αμελλητί σε περίπτωση απρόβλεπτου αντικαταστάσεως του ειδικευμένου προσώπου, το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 48·

δ) να παρέχει, ανά πάσα στιγμή, στους υπαλλήλους της αρμοδίας αρχής του ενδιαφερομένου κράτους μέλους την δυνατότητα προσβάσεως στους χώρους του·

ε) να παρέχει στο ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48 την δυνατότητα να εκπληρώνει την αποστολή του, θέτοντας ιδίως στην διάθεσή του όλα τα αναγκαία μέσα·

▼M4

στ) να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων και να χρησιμοποιεί ως πρώτες ύλες μόνο δραστικές ουσίες που παρασκευάζονται σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των πρώτων υλών.

▼M7

Το παρόν στοιχείο ισχύει εξίσου σε ορισμένα έκδοχα, των οποίων ο κατάλογος και οι ειδικοί όροι εφαρμογής θεσπίζονται με οδηγία της Επιτροπής. Το μέτρο αυτό, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά συμπληρώσεώς της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼M4

*Άρθρο 46α*

1. Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, η παρασκευή δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες περιλαμβάνει την πλήρη ή μερική παρασκευή ή την εισαγωγή μιας δραστικής ουσίας που χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη, όπως αυτή ορίζεται στο παράρτημα I, μέρος I, σημείο 3.2.1.1 β), καθώς και τις διάφορες εργασίες κατάτμησης, συσκευασίας ή παρουσίασης που προηγούνται της ενσωμάτωσης της ουσίας σε φάρμακο, περιλαμβανομένης της επανασυσκευασίας και της επανασήμανσης, και που πραγματοποιούνται από τον χονδρέμπορο των πρώτων υλών.

▼M7

2. Η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να τροποποιήσει την παράγραφο 1 προκειμένου να την προσαρμόσει στις επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Το μέτρο αυτό, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼B

*Άρθρο 47*

▼M7

Οι κανόνες και οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 46 στοιχείο στ) θεσπίζονται υπό μορφή οδηγίας. Το μέτρο αυτό που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά συμπληρώσεώς της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼B

Η Επιτροπή δημοσιεύει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές, σύμφωνα με τις εν λόγω αρχές. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές αναθεωρούνται, εφόσον είναι αναγκαίο, ώστε να λαμβάνεται υπόψη η τεχνική και επιστημονική πρόοδος.

▼M4

Οι αρχές σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες που αναφέρονται στο άρθρο 46, στοιχείο στ), εκδίδονται υπό μορφή λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών.

Η Επιτροπή δημοσιεύει επίσης κατευθυντήριες γραμμές για τη μορφή και το περιεχόμενο της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 40, παράγραφος 1, για τις εκθέσεις που αναφέρονται στο άρθρο 111, παράγραφος 3, καθώς επίσης για τη μορφή και το περιεχόμενο του πιστοποιητικού ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που αναφέρεται στο άρθρο 111, παράγραφος 5.

▼B

*Άρθρο 48*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε ο κάτοχος της άδειας παρασκευής να διαθέτει κατά τρόπο μόνιμο και συνεχή τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο που να ανταποκρίνεται στις προϋποθέσεις, οι οποίες προβλέπονται στο άρθρο 49, και να είναι υπεύθυνο ιδίως για τις δραστηριότητες που καθορίζονται στο άρθρο 51.

2. Αν ο κάτοχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στις προϋποθέσεις που προβλέπονται στο άρθρο 49, δύναται να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

*Άρθρο 49*

1. Αν ο κάτοχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στις προϋποθέσεις που προβλέπονται στο άρθρο 49, δύναται να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να κατέχει δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλο τίτλο που να πιστοποιεί πανεπιστημιακό κύκλο εκπαιδεύσεως ή κύκλο εκπαιδεύσεως, ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, τετραετούς τουλάχιστον θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε ένα από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και φαρμακευτική τεχνολογία, βιολογία.

Παρά ταύτα η ελάχιστη διάρκεια του πανεπιστημιακού κύκλου εκπαιδεύσεως δύναται να είναι τριάμισι έτη, όταν ο κύκλος εκπαιδεύσεως ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαιδεύσεως, 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 εκπαιδεύσεως, από τους οποίους ο ένας καλύπτει τέσσερα έτη και ο άλλος τρία έτη, θεω-

▼B

ρείται ότι το δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος που πιστοποιεί τον πανεπιστημιακό ή τον αναγνωρισμένο ως ισότιμο κύκλο εκπαιδεύσεως διαρκείας τριών ετών, εκπληρώνει την προϋπόθεση διαρκείας που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο υπό τον όρο ότι τα διπλώματα, πιστοποιητικά, ή άλλοι τίτλοι που πιστοποιούν τους δύο κύκλους εκπαιδεύσεως, αναγνωρίζονται ως ισότιμοι από το κράτος αυτό.

Ο κύκλος εκπαιδεύσεως περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία τουλάχιστον στα κατωτέρω βασικά μαθήματα:

— φυσική πειραματική,

— γενική και ανόργανος χημεία,

— οργανική χημεία,

— αναλυτική χημεία,

— φαρμακευτική χημεία, συμπεριλαμβανομένης και της αναλύσεως των φαρμάκων,

— γενική και εφηρμοσμένη (ιατρική) βιοχημεία,

— φυσιολογία,

— μικροβιολογία,

— φαρμακολογία,

— φαρμακευτική τεχνολογία,

— τοξικολογία,

— φαρμακογνωσία (μελέτη της συνθέσεως και των αποτελεσμάτων των δραστικών φυσικών ουσιών φυτικής ή ζωικής προελεύσεως).

Η διδασκαλία των μαθημάτων αυτών πρέπει να παρέχεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλαμβάνει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στο άρθρο 51.

Εφόσον ορισμένα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι που απαριθμούνται στην παρούσα παράγραφο δεν τηρούν τα ανωτέρω καθορισμένα κριτήρια, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους βεβαιώνει ότι ο ενδιαφερόμενος αποδεικνύει ότι κατέχει επαρκείς γνώσεις όσον αφορά τα εν λόγω μαθήματα.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει ασκήσει διετή τουλάχιστον δραστηριότητα σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής, δραστηριότητες στο τομέα της ποιοτικής αναλύσεως των φαρμάκων, της ποσοτικής αναλύσεως των δραστικών ουσιών, καθώς και των δοκιμών και επαληθεύσεων που είναι αναγκαίες για την εξασφάλιση της ποιότητος των φαρμάκων.

Η διάρκεια της πρακτικής πείρας δύναται να μειωθεί κατά ένα έτος, όταν ο πανεπιστημιακός κύκλος εκπαιδεύσεως περιλαμβάνει τουλάχιστον πέντε έτη, και κατά ενάμισι έτος, όταν ο εν λόγω κύκλος εκπαιδεύσεως περιλαμβάνει τουλάχιστον έξι έτη.

*Άρθρο 50*

1. Πρόσωπο που ασκεί σε κράτος μέλος, κατά τη στιγμή της θέσεως σε ισχύ της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ, τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48, χωρίς να ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου 49, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να συνεχίσει να ασκεί ►M4 στην Κοινότητα ◄ τις εν λόγω δραστηριότητες.

2. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου που πιστοποιεί πανεπιστημιακό κύκλο εκπαιδεύσεως ή κύκλο εκπαιδεύσεως, ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, σε επιστημονικό κλάδο που του παρέχει το δικαίωμα να ασκεί τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48, σύμφωνα με την νομοθεσία του κράτους αυτού, δύναται, αν άρχισε την

▼B

εκπαίδευσή του πριν από την 21η Μαΐου 1975, να θεωρηθεί ότι έχει τα προσόντα για να αναλάβει στο κράτος αυτό τα καθήκοντα του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48, υπό την προϋπόθεση ότι έχει ήδη ασκήσει πριν από την 21η Μαΐου 1985, τουλάχιστον επί δύο έτη σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής, δραστηριότητες επιβλέψεως της παραγωγής ή και δραστηριότητες ποιοτικής αναλύσεως, ποσοτικής αναλύσεως των δραστικών ουσιών, καθώς και δοκιμών και επαληθεύσεων, αναγκαίων για την εξασφάλιση της ποιότητος των φαρμάκων, υπό την άμεση επίβλεψη του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48.

Όταν ο ενδιαφερόμενος έχει αποκτήσει την πρακτική πείρα που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο πριν από την 21η Μαΐου 1965, απαιτείται ένα συμπληρωματικό έτος πρακτικής πείρας που ανταποκρίνεται στις προϋποθέσεις που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο και που πραγματοποιείται αμέσως πριν από την άσκηση των εν λόγω δραστηριοτήτων.

*Άρθρο 51*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48, με την επιφύλαξη των σχέσεών του με τον κάτοχο της αδείας παρασκευής να αναλαμβάνει την ευθύνη, στο πλαίσιο των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 52, να μεριμνά, ώστε:

α) στην περίπτωση των φαρμάκων που παρασκευάζονται στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, κάθε ομάδα φαρμάκων να έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία αυτού του κράτους μέλους και τις απαιτήσεις, οι οποίες λαμβάνονται υπόψη για την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας·

▼M4

β) στην περίπτωση φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, ακόμη και αν η παρασκευή τους έχει πραγματοποιηθεί στην Κοινότητα, 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 εξασφαλισθεί η ποιότητα των φαρμάκων σύμφωνα με τις απαιτήσεις της αδείας κυκλοφορίας.

▼B

Οι παρτίδες των φαρμάκων που ελέγχονται κατ' αυτόν τον τρόπο 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 Κοινότητας και της χώρας εξαγωγής έχουν συναφθεί κατάλληλες συμφωνίες που διασφαλίζουν ότι ο παρασκευαστής του φαρμάκου εφαρμόζει πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα της Κοινότητας 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 τίθενται σε κυκλοφορία, το ειδικευμένο πρόσωπο οφείλει να βεβαιώνει σε ένα μητρώο ή σε ένα ισοδύναμο έγγραφο που προβλέπεται για τον σκοπό αυτόν, ότι κάθε παρτίδα παρασκευής ανταποκρίνεται στις διατάξεις του παρόντος άρθρου. Το εν λόγω μητρώο ή ισοδύναμο έγγραφο πρέπει να ενημερώνεται ανάλογα με τις πραγματοποιούμενες εργασίες και να τίθεται στην διάθεση των υπαλλήλων της αρμοδίας αρχής κατά την διάρκεια περιόδου, η οποία προβλέπεται από τις διατάξεις του ενδιαφερομένου κράτους μέλους και τουλάχιστον για περίοδο πέντε ετών.

▼B

*Άρθρο 52*

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν την τήρηση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48 με κατάλληλα διοικητικά μέτρα ή με την υπαγωγή του σε κανόνες επαγγελματικής δεοντολογίας.

Τα κράτη μέλη δύνανται να προβλέψουν την προσωρινή αναστολή ασκήσεως των δραστηριοτήτων του προσώπου αυτού σε περίπτωση που κινηθεί εναντίον του διοικητική ή πειθαρχική διαδικασία λόγω παραβάσεως καθηκόντων.

*Άρθρο 53*

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται επίσης στα ομοιοπαθητικά φάρμακα.

ΤΙΤΛΟΣ V

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ**

*Άρθρο 54*

Η εξωτερική συσκευασία ή, εφόσον δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, η στοιχειώδης συσκευασία κάθε φαρμάκου, πρέπει να φέρει τις ακόλουθες ενδείξεις:

▼M4

α) την ονομασία του φαρμάκου ακολουθούμενη από τη δοσολογία και τη φαρμακοτεχνική μορφή, και, ενδεχομένως, την ένδειξη «για βρέφη, παιδιά, ενήλικες». Εάν το φάρμακο περιέχει μέχρι τρεις δραστικές ουσίες, πρέπει να αναγράφεται η διεθνής κοινή ονομασία ή, ελλείψει αυτής, η κοινή ονομασία·

▼B

β) την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες κατά μονάδες λήψης ή, ανάλογα με τη μορφή χορήγησης, για καθορισμένο όγκο ή βάρος, με χρήση των κοινών ονομασιών·

γ) τη φαρμακευτική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή σε μονάδες λήψης·

δ) κατάλογο των εκδόχων των οποίων η δράση ή το αποτέλεσμα είναι πασίγνωστα, και τα οποία προβλέπονται από τις ►M4 λεπτομερείς ενδείξεις ◄ που δημοσιεύονται δυνάμει του άρθρου 65. Εάν όμως το προϊόν είναι ενέσιμο, τοπικής χρήσεως ή κολλύριο, πρέπει να αναγράφονται όλα τα έκδοχα·

▼M4

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 φυλάγεται μακριά από παιδιά και έξω από το οπτικό τους πεδίο·

▼B

ζ) ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο·

η) την ημερομηνία λήξης με τρόπο σαφή (μήνας/έτος)·

θ) τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου, εφόσον απαιτείται·

▼M4

ι) ειδικές προφυλάξεις ως προς την απόρριψη των μη χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων ή των αποβλήτων που προκύπτουν από φάρ-

▼M4

μακα, εφόσον απαιτείται, καθώς και μνεία των καταλλήλων υπαρχόντων συστημάτων συλλογής·

ι) 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·

▼B

ιβ) τον αριθμό της άδειας κυκλοφορίας·

ιγ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·

▼M4

ιδ) όταν πρόκειται για φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή, οι οδηγίες χρήσεως.

▼B

*Άρθρο 55*

1. Οι στοιχειώδεις συσκευασίες, εκτός από εκείνες που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3, πρέπει να φέρουν τις ενδείξεις που προβλέπονται ►M4 στο άρθρο 54 ◄.

2. Όταν περιέχονται σε εξωτερική συσκευασία σύμφωνη προς τις απαιτήσεις των άρθρων 54 και 62, οι στοιχειώδεις συσκευασίες υπό μορφή blister πρέπει να φέρουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ενδείξεις:

▼M4

— την ονομασία του φαρμάκου, όπως προβλέπεται στο άρθρο 54, στοιχείο α),

▼B

— το όνομα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου,

— την ημερομηνία λήξης,

— τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής.

3. Οι μικρές στοιχειώδεις συσκευασίες στις οποίες είναι αδύνατη η αναγραφή των πληροφοριών που προβλέπονται στα άρθρα 54 και 62 πρέπει να φέρουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ενδείξεις:

▼M4

— την ονομασία του φαρμάκου, όπως προβλέπεται στο άρθρο 54, στοιχείο α), και, αν απαιτείται την οδό χορήγησης,

▼B

— τον τρόπο χορήγησης,

— την ημερομηνία λήξης,

— τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,

— το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή μονάδες.

*Άρθρο 56*

Οι ενδείξεις που προβλέπονται στα άρθρα 54, 55 και 62 πρέπει να αναγράφονται έτσι ώστε να είναι ευανάγνωστες, ευκολονόητες και ανεξίτηλες.

▼M4

*Άρθρο 56α*

Η κατά το άρθρο 54, στοιχείο α), ονομασία του φαρμάκου αναγράφεται επίσης σε γραφή Braille στη συσκευασία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε το ενημερωτικό φυλλάδιο να είναι διαθέσιμο, μετά από αίτηση των οργανώσεων ασθενών, υπό κατάλληλες μορφές για τους τυφλούς και τα άτομα με μειωμένη όραση.

▼B

*Άρθρο 57*

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 60, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν ορισμένες λεπτομέρειες επισήμανσης του φαρμάκου που να επιτρέπουν:

— την αναγραφή της τιμής του φαρμάκου,

— την αναγραφή των όρων απόδοσης της δαπάνης αγοράς του φαρμάκου από τους οργανισμούς κοινωνικής ασφάλισης,

— την αναγραφή του νομικού καθεστώτος χορήγησης στον ασθενή, σύμφωνα με τον τίτλο VI,

— την ταυτοποίηση και γνησιότητα.

▼M4

Όσον αφορά τα φάρμακα για τα οποία έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, κατά την εφαρμογή του παρόντος άρθρου, τα κράτη μέλη τηρούν τις λεπτομερείς ενδείξεις που αναφέρονται στο άρθρο 65 της παρούσας οδηγίας.

▼B

*Άρθρο 58*

Η ύπαρξη φύλλου οδηγιών για το χρήστη μέσα στη συσκευασία κάθε φαρμάκου είναι υποχρεωτική, εκτός αν κάθε πληροφορία που απαιτείται στα άρθρα 59 και 62 αναγράφεται απευθείας στην εξωτερική συσκευασία ή στη στοιχειώδη συσκευασία.

▼M4

*Άρθρο 59*

1. Το φύλλο οδηγιών καταρτίζεται με βάση τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος· το φύλλο πρέπει να περιλαμβάνει, κατά σειρά:

α) Για τον προσδιορισμό του φαρμάκου:

i) την ονομασία του φαρμάκου ακολουθούμενη από τη δοσολογία και τη φαρμακοτεχνική μορφή, και, ενδεχομένως την ένδειξη «για βρέφη», παιδιά ή ενήλικες. Η κοινή ονομασία αναγράφεται εάν το φάρμακο περιέχει μία μόνο δραστική ουσία και η ονομασία του είναι επινοημένη,

ii) τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία ή τον τύπο δραστηριότητας, σε διατύπωση εύκολα κατανοητή για τον ασθενή·

β) τις θεραπευτικές ενδείξεις·

γ) απαρίθμηση των πληροφοριών που είναι αναγκαίες πριν από τη λήψη του φαρμάκου:

i) αντενδείξεις,

ii) κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση,

iii) αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες περιπτώσεις αλληλεπίδρασης (π.χ. οινόπνευμα, καπνός, τρόφιμα) που μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του φαρμάκου,

iv) ειδικές προειδοποιήσεις·

δ) τις αναγκαίες και συνήθεις οδηγίες για τη σωστή χρήση, και ιδίως:

i) την ποσολογία,

ii) τον τρόπο και, αν απαιτείται, την οδό χορήγησης,

iii) τη συχνότητα χορήγησης, καθορίζοντας, αν είναι αναγκαίο, και τη χρονική στιγμή στην οποία μπορεί ή πρέπει να χορηγείται το φάρμακο·

▼M4

και, κατά περίπτωση, ανάλογα με τη φύση του προϊόντος:

iv) τη διάρκεια της θεραπείας, όταν θα πρέπει να είναι περιορισμένη,

v) τις αναγκαίες ενέργειες σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας (π.χ. συμπτώματα, αγωγή επείγουσας ανάγκης),

vi) τις αναγκαίες ενέργειες σε περίπτωση που παραλειφθεί η χορήγηση μίας ή περισσότερων δόσεων,

vii) ένδειξη, εφόσον είναι αναγκαίο, του κινδύνου να προκληθεί στερητικό σύνδρομο,

viii) ειδική σύσταση να συμβουλεύεται ο χρήστης τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό, εάν χρειάζεται, για οιαδήποτε διευκρίνιση της χρήσης του προϊόντος·

ε) περιγραφή των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη κανονική χρήση του φαρμάκου και, κατά περίπτωση, των αναγκαίων ενεργειών. Ο ασθενής θα πρέπει να καλείται ρητά να γνωστοποιεί στο γιατρό ή στον φαρμακοποιό του κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο φύλλο οδηγιών·

στ) παραπομπή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία, με:

i) προειδοποίηση για τη χρήση του προϊόντος μετά την ημερομηνία αυτή,

ii) εφόσον απαιτείται, τις ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου,

iii) κατά περίπτωση, προειδοποίηση για ορισμένα ορατά σημεία φθοράς,

iv) την πλήρη ποιοτική σύνθεση (σε δραστικές ουσίες και έκδοχα), καθώς και την ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, με χρήση των κοινών ονομασιών, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,

v) τη φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή μονάδα λήψης, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,

vi) το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση, το όνομα των αντιπροσώπων του που έχουν ορισθεί στα κράτη μέλη,

vii) το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή·

ζ) όταν το φάρμακο έχει εγκριθεί σύμφωνα με τα άρθρα 28 έως 39 με διαφορετικές ονομασίες στα οικεία κράτη μέλη, κατάλογο των εγκεκριμένων σε κάθε κράτος μέλος ονομασιών·

η) την ημερομηνία της τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών.

2. Στην απαρίθμηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, στοιχείο γ), πρέπει:

α) να λαμβάνεται υπόψη η ιδιαίτερη κατάσταση ορισμένων κατηγοριών χρηστών (παιδιά, εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες, ηλικιωμένα πρόσωπα, πρόσωπα με κάποια ειδική παθολογία),

β) να γίνεται μνεία, εφόσον απαιτείται, των πιθανών συνεπειών της θεραπείας ως προς την ικανότητα του ατόμου να οδηγεί αυτοκίνητο ή να χειρίζεται ορισμένες μηχανές,

γ) να περιλαμβάνεται κατάλογος των εκδόχων των οποίων η γνώση είναι αναγκαία για την αποτελεσματική και ασφαλή χρήση του φαρμάκου, όπως αυτός προβλέπεται από τις λεπτομερείς ενδείξεις που δημοσιεύονται δυνάμει του άρθρου 65.

▼M4

3. Το φύλλο οδηγιών πρέπει να αντικατοπτρίζει τα πορίσματα διαβουλεύσεων με συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι ευανάγνωστο, σαφές και εύχρηστο.

▼B

*Άρθρο 60*

Τα κράτη μέλη δεν μπορούν να απαγορεύουν ή να εμποδίζουν, στην επικράτειά τους, τη διάθεση φαρμάκων στην αγορά, επικαλούμενα λόγους που σχετίζονται με την επισήμανση ή με το φύλλο οδηγιών, εφόσον αυτή είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις που παρόντος τίτλου.

*Άρθρο 61*

▼M4

1. Μία ή περισσότερες μακέτες της εξωτερικής συσκευασίας και της στοιχειώδους συσκευασίας ενός φαρμάκου, καθώς και σχέδιο του φύλλου οδηγιών, υποβάλλονται στην αρμόδια για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας αρχή 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 προορίζονται τα φάρμακα.

▼B

2. Η αρμόδια αρχή δεν αντιτίθεται στη διάθεση στην αγορά του φαρμάκου, αν η επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος τίτλου ή με τις πληροφορίες που αναφέρονται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

3. Κάθε σχέδιο τροποποίησης ενός στοιχείου σχετικού με την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών που καλύπτεται από τον παρόντα τίτλο το οποίο δεν συνδέεται με τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος υποβάλλεται στις αρμόδιες για την άδεια κυκλοφορίας αρχές. Αν οι αρμόδιες αρχές δεν αποφανθούν κατά του σχεδίου αυτού σε ενενήντα ημέρες από την υποβολή τη αίτησης, ο αιτών μπορεί να προχωρήσει στις εν λόγω τροποποιήσεις.

4. Το γεγονός ότι οι αρμόδιες αρχές δεν αντιτάχθηκαν στη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά κατ' εφαρμογήν της παραγράφου 2 ή σε τροποποίηση της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών κατ' εφαρμογή της παραγράφου 3 δεν θίγει την, βάσει του κοινού δικαίου, ευθύνη του παρασκευαστή και, ►M4 ——————— ◄ του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

*Άρθρο 62*

Η εξωτερική συσκευασία και το φύλλο οδηγιών μπορούν να περιλαμβάνουν σημεία ή πικτογράμματα με σκοπό την επεξήγηση ορισμένων από τις πληροφορίες που αναφέρονται στα άρθρα 54 και 59 παράγραφος 1 καθώς και άλλες πληροφορίες που να συμβιβάζονται με τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, χρήσιμες ►M4 για τον ασθενή ◄, κανένα όμως στοιχείο δεν μπορεί να έχει διαφημιστικό χαρακτήρα.

*Άρθρο 63*

1. Οι ενδείξεις που προβλέπονται στα άρθρα 54, 59 και 62 για την επισήμανση πρέπει να συντάσσονται στην επίσημη γλώσσα ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο.

Η διάταξη του πρώτου εδαφίου δεν εμποδίζει τη σύνταξη των ενδείξεων αυτών σε περισσότερες γλώσσες, εφόσον σε όλες τις χρησιμοποιούμενες γλώσσες αναγράφονται οι ίδιες ενδείξεις.

▼M4

Στην περίπτωση ορισμένων ορφανών φαρμάκων, οι ενδείξεις που προβλέπονται στο άρθρο 54 μπορούν, κατόπιν δεόντως αιτιολογημένου αιτήματος, να συντάσσονται σε μία μόνο από τις επίσημες γλώσσες της Κοινότητας.

2. Το φύλλο οδηγιών πρέπει να συντάσσεται και να σχεδιάζεται κατά τρόπον ώστε να είναι σαφές και κατανοήσιμο, επιτρέποντας στο χρήστη να ενεργεί δεόντως, εάν χρειάζεται με τη βοήθεια επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Το φύλλο οδηγιών πρέπει να είναι ευανάγνωστο στην επίσημη ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο.

Το πρώτο εδάφιο δεν εμποδίζει την εκτύπωση του φύλλου οδηγιών σε πλείονες γλώσσες, εφόσον οι πληροφορίες που παρέχονται σε όλες τις γλώσσες είναι οι ίδιες.

3. Η αρμόδια αρχή μπορεί να απαλλάσσει από την υποχρέωση της αναγραφής ορισμένων ενδείξεων στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών ειδικών φαρμάκων και από την υποχρέωση της σύνταξης του φύλλου οδηγιών στην ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, όταν το φάρμακο δεν προορίζεται να διατεθεί απευθείας στον ασθενή.

▼B

*Άρθρο 64*

Σε περίπτωση μη τήρησης των διατάξεων του παρόντος τίτλου, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν, κατόπιν οχλήσεως του ενδιαφερομένου η οποία δεν φέρει αποτέλεσμα, να αναστείλουν την άδεια κυκλοφορίας μέχρις ότου η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών του σχετικού φαρμάκου προσαρμοστούν προς τις απαιτήσεις του παρόντος τίτλου.

▼M4

*Άρθρο 65*

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,

β) τις ιδιαίτερες ανάγκες πληροφόρησης σχετικά με τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα,

γ) το ευανάγνωστο των ενδείξεων της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών,

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 57.

▼B

*Άρθρο 66*

1. 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 πρέπει να ανταποκρίνεται στις διατάξεις των παραγράφων 2 και 3.

2. Η επισήμανση της προστατευτικής συσκευασίας πρέπει να περιλαμβάνει τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 54. Επιπλέον, η

▼B

επισήμανση στην προστατευτική συσκευασία πρέπει να εξηγεί πλήρως τους κωδικούς που χρησιμοποιούνται στο φιαλίδιο και πρέπει να αναφέρει, εφόσον είναι αναγκαίο, για καθορισμένη ημερομηνία και ώρα, τα επίπεδα ραδιενέργειας ανά δόση ή ανά φιαλίδια και τον αριθμό των καψουλών ή, προκειμένου για υγρά, τον αριθμό των χιλιοστόλιτρων που περιέχονται στο δοχείο.

3. Η φιάλη πρέπει να επισημαίνεται με τα ακόλουθα στοιχεία:

— την ονομασία ή τον κωδικό του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της ονομασίας ή του χημικού συμβόλου του ραδιονουκλεϊδίου,

— τον προσδιορισμό της παρτίδας και την ημερομηνία λήξεως,

— το διεθνές σύμβολο της ραδιενέργειας,

▼M4

— το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή,

▼B

— τα επίπεδα ραδιενέργειας όπως καθορίζονται στην παράγραφο 2.

*Άρθρο 67*

Η αρμόδια για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας αρχή εξασφαλίζει ότι στη συσκευασία των ραδιοφαρμάκων, των γεννητριών ραδιονουκλεϊδίων, των κιτ ραδιονουκλεϊδίων ή των προδρόμων ραδιονουκλεϊδίων εσωκλείεται λεπτομερές φύλλο οδηγιών χρήσεως. Το κείμενο του εν λόγω φύλλου οδηγιών καθορίζεται σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 59. Επιπλέον, το έντυπο πρέπει να περιλαμβάνει τις τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν από τον χρήστη και τον ασθενή κατά τη διάρκεια της παρασκευής και χορήγησης του φαρμάκου καθώς και τις ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση της συσκευασίας και του αχρησιμοποίητου περιεχομένου της.

*Άρθρο 68*

Με την επιφύλαξη του άρθρου 69, τα ομοιοπαθητικά φάρμακα πρέπει να επισημαίνονται βάσει του παρόντος τίτλου και να αναγνωρίζονται με τη μνεία του ομοιοπαθητικού χαρακτήρα τους, με ευδιάκριτους και ευανάγνωστους χαρακτήρες.

*Άρθρο 69*

1. Η ετικέτα και, ενδεχομένως, το εσώκλειστο σημείωμα των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 περιλαμβάνουν υποχρεωτικά και αποκλειστικά, εκτός από την εμφανέστατη ένδειξη «ομοιοπαθητικό φάρμακο» και τις ακόλουθες ενδείξεις:

▼M4

— την επιστημονική ονομασία της ή των πηγών, συνοδευόμενη από το βαθμό αραίωσης, με τα σύμβολα της χρησιμοποιούμενης φαρμακοποιίας σύμφωνα με το άρθρο 1, σημείο 5· αν το ομοιοπαθητικό φάρμακο αποτελείται από πολλές πηγές, η επιστημονική ονομασία των πηγών στην ετικέτα μπορεί να συμπληρώνεται από επινοημένη ονομασία,

▼B

— το ονοματεπώνυμο και τη διεύθυνση του δικαιούχου της καταχώρησης και, ενδεχομένως, του παρασκευαστή,

— τον τρόπο χορήγησης και, εφόσον απαιτείται, την οδό χορήγησης,

— την ημερομηνία λήξεως, με τρόπο σαφή (μήνας, έτος),

— τη φαρμακευτική μορφή,

— την περιεκτικότητα του υποδείγματος πώλησης,

▼B

— τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση, εφόσον απαιτείται,

— ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο αυτό,

— τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,

— τον αριθμό καταχώρησης,

— τη φάση, «φάρμακο χωρίς εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις»,

▼M4

— συμβουλευτική προειδοποίηση προς το χρήστη να επισκεφθεί ιατρό εάν τα συμπτώματα παρατείνονται.

▼B

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν τη χρήση ορισμένων τρόπων επισήμανσης που να επιτρέπουν την ένδειξη:

— της τιμής του φαρμάκου,

— των όρων απόδοσης των δαπανών εκ μέρους των φορέων κοινωνικής ασφάλισης.

ΤΙΤΛΟΣ VI

**ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

*Άρθρο 70*

1. Όταν οι αρμόδιες αρχές επιτρέπουν την κυκλοφορία ενός φαρμάκου στην αγορά, το κατατάσσουν ρητά στα:

— φάρμακα για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή,

— φάρμακα για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.

Για το σκοπό αυτό, οι αρμόδιες αρχές εφαρμόζουν τα κριτήρια που απαριθμούνται στο άρθρο 71 παράγραφος 1.

2. Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να καθορίζουν υποκατηγορίες για τα φάρμακα που μπορούν να χορηγούνται μόνον με ιατρική συνταγή. Στην περίπτωση αυτή, αναφέρονται στην ακόλουθη κατάταξη:

▼M4

α) φάρμακα που χορηγούνται με ιατρική συνταγή, ανανεώσιμη ή όχι·

▼B

β) φάρμακα που χορηγούνται με ειδική ιατρική συνταγή·

▼M4

γ) φάρμακα που χορηγούνται με ιατρική συνταγή και που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε αυστηρά ειδικευμένο κύκλο ασθενών (περιορισμένη ιατρική συνταγή).

▼B

*Άρθρο 71*

1. Τα φάρμακα χορηγούνται μόνον βάσει ιατρικής συνταγής εφόσον:

— ενδέχεται να θέσουν, αμέσως ή εμμέσως, την υγεία σε κίνδυνο ακόμη και όταν γίνεται κανονική χρήση αυτών, εάν χρησιμοποιούνται χωρίς ιατρική παρακολούθηση,

ή

— γίνεται συχνά και σε πολύ μεγάλο βαθμό κανονική χρήση αυτών με αποτέλεσμα να τίθεται η υγεία αμέσως ή εμμέσως σε κίνδυνο,

ή

▼B

— περιέχουν ουσίες ή παρασκευάσματα με βάση τις ουσίες αυτές, των οποίων η δράση ή/και οι παρενέργειες είναι αναγκαίο να μελετηθούν εκτενώς,

ή

— εκτός εξαιρέσεων, σύμφωνα με την ιατρική συνταγή χορηγούνται δια της παρεντερικής οδού.

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

— το φάρμακο περιέχει, πέραν μιας επιτρεπτής δόσης, μια ουσία που έχει χαρακτηριστεί ως ναρκωτικό ή ψυχοτρόπο κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων (όπως η σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών του 1961 και του 1971),

ή

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

ή

— 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 αναφέρεται στη δεύτερη περίπτωση.

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

— το φάρμακο, λόγω 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,

— 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, ή

— το φάρμακο προορίζεται για περιπατητικούς ασθενείς αλλά η χρήση του μπορεί να έχει πολύ σοβαρές παρενέργειες και συνεπώς απαιτείται συνταγή χορηγούμενη εν ανάγκη από ειδικό, καθώς και ειδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

4. Η αρμόδια αρχή μπορεί να επιτρέπει παρεκκλίσεις από την εφαρμογή των παραγράφων 1, 2 και 3 όσον αφορά:

α) τη μέγιστη μοναδική ή ημερήσια δόση, τη δοσολογία, τη μορφή του φαρμάκου, ορισμένες μορφές συσκευασίας ή/και

β) άλλους όρους χρησιμοποίησης που έχει καθορίσει.

5. Μια αρμόδια αρχή, ακόμη και αν δεν κατατάξει ένα φάρμακο σε μια από τις υποκατηγορίες που αναφέρονται στο άρθρο 70 παράγραφος 2, πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα κριτήρια που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3 του παρόντος άρθρου για να καθορίζει εάν ένα φάρμακο πρέπει να κατατάσσεται στην κατηγορία των φαρμάκων που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή.

*Άρθρο 72*

Τα φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή είναι εκείνα που δεν έχουν τα χαρακτηριστικά που αναφέρονται στο άρθρο 71.

▼B

*Άρθρο 73*

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

▼M4

*Άρθρο 74*

Όταν νέα στοιχεία περιέρχονται εις γνώση των αρμοδίων αρχών, οι αρχές αυτές επανεξετάζουν και, κατά περίπτωση, τροποποιούν την κατάταξη ενός φαρμάκου, εφαρμόζοντας τα κριτήρια του άρθρου 71.

*Άρθρο 74α*

Όταν εγκρίνεται η αλλαγή της κατάταξης φαρμάκου βάσει σημαντικών προκλινικών ή κλινικών δοκιμών, η αρμόδια αρχή δεν αναφέρεται στα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών κατά την εξέταση αίτησης άλλου αιτούντος ή κατόχου αδείας κυκλοφορίας για αλλαγή της κατάταξης της ίδιας ουσίας επί ένα έτος μετά την έγκριση της πρώτης τροποποίησης.

▼B

*Άρθρο 75*

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν κάθε χρόνο στην Επιτροπή και στα άλλα κράτη μέλη τις τροποποιήσεις που επιφέρουν στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 73.

ΤΙΤΛΟΣ VII

**ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΠΩΛΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

*Άρθρο 76*

►M4 1. ◄ Με την επιφύλαξη του άρθρου 6, τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε πρόσφορο μέτρο ώστε να διανέμονται στο έδαφός τους μόνο τα φάρμακα για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με το κοινοτικό δίκαιο.

▼M4

2. Όσον αφορά τις δραστηριότητες χονδρικής διανομής και αποθήκευσης, τα φάρμακα πρέπει να καλύπτονται από άδεια κυκλοφορίας χορηγηθείσα σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 ή από τις αρμόδιες αρχές κράτους μέλους σύμφωνα με την παρούσα οδηγία.

3. Κάθε χονδρέμπορος, ο οποίος δεν είναι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, ο οποίος εισάγει προϊόν από άλλο κράτος μέλος, κοινοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο θα εισαχθεί το προϊόν, την πρόθεσή του να το εισαγάγει. Προκειμένου για φάρμακα για τα οποία δεν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η κοινοποίηση στην αρμόδια αρχή γίνεται με την επιφύλαξη των πρόσθετων διαδικασιών που προβλέπονται στη νομοθεσία του εν λόγω κράτους μέλους.

▼B

*Άρθρο 77*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε πρόσφορο μέτρο ώστε η χονδρική πώληση φαρμάκων να εξαρτάται από την κατοχή αδείας για

▼B

την άσκηση της δραστηριότητας του χονδρεμπόρου φαρμάκων. Στην άδεια ορίζεται ο τόπος για τον οποίο ισχύει.

2. Όταν τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν 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 κατοχή της άδειας παρασκευής συνεπάγεται το δικαίωμα της χονδρικής πώλησης των φαρμάκων που αφορά η συγκεκριμένη άδεια. Η κατοχή αδείας για την άσκηση της δραστηριότητας του χονδρεμπόρου φαρμάκων δεν απαλλάσσει από την υποχρέωση κατοχής αδείας παρασκευής ούτε από την υποχρέωση τήρησης των όρων που καθορίζονται για το σκοπό αυτό, ακόμη και όταν η δραστηριότητα της παρασκευής ή εισαγωγής ασκείται ως δευτερεύουσα.

4. Κατόπιν σχετικής αιτήσεως της Επιτροπής ή οποιουδήποτε κράτους μέλους, τα κράτη μέλη παρέχουν κάθε χρήσιμη πληροφορία σχετικά με τις ατομικές άδειες που έχουν χορηγήσει δυνάμει της παραγράφου 1.

5. Ο έλεγχος των προσώπων που επιτρέπεται να ασκούν τη δραστηριότητα του χονδρεμπόρου φαρμάκων και η επιθεώρηση των χώρων που διαθέτουν, πραγματοποιούνται υπό την ευθύνη του κράτους μέλους που έχει χορηγήσει την άδεια.

6. Το κράτος μέλος που έχει χορηγήσει την άδεια η οποία αναφέρεται στην παράγραφο 1 αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια αυτή, εάν παύσουν να πληρούνται οι όροι της άδειας. Ενημερώνει αμέσως τα άλλα κράτη μέλη και την Επιτροπή.

7. Αν ένα κράτος μέλος κρίνει ότι, όσον αφορά τον κάτοχο αδείας που έχει χορηγηθεί από άλλο κράτος μέλος, δυνάμει της παραγράφου 1, οι όροι της άδειας δεν πληρούνται ή δεν πληρούνται πλέον, ενημερώνει αμέσως την Επιτροπή και το άλλο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος. Το εν λόγω κράτος μέλος λαμβάνει κάθε αναγκαίο μέτρο και κοινοποιεί στην Επιτροπή και στο πρώτο κράτος μέλος τις αποφάσεις που έλαβε και την αιτιολογία τους.

*Άρθρο 78*

Τα κράτη μέλη φροντίζουν ώστε η διάρκεια της διαδικασίας εξέτασης της αίτησης για τη χορήγηση της άδειας χονδρικής πώλησης να μην υπερβαίνει τις ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία παραλαβής της αίτησης από τη αρμόδια αρχή του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

Εάν χρειαστεί, η αρμόδια αρχή μπορεί να ζητά από τον αιτούντα κάθε αναγκαία πληροφορία σχετικά με τους όρους της αδείας. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της εν λόγω δυνατότητας, η προβλεπόμενη στο πρώτο εδάφιο προθεσμία αναστέλλεται μέχρις ότου παρασχεθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

*Άρθρο 79*

Για να λάβει την άδεια χονδρικής πώλησης, ο αιτών πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

α) να διαθέτει κατάλληλους και επαρκείς χώρους, εγκαταστάσεις και εξοπλισμό, ώστε να διασφαλίζεται η καλή συντήρηση και η καλή διανομή των φαρμάκων·

β) να διαθέτει προσωπικό και μάλιστα ένα διορισμένο υπεύθυνο, με την ειδίκευση που προβλέπεται από τη νομοθεσία του ενδιαφερομένου κράτους μέλους·

γ) να αναλαμβάνει τη δέσμευση να τηρεί τις υποχρεώσεις που έχει δυνάμει του άρθρου 80.

▼B

*Άρθρο 80*

Ο κάτοχος της άδειας χονδρικής πώλησης πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

α) να θέτει, ανά πάσα στιγμή, τους χώρους, τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό που αναφέρονται στο άρθρο 79 στοιχείο α) στη διάθεση των υπαλλήλων που είναι επιφορτισμένοι με την επιθεώρησή τους·

β) να προμηθεύεται φάρμακα μόνον από πρόσωπα που, είτε κατέχουν αυτά τα ίδια άδεια χονδρικής πώλησης, είτε απαλλάσσονται από την υποχρέωση κατοχής της άδειας αυτής δυνάμει του άρθρου 77 παράγραφος 3·

γ) να εφοδιάζει με φάρμακα μόνον πρόσωπα που, είτε έχουν αυτά τα ίδια άδεια χονδρικής πώλησης, είτε έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα στο κοινό, στο συγκεκριμένο κράτος μέλος·

δ) να διαθέτει 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·

ε) να διατηρεί στοιχεία τεκμηρίωσης, είτε υπό μορφή τιμολογίων αγοράς/πώλησης είτε υπό μορφή μηχανογραφημένων στοιχείων είτε υπό οποιαδήποτε άλλη μορφή, που να περιλαμβάνουν, για κάθε συναλλαγή εισερχομένων και εξερχομένων, τα ακόλουθα τουλάχιστον στοιχεία:

— ημερομηνία,

▼M4

— ονομασία του φαρμάκου,

▼B

— παραληφθείσα ή παραδοθείσα ποσότητα,

— όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη, κατά περίπτωση·

στ) τα στοιχεία τεκμηρίωσης που αναφέρονται στο στοιχείο ε) να είναι, επί πενταετία, στη διάθεση των αρμόδιων αρχών για λόγους επιθεώρησης·

ζ) να συμμορφώνεται προς τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές της ορθής πρακτικής διανομής φαρμάκων που προβλέπονται στο άρθρο 84.

▼M4

*Άρθρο 81*

Όσον αφορά την προμήθεια φαρμάκων σε φαρμακοποιούς και πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα στο κοινό, τα κράτη μέλη δεν επιβάλλουν στον κάτοχο της άδειας διανομής, η οποία έχει χορηγηθεί από άλλο κράτος μέλος, καμία υποχρέωση, και ιδίως υποχρέωση δημόσιας υπηρεσίας, αυστηρότερη από εκείνες που επιβάλλουν στα πρόσωπα στα οποία τα κράτη αυτά έχουν χορηγήσει άδεια άσκησης ισοδύναμης δραστηριότητας.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου καθώς και οι διανομείς του φαρμάκου αυτού που έχει όντως κυκλοφορήσει στην αγορά κράτους μέλους εξασφαλίζουν, εντός των ορίων των αρμοδιοτήτων τους, τον κατάλληλο και συνεχή εφοδιασμό της αγοράς με το φάρμακο αυτό των φαρμακείων και των προσώπων που έχουν άδεια να διαθέτουν φάρμακα, ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες των ασθενών του εν λόγω κράτους μέλους.

Οι όροι εφαρμογής του παρόντος άρθρου θα πρέπει επίσης να αιτιολογούνται για λόγους προστασίας της δημοσίας υγείας και να είναι ανά-

▼M4

λογοι προς το 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.

▼B

*Άρθρο 82*

Για κάθε παράδοση φαρμάκων σε πρόσωπο που έχει άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένο να διαθέτει φάρμακα στο κοινό, στο αντίστοιχο κράτος μέλος, ο χονδρέμπορος κάτοχος άδειας πρέπει να επισυνάπτει κάθε έγγραφο που καθιστά γνωστά:

— την ημερομηνία,

▼M4

— την ονομασία και τη φαρμακευτική μορφή του φαρμάκου,

▼B

— την παραδοθείσα ποσότητα,

— το όνομα και τη διεύθυνση του προμηθευτή και του παραλήπτη.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν ότι τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή εξουσιοδότηση διάθεσης φαρμάκων στο κοινό είναι σε θέση να χορηγήσουν τις πληροφορίες που θα επιτρέπουν να ακολουθείται η πορεία της διανομής κάθε φαρμάκου.

*Άρθρο 83*

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου δεν θίγουν τις αυστηρότερες απαιτήσεις τις οποίες επιβάλλουν τα κράτη μέλη για τη χονδρική πώληση:

— ναρκωτικών ή ψυχοτρόπων ουσιών στο έδαφός τους,

— φαρμάκων που είναι παράγωγα αίματος,

— ανοσολογικών φαρμάκων,

— ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων.

▼M4

*Άρθρο 84*

Η Επιτροπή δημοσιεύει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις ορθές πρακτικές διανομής. Προς το σκοπό αυτόν, η Επιτροπή συμβουλεύεται την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και τη φαρμακευτική επιτροπή που συστάθηκε με την απόφαση 75/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([1]).

*Άρθρο 85*

Ο παρών τίτλος εφαρμόζεται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ VIII

**ΔΙΑΦΗΜΙΣΗ**

*Άρθρο 86*

1. Για τους σκοπούς του παρόντος τίτλου, ως «διαφήμιση των φαρμάκων» νοείται οποιαδήποτε μορφή παροχής πληροφοριών για προσέλ-

([1]) ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 23.

▼B

κυση πελατείας, πρόβλεψης ή προτροπής που αποσκοπεί στην προώθηση της χορήγησης συνταγών, της προμήθειας, της πώλησης ή της κατανάλωσης φαρμάκων περιλαμβάνει ιδίως:

— τη διαφήμιση των φαρμάκων που απευθύνεται στο κοινό,

— τη διαφήμιση των φαρμάκων που απευθύνεται στα άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν τα φάρμακα,

— την επίσκεψη ιατρικών επισκεπτών σε άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν ιατρικές συνταγές ή να προμηθεύουν φάρμακα,

— την προμήθεια δειγμάτων,

— την προτροπή για την διάθεση φαρμάκων ή τη χορήγηση των σχετικών ιατρικών συνταγών μέσω της παροχής, της προσφοράς ή της υπόσχεσης πλεονεκτημάτων, χρηματικών ή εις είδος, εκτός αν η πραγματική αξία τους είναι ελάχιστη,

— τη χορηγία συναντήσεων εμπορικής προώθησης στις οποίες παρίστανται άτομα εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα ή να χορηγούν τις σχετικές συνταγές,

— τη χορηγία επιστημονικών συνεδρίων στα οποία συμμετέχουν πρόσωπα τα οποία είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές ή να προμηθεύουν φάρμακα, ιδίως δε η κάλυψη των εξόδων ταξιδιού και διαμονής των μετεχόντων.

2. Δεν καλύπτονται από τον παρόντα τίτλο:

— η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών που υπόκεινται στις διατάξεις του τίτλου V,

— η αλληλογραφία, συνοδευόμενη, ενδεχομένως, από κάθε άλλο μη διαφημιστικό έγγραφο, που απαιτείται για να απαντηθούν συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο,

— οι συγκεκριμένες πληροφορίες και τα σχετικά έγγραφα που αφορούν, για παράδειγμα, τις αλλαγές συσκευασίας, τις προειδοποιήσεις σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς και τους καταλόγους πώλησης και τους καταλόγους τιμών, εφόσον δεν περιέχουν καμία πληροφορία σχετικά με το φάρμακο,

▼M4

— οι πληροφορίες σχετικά με την ανθρώπινη υγεία ή ασθένειες, εφόσον δεν γίνεται ούτε καν έμμεση αναφορά σε κάποιο φάρμακο.

▼B

*Άρθρο 87*

1. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν κάθε διαφήμιση φαρμάκου για το οποίο δεν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το κοινοτικό δίκαιο.

2. Όλα τα στοιχεία της διαφήμισης ενός φαρμάκου πρέπει να ανταποκρίνονται στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

3. Η διαφήμιση ενός φαρμάκου:

— πρέπει να προάγει την ορθολογική χρήση του φαρμάκου, παρουσιάζοντάς το με τρόπο αντικειμενικό και χωρίς να υπερβάλλονται οι ιδιότητές του,

— δεν μπορεί να είναι παραπλανητική.

▼M4

*Άρθρο 88*

1. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν την απευθυνόμενη στο κοινό διαφήμιση φαρμάκων:

α) που μπορούν να χορηγηθούν μόνο με ιατρική συνταγή σύμφωνα με τον Τίτλο VI,

β) που περιέχουν ψυχοτρόπες ή ναρκωτικές ουσίες, κατά την έννοια των Διεθνών Συμβάσεων, όπως οι Συμβάσεις των Ηνωμένων Εθνών του 1961 και του 1971.

2. Τα φάρμακα τα οποία, λόγω της σύνθεσης και του σκοπού τους, έχουν προβλεφθεί και σχεδιασθεί για να χρησιμοποιούνται χωρίς την παρέμβαση ιατρού για τη διάγνωση, την αναγραφή σε συνταγή ή την επίβλεψη της θεραπείας, μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο διαφήμισης που απευθύνεται στο κοινό εν ανάγκη με τη συμβολή του φαρμακοποιού.

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.

5. Η απαγόρευση της παραγράφου 1 εφαρμόζεται υπό την επιφύλαξη του άρθρου 14 της οδηγίας 89/552/ΕΟΚ.

6. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν την άμεση διάθεση φαρμάκων στο κοινό για λόγους προώθησής τους από τις φαρμακοβιομηχανίες.

ΤΙΤΛΟΣ VIIIα

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΗΜΙΣΗ**

*Άρθρο 88α*

Εντός τριών ετών από την έναρξη ισχύος της οδηγίας 2004/726/ΕΚ, η Επιτροπή υποβάλλει στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο ύστερα από διαβούλευση των οργανώσεων ασθενών, καταναλωτών, των συλλόγων ιατρών και φαρμακοποιών, των κρατών μελών και άλλων ενδιαφερομένων φορέων, έκθεση για τις τρέχουσες πρακτικές σε θέματα ενημέρωσης, ιδίως μέσω του Διαδικτύου, και για τους κινδύνους και τα οφέλη τους για τον ασθενή.

Ύστερα από ανάλυση αυτών των δεδομένων, η Επιτροπή, εάν το κρίνει σκόπιμο, υποβάλλει προτάσεις για την χάραξη μιας ενημερωτικής στρατηγικής που θα εξασφαλίζει καλής ποιότητας, αντικειμενική, αξιόπιστη και μη διαφημιστικής φύσης ενημέρωση σχετικά με φάρμακα και άλλες θεραπευτικές αγωγές και θα αντιμετωπίζει το ζήτημα της αξιοπιστίας των πηγών ενημέρωσης.

▼B

*Άρθρο 89*

1. Υπό την επιφύλαξη του άρθρου 88, 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:

▼M4

— την ονομασία του φαρμάκου και την κοινή ονομασία όταν το φάρμακο περιλαμβάνει μία μόνο δραστική ουσία,

▼B

— τις πληροφορίες τις απαραίτητες για την καλή χρήση του φαρμάκου,

— ρητή και ευανάγνωστη προτροπή να διαβαστούν προσεκτικά οι οδηγίες που αναγράφονται στο εσώκλειστο φυλλάδιο ή στην εξωτερική συσκευασία, ανάλογα με την περίπτωση.

▼M4

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 τη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία του, εφόσον υπάρχει, ή το εμπορικό σήμα, εφόσον αποκλειστικός σκοπός της διαφήμισης είναι η υπενθύμιση της ονομασίας αυτής.

▼B

*Άρθρο 90*

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 εξασφαλισμένα ισοδύναμη προς ή ανώτερη από άλλη θεραπευτική αγωγή ή φάρμακο, χωρίς παρενέργειες·

γ) υπαινίσσεται ότι η υγεία του ατόμου μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση του φαρμάκου·

δ) υπαινίσσεται ότι η υγεία του ατόμου μπορεί να υποστεί βλάβη αν δεν χρησιμοποιήσει το φάρμακο· η απαγόρευση αυτή δεν αφορά τις εκστρατείες εμβολιασμού που αναφέρονται στο άρθρο 88 παράγραφος 4·

ε) απευθύνεται κατ' αποκλειστικότητα ή κατά κύριο λόγο στα παιδιά·

στ) αναφέρεται σε σύσταση επιστημόνων, ατόμων ασχολούμενων επαγγελματικά με την υγεία ή άλλων διασήμων 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 είδος διατροφής, με καλλυντικό ή άλλο καταναλωτικό προϊόν·

η) υπαινίσσεται ότι η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου οφείλεται στο γεγονός, ότι πρόκειται για ουσία φυσική·

θ) θα μπορούσε, περιγράφοντας ή αναπαριστώντας λεπτομερώς τα συμπτώματα μιας ασθενείας, να προκαλέσει λανθασμένη αυτοδιάγνωση·

ι) αναφέρεται, με υπερβολικά ανησυχητικό ή παραπλανητικό τρόπο, σε διαβεβαιώσεις σχετικές με την επίτευξη ίασης·

ια) χρησιμοποιεί, με υπερβολικά ανησυχητικό ή παραπλανητικό τρόπο, οπτικές αναπαραστάσεις των αλλοιώσεων του ανθρώπινου σώματος που οφείλονται σε ασθένειες ή τρώσεις, ή τη δράση του φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα ή σε μέρη του.

▼M4

_____

▼B

*Άρθρο 91*

1. Κάθε διαφήμιση φαρμάκου η οποία απευθύνεται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν το φάρμακο, πρέπει να περιλαμβάνει:

— τις ουσιώδεις πληροφορίες που αντιστοιχούν στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος,

— την κατάταξη φαρμάκου όσον αφορά τις προϋποθέσεις χορήγησης.

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.

▼M4

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν ότι η διαφήμιση ενός φαρμάκου προς τα άτομα που επιτρέπεται να συντάσσουν συνταγές 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 της ονομασίας αυτής.

▼B

*Άρθρο 92*

1. Κάθε ενημερωτικό έντυπο σχετικό με φάρμακο το οποίο αποστέλλεται ή επιδίδεται, στα πλαίσια της προώθησης των πωλήσεών του, σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν το φάρμακο, πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 91 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, προσαρμοσμένες στα τελευταία δεδομένα, επαληθεύσιμες και επαρκείς ώστε να επιτρέπουν στον παραλήπτη να διαμορφώσει προσωπική αντίληψη για τη θεραπευτική αξία του φαρμάκου.

3. Οι αναφορές, οι πίνακες και οι άλλες εικονογραφήσεις οι οποίες προέρχονται από ιατρικά περιοδικά ή από 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 93*

1. Οι ιατρικοί επισκέπτες πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένοι από την εταιρεία που τους απασχολεί και να έχουν ικανοποιητικές επιστημονικές γνώσεις ώστε να παρέχουν ακριβείς και, κατά το δυνατόν, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που παρουσιάζουν.

2. Κατά τη διάρκεια κάθε επίσκεψης, οι ιατρικοί επισκέπτες οφείλουν να επιδίδουν στο επισκεπτόμενο πρόσωπο ή να έχουν στη διάθεσή του, για κάθε φάρμακο που παρουσιάζουν, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος συμπληρωμένη, αν η νομοθεσία του κράτους μέλους το επιτρέπει, από τις αναφερόμενες στο άρθρο 91 παράγραφος 1 πληροφορίες για την τιμή και τους όρους απόδοσης των εξόδων.

3. Οι ιατρικοί επισκέπτες οφείλουν να αναφέρουν στην επιστημονική υπηρεσία η οποία αναφέρεται στο άρθρο 98 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.

▼B

*Άρθρο 94*

1. Στα πλαίσια της προώθησης των πωλήσεων φαρμάκων σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές 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.

▼M4

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 επαγγελματιών του τομέα της υγείας.

▼B

3. Τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν τα φάρμακα δεν μπορούν να ζητούν ή να δέχονται οποιοδήποτε από τα οφέλη που απαγορεύονται δυνάμει της παραγράφου 1 ή είναι αντίθετα προς τις διατάξεις της παραγράφου 2.

4. Τα εμπορικά μέτρα ή πρακτικές των κρατών μελών σε θέματα τιμής, περιθωρίων κέρδους και εκπτώσεων δεν θίγονται από τις παραγράφους 1, 2 και 3.

▼M4

*Άρθρο 95*

Οι διατάξεις του άρθρου 94, 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 και δεν πρέπει να επεκτείνεται σε άλλα πρόσωπα πέραν των επαγγελματιών του τομέα της υγείας.

▼B

*Άρθρο 96*

1. Κατ' εξαίρεση, είναι δυνατόν να χορηγούνται δωρεάν δείγματα μόνον στα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα ή να χορηγούν τις σχετικές συνταγές υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) ότι πρόκειται για μικρό αριθμό δειγμάτων ετησίως που πρέπει να περιορίζεται ανά φάρμακο και ανά άτομο εξουσιοδοτημένο να χορηγεί συνταγή·

β) κάθε προσφορά δειγμάτων, πρέπει να ανταποκρίνεται σε γραπτή αίτηση του τη συνταγή, με ημερομηνία και υπογραφή·

γ) ο προμηθευτής δειγμάτων διαθέτει επαρκές σύστημα ελέγχου και ευθύνης·

▼M4

δ) τα δείγματα δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερα από τη μικρότερη εμπορική συσκευασία·

▼B

ε) τα δείγματα πρέπει να φέρουν την ένδειξη «δωρεάν ιατρικό δείγμα — απαγορεύεται η πώληση», ή άλλη ανάλογη ένδειξη·

στ) τα δείγματα πρέπει να συνοδεύονται από αντίγραφο της συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος·

ζ) δεν παρέχεται κανένα δείγμα φαρμάκων που περιέχουν ψυχοτρόπες ουσίες ή ναρκωτικά, κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων, όπως η σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών του 1961 και του 1971.

▼B

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να περιορίζουν περαιτέρω τη διανομή δειγμάτων ορισμένων φαρμάκων.

*Άρθρο 97*

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για την ύπαρξη κατάλληλων και αποτελεσματικών μέσων ελέγχου της διαφήμισης φαρμάκων. Τα μέσα αυτά, που μπορούν να βασίζονται σε ένα σύστημα προηγούμενου ελέγχου, πρέπει 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 διαφήμισης ασυμβίβαστης με τον παρόντα τίτλο, να μπορούν να προσφύγουν στα δικαστήρια κατά της εν λόγω διαφημίσεως ή να προσβάλουν τη διαφήμιση αυτή ενώπιον διοικητικού οργάνου αρμόδιου είτε να αποφανθεί για τις καταγγελίες αυτές είτε να κινήσει τις κατάλληλες δικαστικές διαδικασίες.

2. Στα πλαίσια των νομικών διατάξεων που αναφέρονται στην παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μεταβιβάζουν στα δικαστήρια ή στα διοικητικά όργανα αρμοδιότητες που τα καθιστούν αρμόδια, σε περίπτωση που θεωρούν ότι τα μέτρα αυτά είναι αναγκαία λόγω των διακυβευόμενων συμφερόντων, και ιδίως του γενικού συμφέροντος:

— να διατάσσουν την παύση μιας παραπλανητικής διαφήμισης ή να κινούν τις δέουσες διαδικασίες ώστε να διατάσσεται η παύση της διαφήμισης αυτής

ή

— να απαγορεύουν τη διαφήμιση αυτή ή να κινούν τις κατάλληλες διαδικασίες για να διαταχθεί η απαγόρευση της παραπλανητικής διαφήμισης, εάν επίκειται η δημοσίευσή της αλλά δεν έχει ακόμη περιέλθει εις γνώσιν του κοινού,

έστω και αν δεν αποδεικνύεται πραγματική απώλεια ή ζημία, ή πρόθεση ή αμέλεια εκ μέρους του διαφημιζόμενου.

3. Εξάλλου, 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 τα διοικητικά όργανα αρμοδιότητες που τα καθιστούν αρμόδια, για να εξαλειφθούν τα μακροχρόνια αποτελέσματα μιας παραπλανητικής διαφήμισης της οποίας η παύση διατάχθηκε με οριστική απόφαση:

— να απαιτούν την πλήρη ή μερική δημοσίευση της απόφασης αυτής, με τη μορφή που κρίνουν κατάλληλη,

— να απαιτούν, επιπλέον, τη δημοσίευση μιας διορθωτικής ανακοίνωσης.

5. Οι παράγραφοι 1 έως 4 δεν αποκλείουν τον εκούσιο έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων από οργανισμούς αυτοελέγχου και την προσφυγή σε τέτοιους οργανισμούς, εφόσον υπάρχουν διαδικασίες ενώπιον των οργανισμών αυτών πέραν των δικαστικών ή διοικητικών διαδικασιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

*Άρθρο 98*

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου δημιουργεί στην επιχείρησή του επιστημονική υπηρεσία επιφορτισμένη με την ενημέρωση τη σχετική με τα φάρμακα που διαθέτει στην αγορά.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά:

▼B

— θέτει στη διάθεση ή κοινοποιεί στις αρχές ή τα όργανα τα επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων ένα αντίγραφο κάθε διαφήμισης που πραγματοποίησε η επιχείρησή του, συνοδευόμενο από δελτίο όπου αναγράφονται οι παραλήπτες, ο τρόπος μετάδοσης και η ημερομηνία της πρώτης μετάδοσης,

— εξασφαλίζει ότι η διαφήμιση φαρμάκων που πραγματοποιεί η επιχείρησή του είναι σύμφωνη με τα όσα ορίζει ο παρών τίτλος,

— εξασφαλίζει ότι οι ιατρικοί επισκέπτες που εργάζονται για την επιχείρησή του είναι καταρτισμένοι κατά τρόπο επαρκή και τηρούν τις υποχρεώσεις που έχουν δυνάμει του άρθρου 93 παράγραφοι 2 και 3,

— παρέχει στις αρχές ή τα όργανα που είναι επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων τις πληροφορίες και τη συνδρομή που αυτά απαιτούν για την εκτέλεση των καθηκόντων τους,

— μεριμνά για την άμεση και πλήρη τήρηση των αποφάσεων των αρχών ή των οργάνων που είναι επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων.

▼M4

3. Τα κράτη μέλη δεν απαγορεύουν τις δραστηριότητες από κοινού προώθησης ενός και του αυτού φαρμάκου από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και από μία ή περισσότερες επιχειρήσεις που ορίζονται από τον κάτοχο της άδειας.

▼B

*Άρθρο 99*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν την εφαρμογή των διατάξεων του παρόντος τίτλου, ιδίως δε καθορίζουν τις κυρώσεις που επιβάλλονται σε περίπτωση παράβασης των διατάξεων που θεσπίζονται σε εκτέλεση του παρόντος τίτλου.

▼M4

*Άρθρο 100*

Η διαφήμιση των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 14, παράγραφος 1 υπόκειται στις διατάξεις του παρόντος Τίτλου, εκτός από το άρθρο 87, παράγραφος 1.

Ωστόσο, για τη διαφήμιση των φαρμάκων αυτών, μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνο τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 69, παράγραφος 1.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ IX

**ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ**

*Άρθρο 101*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρυνθούν οι γιατροί και οι άλλοι επαγγελματίες του τομέα της υγείας να γνωστοποιούν τις πιθανολογούμενες παρενέργειες στις αρμόδιες αρχές.

▼M4

Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν ειδικές υποχρεώσεις στους ιατρούς και στους άλλους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, όσον αφορά τη γνωστοποίηση εικαζόμενων σοβαρών ή απροσδόκητων ανεπιθύμητων ενεργειών.

▼M4

*Άρθρο 102*

Για να εξασφαλισθεί η λήψη κατάλληλων και εναρμονισμένων κανονιστικών αποφάσεων σχετικά με τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, με βάση τις πληροφορίες που συλλέγονται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, τα κράτη μέλη καθιερώνουν σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Σκοπός του συστήματος είναι η συλλογή πληροφοριών χρήσιμων για την επιτήρηση των φαρμάκων, ιδίως σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων στον άνθρωπο, και η επιστημονική αξιολόγηση των πληροφοριών αυτών.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι σχετικές πληροφορίες που συλλέγονται στο πλαίσιο του εν λόγω συστήματος να διαβιβάζονται στα άλλα κράτη μέλη και στον Οργανισμό. Οι πληροφορίες καταχωρίζονται στη βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 57, παράγραφος 1, στοιχείο λ), δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και είναι συνεχώς διαθέσιμες σε όλα τα κράτη μέλη και, χωρίς καθυστέρηση, στο κοινό.

Το εν λόγω σύστημα λαμβάνει επίσης υπόψη τυχόν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την εσφαλμένη χρήση και την κατάχρηση φαρμάκων, δυνάμενες να έχουν επίπτωση στην αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους που συνεπάγονται.

*Άρθρο 102α*

Η διαχείριση των κεφαλαίων που προορίζονται για τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, για τη λειτουργία των δικτύων κοινοποίησης και για την επιτήρηση της αγοράς τελούν υπό τον μόνιμο έλεγχο των αρμοδίων αρχών, προκειμένου να εξασφαλίζεται η ανεξαρτησία τους

▼B

*Άρθρο 103*

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου πρέπει να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

▼M4

Αυτό το ειδικευμένο άτομο πρέπει να διαμένει στην Κοινότητα και είναι υπεύθυνο για τα εξής:

▼B

α) τη δημιουργία και διαχείριση συστήματος που διασφαλίζει ότι κάθε πληροφορία σχετική με τις ύποπτες παρενέργειες που γνωστοποιούνται στο προσωπικό της επιχείρησης και στους ιατρικούς αντιπροσώπους συλλέγεται και αντιπαραβάλλεται ούτως ώστε να είναι προσιτή σε ένα τουλάχιστον σημείο εντός της Κοινότητας·

β) την προετοιμασία προς υποβολή στις αρμόδιες αρχές των εκθέσεων που αναφέρονται στο άρθρο 104, με τη μορφή που απαιτείται από τις αρχές αυτές, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 106 παράγραφος 1·

γ) τη διασφάλιση ότι κάθε αίτηση προερχόμενη από τις αρμόδιες αρχές σχετικά με την παροχή πρόσθετων πληροφοριών αναγκαίων για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και κινδύνων ενός φαρμάκου λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πληροφοριών ως προς τον όγκο των πωλήσεων ή συνταγών του συγκεκριμένου φαρμάκου·

δ) την παροχή στις αρμόδιες αρχές οιασδήποτε άλλης χρήσιμης πληροφορίας για την αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται ένα φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών για μελέτες της ασφάλειας που διεξήχθησαν μετά την έγκριση του φαρμάκου.

▼M4

*Άρθρο 104*

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας τηρεί λεπτομερή αρχεία με όλες τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώνονται είτε στην Κοινότητα είτε σε τρίτη χώρα.

Εκτός εξαιρετικών περιστάσεων, οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες κοινοποιούνται ηλεκτρονικώς με τη μορφή έκθεσης και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 106, παράγραφος 1.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταγράφει όλες τις εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που φέρονται εις γνώση του από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και να τις γνωστοποιεί ταχέως στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην επικράτεια του οποίου σημειώθηκε το συμβάν, εντός 15 ημερών αφότου παρέλαβε τις πληροφορίες.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταγράφει κάθε άλλη εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που πληροί τα κριτήρια κοινοποίησης, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 106, παράγραφος 1, την οποία λογικά αναμένεται να γνωρίζει, και την γνωστοποιεί ταχέως στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην επικράτεια του οποίου σημειώθηκε το συμβάν, εντός 15 ημερολογιακών ημερών αφότου παρέλαβε τις πληροφορίες.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και οποιαδήποτε εικαζόμενη μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω φαρμάκου που σημειώνονται στην επικράτεια τρίτης χώρας, να γνωστοποιούνται ταχέως, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 106, παράγραφος 1, στον Οργανισμό και στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία επιτρέπεται η κυκλοφορία του φαρμάκου, και εντός 15 ημερολογιακών ημερών αφότου παρέλαβε τις πληροφορίες.

5. Κατά παρέκκλιση από τις παραγράφους 2, 3 έως 4, προκειμένου για φάρμακα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ ή για τα οποία εφαρμόσθηκαν οι διαδικασίες των άρθρων 28 και 29 της παρούσας οδηγίας ή οι διαδικασίες των άρθρων 32, 33 και 34 της παρούσας οδηγίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει επίσης ότι όλες οι εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώνονται στην Κοινότητα γνωστοποιούνται κατά τρόπον ώστε να είναι προσιτές στο κράτος μέλος αναφοράς ή σε μια αρμόδια αρχή που ενεργεί υπό την ιδιότητα κράτους μέλους αναφοράς. Το κράτος μέλος αναφοράς αναλαμβάνει την ευθύνη της ανάλυσης και της παρακολούθησης τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

6. Εκτός αν έχουν επιβληθεί άλλες απαιτήσεις ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ή μεταγενέστερα κατά τα προβλεπόμενα στις λεπτομερείς οδηγίες του άρθρου 106, παράγραφος 1, οι εκθέσεις για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές υπό μορφή επικαιροποιημένης περιοδικής έκθεσης για την ασφάλεια, αμέσως μόλις ζητηθούν ή τουλάχιστον κάθε έξη μήνες μετά την έγκριση και μέχρι την έναρξη της διάθεσης στην αγορά. Θα υποβάλλονται επίσης επικαιροποιημένες περιοδικές εκθέσεις για την ασφάλεια αμέσως μόλις ζητηθούν ή τουλάχιστον κάθε έξη μήνες κατά τα πρώτα δύο έτη που έπονται της έναρξης κυκλοφορίας στην αγορά και κάθε ένα έτος κατά τα επόμενα δύο έτη. Ακολούθως, οι εκθέσεις αυτές θα υποβάλλονται κάθε τρία έτη, ή αμέσως μόλις ζητηθούν.

Οι επικαιροποιημένες περιοδικές εκθέσεις για την ασφάλεια περιλαμβάνουν επιστημονική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους που συνεπάγεται το φάρμακο.

▼M7

7. Η Επιτροπή δύναται να τροποποιήσει την παράγραφο 6 βάσει της πείρας που αποκτάται στο πλαίσιο της εφαρμογής της. Το μέτρο αυτό, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼M4

8. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δύναται να ζητεί μεταβολή των χρονικών διαστημάτων που προβλέπονται στην παράγραφο 6, σύμφωνα με τη διαδικασία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής ([1]).

9. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν επιτρέπεται να γνωστοποιεί στο ευρύ κοινό πληροφορίες για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης όσον αφορά το φάρμακο για το οποίο έχει λάβει άδεια χωρίς να ειδοποιεί προηγουμένως ή ταυτόχρονα την αρμόδια αρχή.

Εν πάση περιπτώσει, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε οι πληροφορίες αυτές να παρουσιάζονται αντικειμενικά και να μην είναι παραπλανητικές.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα απαιτούμενα μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, ο οποίος δεν τηρεί τις υποχρεώσεις αυτές, υπόκειται σε αποτελεσματικές, ανάλογες και αποτρεπτικές κυρώσεις.

*Άρθρο 105*

1. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, συγκροτεί δίκτυο πληροφορικής για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών για τα φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας, ώστε οι αρμόδιες αρχές να έχουν ταυτόχρονα πρόσβαση στις πληροφορίες αυτές.

2. Διά του δικτύου που προβλέπεται στην παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι κοινοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν στην επικράτειά τους να τίθενται ταχέως στη διάθεση του Οργανισμού και των άλλων κρατών μελών, εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την κοινοποίησή τους.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι κοινοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν στην επικράτειά τους να τίθενται ταχέως στη διάθεση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την κοινοποίησή τους.

*Άρθρο 106*

1. Προς διευκόλυνση της ανταλλαγής πληροφοριών σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση εντός της Κοινότητας, η Επιτροπή συντάσσει, σε συνεννόηση με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τα ενδιαφερόμενα μέρη, λεπτομερείς οδηγίες για τη συγκέντρωση, τον έλεγχο και την παρουσίαση εκθέσεων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των τεχνικών απαιτήσεων για την ηλεκτρονική ανταλλαγή πληροφοριών σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση σύμφωνα με διεθνώς αναγνωρισμένους μορφοτύπους, και δημοσιεύει παραπομπή σε διεθνώς αναγνωρισμένη ιατρική ορολογία.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές, για τη διαβίβαση των εκθέσεων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας χρησιμοποιούν την διεθνώς αποδεκτή ιατρική ορολογία.

Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές δημοσιεύονται στον τόμο 9 των Κανόνων που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης που διεξάγονται στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. Για την ερμηνεία των ορισμών που περιγράφονται στο άρθρο 1, σημεία 11 έως 16, και των αρχών που περιγράφονται στο παρόν Κεφάλαιο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και οι αρμόδιες αρχές ανατρέχουν στις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

([1]) ΕΕ L 159 της 27.6.2003, σ. 1.

▼M4

*Άρθρο 107*

1. Αν ένα κράτος μέλος, μετά την αξιολόγηση των σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση δεδομένων, θεωρήσει ότι η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου πρέπει να ανασταλεί, να ανακληθεί ή να τροποποιηθεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 106 παράγραφος 1, ενημερώνει αμέσως τον Οργανισμό, τα άλλα κράτη μέλη και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

2. Όταν επιβάλλεται η ανάληψη επείγουσας δράσης για την προστασία της δημόσιας υγείας, το οικείο κράτος μέλος μπορεί να αναστέλλει την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου, εφόσον ο Οργανισμός, η Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη ενημερώνονται το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα.

Όταν ο Οργανισμός ενημερωθεί σύμφωνα με την παράγραφο 1 σχετικά με αναστολή ή ανάκληση, ή σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο της παρούσας παραγράφου, η επιτροπή γνωμοδοτεί εντός προθεσμίας η οποία καθορίζεται σε συνάρτηση με το βαθμό επείγοντος του θέματος. Όσον αφορά τις παραλλαγές, η επιτροπή δύναται να γνωμοδοτήσει αιτήσει κράτους μέλους.

Η Επιτροπή δύναται, με βάση τη γνωμοδότηση αυτή, να ζητά από όλα τα κράτη μέλη στην αγορά των οποίων κυκλοφορεί το φάρμακο να λάβουν αμέσως προσωρινά μέτρα.

▼M7

Η απόφαση σχετικά με τα τελικά μέτρα όσον αφορά το προϊόν εγκρίνεται σύμφωνα με τη διαχειριστική διαδικασία στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 3.

*Άρθρο 108*

Η Επιτροπή θεσπίζει οποιαδήποτε τροποποίηση κρίνεται αναγκαία για την επικαιροποίηση των διατάξεων των άρθρων 101 έως 107, προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Τα μέτρα αυτά που έχουν ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ Χ

**ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΑΙΜΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ**

▼M1

*Άρθρο 109*

Όσον αφορά τη συλλογή και τον έλεγχο του ανθρωπίνου αίματος και του πλάσματος ανθρωπίνου αίματος, εφαρμόζεται η οδηγία 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Ιανουαρίου 2003, για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρωπίνου αίματος και συστατικών του αίματος και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ([1]).

▼B

*Άρθρο 110*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε να επιτευχθεί αυτάρκεια της Κοινότητας σε ανθρώπινο αίμα και σε πλάσμα ανθρώ-

([1]) ΕΕ L 33 της 8.2.2003, σ. 30.

▼B

πινου αίματος. Προς το σκοπό αυτό, τα κράτη μέλη ενθαρρύνουν την εθελοντική και μη αμειβόμενη αιμοδοσία και λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για την ανάπτυξη της παραγωγής και χρησιμοποίησης των προϊόντων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που προέρχονται από εθελοντικές και μη αμειβόμενες αιμοδοσίες. Τα κράτη μέλη ανακοινώνουν στην Επιτροπή τα μέτρα που έλαβαν.

ΤΙΤΛΟΣ XI

**ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΥΡΩΣΕΙΣ**

*Άρθρο 111*

▼M4

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους εξασφαλίζει, με επανειλημμένες και, εάν απαιτείται, αιφνιδιαστικές επιθεωρήσεις, και, ενδεχομένως, ζητώντας από επίσημο εργαστήριο ελέγχου των φαρμάκων ή από εργαστήριο αναγνωρισμένο για το σκοπό αυτό τη διενέργεια ελέγχων επί δειγμάτων, την τήρηση των επιταγών του νόμου σχετικά με τα φάρμακα.

Η αρμόδια αρχή δύναται επίσης να προβαίνει σε αιφνιδιαστικές επιθεωρήσεις στις εγκαταστάσεις παρασκευαστών δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για την παρασκευή των φαρμάκων ή στις εγκαταστάσεις των κατόχων αδειών κυκλοφορίας στην αγορά, όταν υπάρχουν υπόνοιες μη τηρήσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που αναφέρονται στο άρθρο 47. Οι επιθεωρήσεις αυτές μπορούν επίσης να διενεργούνται αιτήσει κράτους μέλους, της Επιτροπής ή του Οργανισμού.

Για να επαληθεύσει τη συμμόρφωση των στοιχείων που υποβάλλονται για την απόκτηση του πιστοποιητικού συμμόρφωσης προς τις μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ο φορέας τυποποίησης ονοματολογιών και προτύπων ποιότητας κατά την έννοια της Σύμβασης σχετικά με τη δημιουργία μιας ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ([1]) (Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων) δύναται να ζητήσει από την Επιτροπή ή τον Οργανισμό τη διενέργεια μιας τέτοιας επιθεώρησης, εφόσον η οικεία πρώτη ύλη αποτελεί αντικείμενο μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους δύναται να προβαίνει σε επιθεώρηση παρασκευαστού πρώτων υλών κατόπιν αιτήματος του ίδιου του παρασκευαστού.

Οι επιθεωρήσεις αυτές διενεργούνται από εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής που είναι εντεταλμένοι:

α) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις παρασκευής φαρμάκων ή δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για την παρασκευή των φαρμάκων και τις εμπορικές επιχειρήσεις, καθώς και τα εργαστήρια που επιφορτίζονται από τον κάτοχο της άδειας παρασκευής να πραγματοποιούν ελέγχους δυνάμει του άρθρου 20,

β) να λαμβάνουν δείγματα μεταξύ άλλων, για ανεξάρτητη ανάλυση από επίσημο εργαστήριο ελέγχου των φαρμάκων ή από εργαστήριο ορισθέν για το σκοπό αυτό από κράτος μέλος,

γ) να λαμβάνουν γνώση όλων των εγγράφων που σχετίζονται με το αντικείμενο των επιθεωρήσεων, με την επιφύλαξη των ισχυουσών στα κράτη μέλη διατάξεων την 21η Μαΐου 1975, που περιορίζουν το εν λόγω δικαίωμα όσον αφορά την περιγραφή του τρόπου παρασκευής,

δ) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις, τα αρχεία και τα έγγραφα των κατόχων αδειών κυκλοφορίας ή κάθε επιχείρησης στην οποία ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αναθέτει να εκτελεί τις δραστηριό-

([1]) ΕΕ L 158 της 25.6.1994, σ. 19.

▼M4

τητες που περιγράφονται στον Τίτλο IX, και ιδίως στα άρθρα 103 και 104.

▼B

2. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι παραγωγικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ανοσολογικών προϊόντων έχουν κατάλληλα αξιολογηθεί και επιτυγχάνουν την ομοιομορφία των παρτίδων κατά τρόπο συνεχή.

▼M4

3. Οι υπάλληλοι που αντιπροσωπεύουν την αρμόδια αρχή υποβάλλουν, μετά από κάθε επιθεώρηση σύμφωνα με την παράγραφο 1, έκθεση για την τήρηση, εκ μέρους του παραγωγού, των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων που προβλέπονται στο άρθρο 47 ή, κατά περίπτωση, των απαιτήσεων των άρθρων 101 έως 108. Το περιεχόμενο της έκθεσης κοινοποιείται στον επιθεωρηθέντα παρασκευαστή ή κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

4. Με την επιφύλαξη τυχόν διακανονισμών μεταξύ της Κοινότητας και τρίτης χώρας, ένα κράτος μέλος, η Επιτροπή ή ο Οργανισμός μπορούν να ζητήσουν από ένα παρασκευαστή εγκατεστημένο σε τρίτη χώρα να υποβληθεί στην αναφερόμενη στην παράγραφο 1 επιθεώρηση.

5. Εντός 90 ημερών μετά την επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, χορηγείται στον παρασκευαστή πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, αν η επιθεώρηση καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ο εν λόγω παρασκευαστής τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που προβλέπονται από την κοινοτική νομοθεσία.

Εάν οι επιθεωρήσεις πραγματοποιούνται στο πλαίσιο της διαδικασίας πιστοποίησης της συμμόρφωσης προς τις μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, συντάσσεται πιστοποιητικό.

6. Τα κράτη μέλη καταχωρίζουν τα πιστοποιητικά ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τα οποία εκδίδουν σε κοινοτική βάση δεδομένων που τηρείται από τον Οργανισμό, εξ ονόματος της Κοινότητας.

7. Αν η επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 συμπεράνει ότι ο παραγωγός δεν τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που προβλέπονται από την κοινοτική νομοθεσία, η πληροφορία αυτή καταχωρίζεται στην κοινοτική βάση δεδομένων που προβλέπεται στην παράγραφο 6.

▼B

*Άρθρο 112*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας και ενδεχομένως ο κάτοχος της αδείας παρασκευής να αποδεικνύουν ότι οι έλεγχοι στο φάρμακο ή και στα συστατικά και στα ενδιάμεσα προϊόντα της παρασκευής διεξήχθησαν σύμφωνα με τις μεθόδους που υιοθετήθηκαν για την άδεια κυκλοφορίας, κατ' εφαρμογή των διατάξεων του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο η).

*Άρθρο 113*

Για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 112, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτήσουν από τους παρασκευαστές ανοσολογικών φαρμάκων ή φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος να υποβάλλουν σε μια αρμόδια αρχή αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου, υπογεγραμμένων από το ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με το άρθρο 51.

▼B

*Άρθρο 114*

1. Όταν το κρίνει αναγκαίο προς το συμφέρον της δημόσιας υγείας, οποιοδήποτε κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας:

— ζώντων εμβολίων,

— ανοσολογικών φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε βασικές ανοσοποιητικές δράσεις προορισμένες για μικρά παιδιά ή για άλλες ομάδες που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο,

— ανοσολογικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ανοσοποιητικά προγράμματα που αφορούν τον τομέα της δημόσιας υγείας,

— νέων ανοσολογικών φαρμάκων ή φαρμάκων που έχουν παρασκευαστεί με νέες ή τροποποιημένες τεχνικές ή αποτελούν καινοτομία για ένα συγκεκριμένο παρασκευαστή, κι αυτό για μια μεταβατική περίοδο που κανονικά καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος,

να παρέχουν δείγματα από κάθε παρτίδα του χύδην προϊόντος ή/και του φαρμάκου προκειμένου να εξεταστούν ►M4 από επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή από εργαστήριο που ορίσθηκε προς τούτο από κράτος μέλος ◄, πριν το προϊόν τεθεί σε κυκλοφορία εκτός εάν, στην περίπτωση παρτίδας που έχει παρασκευαστεί σε άλλο κράτος μέλος, η αρμόδια αρχή αυτού του κράτους μέλους έχει ήδη εξετάσει την εν λόγω παρτίδα και έχει βεβαιώσει ότι είναι σύμφωνη προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Τα κράτη μέλη μεριμνούν η εξέταση αυτή να ολοκληρώνεται μέσα σε 60 ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων.

2. Όταν, για το συμφέρον της δημόσιας υγείας, το προβλέπει η νομοθεσία ενός κράτους μέλους, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος να υποβάλει στον έλεγχο ►M4 επίσημου εργαστηρίου ελέγχου φαρμάκων ή εργαστηρίου που ορίσθηκε προς τούτο από κράτος μέλος ◄, δείγματα από κάθε παρτίδα του χύδην προϊόντος ή/και του φαρμάκου πριν από τη διάθεσή του σε κυκλοφορία, εκτός εάν οι αρμόδιες αρχές ενός άλλου κράτους μέλους έχουν ήδη εξετάσει τη συγκεκριμένη παρτίδα και έχουν δηλώσει ότι η εξέταση αυτή θα έχει ολοκληρωθεί εντός εξήντα ημερών από την ημερομηνία παραλαβής των δειγμάτων.

*Άρθρο 115*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε οι διαδικασίες παρασκευής και κάθαρσης οι χρησιμοποιούμενες για την παρασκευή φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος να είναι καταλλήλως εγκεκριμένες, εξασφαλίζουν δε κατά τρόπο συνεχή ότι οι παρτίδες είναι σύμφωνες με τις ισχύουσες διατάξεις και, στο μέτρο που αυτό είναι τεχνικά δυνατόν, την απουσία λοιμογόνων ιών. Προς τούτο ο παρασκευαστής οφείλει να γνωστοποιεί στις αρμόδιες αρχές τη μέθοδο που χρησιμοποιεί για τον περιορισμό ή την εξάλειψη των παθογόνων ιών που μπορούν να μεταδοθούν μέσω των φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος. Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να υποβάλλουν στον έλεγχο κρατικού εργαστηρίου ή εργαστηρίου που έχει οριστεί για το σκοπό αυτό, δείγματα του χύδην προϊόντος ή/και του φαρμάκου, κατά την εξέταση της αίτησης που προβλέπεται στο άρθρο 19 ή μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

▼M4

*Άρθρο 116*

Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αναστέλλουν, ανακαλούν, αποσύρουν ή τροποποιούν μια άδεια κυκλοφορίας, όταν κρίνεται ότι το φάρμακο, υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, είναι επιβλαβές ή ότι η

▼M4

θεραπευτική ενέργεια είναι ανύπαρκτη ή ότι η σχέση κινδύνου/οφέλους υπό κανονικές συνθήκες χρήσης δεν είναι ευνοϊκή ή ότι το φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση. Η θεραπευτική ενέργεια είναι ανύπαρκτη, όταν κρίνεται ότι το φάρμακο δεν επιτρέπει την επίτευξη θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

Ομοίως, η άδεια κυκλοφορίας αναστέλλεται, ανακαλείται, αποσύρεται ή τροποποιείται όταν τα στοιχεία στα οποία στηρίζεται η αίτηση, όπως προβλέπεται στο άρθρο 8 ή στα άρθρα 10, 10α, 10β, 10γ και 11, είναι λανθασμένα ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 23, ή όταν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 112 δεν πραγματοποιήθηκαν.

▼B

*Άρθρο 117*

▼M4

1. Με την επιφύλαξη των μέτρων κατ' άρθρο 116, τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε να απαγορεύεται η διάθεση του φαρμάκου και να αποσύρεται το εν λόγω φάρμακο από την αγορά όταν κρίνεται ότι:

α) το φάρμακο είναι επιβλαβές υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, ή

β) η θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου είναι ανύπαρκτη, ή

γ) η σχέση κινδύνου/οφέλους δεν είναι ευνοϊκή στις επιτρεπόμενες συνθήκες χρήσης, ή

δ) το φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, ή

ε) οι έλεγχοι στο φάρμακο ή/και στα συστατικά και στα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής δεν πραγματοποιήθηκαν ή όταν μια άλλη απαίτηση ή υποχρέωση σχετική με την χορήγηση της άδειας παρασκευής δεν τηρήθηκε.

▼B

2. Η αρμόδια αρχή δύναται να περιορίσει την απαγόρευση της διαθέσεως και την ανάκληση από την κυκλοφορία σε εκείνο μόνο το μέρος παραγωγής που αποτελεί αντικείμενο αμφισβητήσεως.

*Άρθρο 118*

1. Η αρμόδια αρχή αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια παρασκευής για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολο αυτών, όταν δεν τηρείται πλέον μία από τις προβλεπόμενες στο άρθρο 41 απαιτήσεις.

2. Η αρμόδια αρχή, εκτός των μέτρων που προβλέπονται στο άρθρο 117, δύναται είτε να αναστείλει την παραγωγή 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 42, 46, 51 και 112.

▼M4

*Άρθρο 119*

Οι διατάξεις του παρόντος Τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ XII

**ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

▼M7

*Άρθρο 120*

Η Επιτροπή θεσπίζει τις τροποποιήσεις οι οποίες είναι αναγκαίες για την προσαρμογή του παραρτήματος Ι στις επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Τα μέτρα αυτά που έχουν ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2α.

▼M4

*Άρθρο 121*

1. Η Επιτροπή επικουρείται από τη Μόνιμη Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση, εφεξής καλούμενη «Μόνιμη Επιτροπή», για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών που αποβλέπουν στην εξάλειψη των τεχνικών εμποδίων κατά τις συναλλαγές στον τομέα των φαρμάκων.

2. Οσάκις γίνεται αναφορά στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζονται τα άρθρα 5 και 7 της απόφασης 1999/468/ΕΚ, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 αυτής.

Η προθεσμία που προβλέπεται στο άρθρο 5, παράγραφος 6 της απόφασης 1999/468/ΕΚ, ορίζεται σε τρεις μήνες.

▼M7

2α. Στις περιπτώσεις που γίνεται μνεία της παρούσας παραγράφου, εφαρμόζεται το άρθρο 5α παράγραφοι 1 έως 4 και το άρθρο 7 της απόφασης 1999/468/ΕΚ, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 της ίδιας απόφασης.

▼M4

3. Οσάκις γίνεται αναφορά στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζονται τα άρθρα 4 και 7 της απόφασης 1999/468/ΕΚ, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 της ίδιας απόφασης.

Η περίοδος που προβλέπεται στο άρθρο 4, παράγραφος 3, της απόφασης 1999/468/ΕΚ, ορίζεται σε ένα μήνα.

▼M7

4. Ο κανονισμός της μόνιμης επιτροπής δημοσιοποιείται.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ XIII

**ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ**

▼M4

*Άρθρο 122*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε οι οικείες αρμόδιες αρχές να αλληλοενημερώνονται κατάλληλα ιδίως όσον αφορά την τήρηση των απαιτήσεων που θεσπίζονται για τις άδειες κατ' άρθρο 40 και 77, τα πιστοποιητικά κατ' άρθρο 111, παράγραφος 5, ή την άδεια κυκλοφορίας.

2. Ύστερα από αιτιολογημένη αίτηση, τα κράτη μέλη γνωστοποιούν πάραυτα στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους τις εκθέσεις που αναφέρονται στο άρθρο 111, παράγραφος 3.

3. Τα συμπεράσματα που συνάγονται βάσει του άρθρου 111, παράγραφος 1 ισχύουν σε όλη την Κοινότητα.

▼M4

Ωστόσο, κατ' εξαίρεση, όταν ένα κράτος μέλος αδυνατεί, για λόγους δημόσιας υγείας, να αποδεχθεί τα συμπεράσματα της επιθεώρησης κατ' άρθρο 111, παράγραφος 1, ενημερώνει πάραυτα την Επιτροπή και τον Οργανισμό. Ο Οργανισμός ενημερώνει σχετικά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Όταν η Επιτροπή ενημερωθεί για αυτές τις διαφορές απόψεων, μπορεί, μετά από διαβούλευση με τα οικεία κράτη μέλη, να ζητήσει από τον επιθεωρητή που πραγματοποίησε την πρώτη επιθεώρηση να διενεργήσει νέα· ο εν λόγω επιθεωρητής μπορεί να συνοδεύεται από δύο άλλους επιθεωρητές προερχόμενους από κράτη μέλη τα οποία δεν εμπλέκονται στη διάσταση απόψεων.

▼B

*Άρθρο 123*

1. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε οι αποφάσεις περί χορηγήσεως αδείας κυκλοφορίας, μη χορηγήσεως ή ανακλήσεως της αδείας κυκλοφορίας, ακυρώσεως αποφάσεως, μη χορηγήσεως ή ανακλήσεως της αδείας κυκλοφορίας, απαγορεύσεως της διαθέσεως, ανακλήσεως από την κυκλοφορία και οι λόγοι τους να γνωστοποιούνται αμέσως στον οργανισμό.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου είναι υποχρεωμένος να ενημερώνει αμέσως τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για οποιαδήποτε ενέργειά του, που αφορά την αναστολή της διάθεσης ενός φαρμάκου στην αγορά ή την απόσυρση ενός φαρμάκου από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, αν η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή την προστασία της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι πληροφορίες αυτές να γνωστοποιούνται στον οργανισμό.

3. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ενημερώνεται καταλλήλως και αμέσως 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.

4. Η Επιτροπή δημοσιεύει κάθε χρόνο πίνακα των απαγορευμένων φαρμάκων στην Κοινότητα.

*Άρθρο 124*

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμοιβαίως όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ποιότητας και του αβλαβούς των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην αγορά στην Κοινότητα, ιδίως δε εκείνες που αναφέρονται στα άρθρα 122 και 123.

*Άρθρο 125*

Κάθε απόφαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών που αναφέρεται στην παρούσα οδηγία πρέπει να αιτιολογείται επακριβώς.

Κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο με την αναφορά των ενδίκων μέσων που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας εντός της οποίας μπορούν να ασκηθούν.

▼M4

Οι αποφάσεις χορήγησης ή ανάκλησης της άδειας κυκλοφορίας δημοσιοποιούνται.

▼B

*Άρθρο 126*

Η άδεια κυκλοφορίας δύναται να μην χορηγηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί μόνον για τους λόγους που απαριθμούνται στην παρούσα οδηγία.

Κάθε απόφαση αναστολής της παραγωγής ή της εισαγωγής φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, απαγορεύσεως της διαθέσεως και ανακλήσεως από την κυκλοφορία ενός φαρμάκου δύναται να ληφθεί μόνο για τους λόγους που απαριθμούνται στα άρθρα 117 και 118.

▼M4

*Άρθρο 126α*

1. Ελλείψει άδειας κυκλοφορίας ή εκκρεμούσης αίτησης για φάρμακο που έχει εγκριθεί σε άλλο κράτος μέλος σύμφωνα με την παρούσα οδηγία, 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 στους Τίτλους V, VI, VIII, IX και XI.

3. Το κράτος μέλος, προτού χορηγήσει αυτή την άδεια:

α) κοινοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στο κράτος μέλος στο οποίο επιτρέπεται το συγκεκριμένο φάρμακο την πρόταση να δοθεί άδεια δυνάμει του παρόντος άρθρου για το συγκεκριμένο προϊόν, και

β) ζητεί από την αρμόδια αρχή αυτού του κράτους να χορηγήσει αντίγραφο της έκθεσης αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 21, παράγραφος 4, καθώς και της άδειας κυκλοφορίας που ισχύει για το συγκεκριμένο φάρμακο.

4. Η Επιτροπή τηρεί δημοσίως προσπελάσιμο 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 στην ιστοσελίδα της.

5. Εντός 30 Απριλίου 2008, η Επιτροπή υποβάλλει στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο έκθεση σχετικά με την εφαρμογή της παρούσας διάταξης ενόψει της πρότασης ενδεχόμενων τροποποιήσεων.

*Άρθρο 126β*

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 οικονομικό ή άλλο συμφέρον στη φαρμακευτική βιομηχανία που θα επηρέαζε την αμεροληψία τους. Τα πρόσωπα αυτά προβαίνουν κάθε χρόνο σε δήλωση των οικονομικών τους συμφερόντων.

Επιπλέον, τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε η αρμόδια αρχή να καθιστά δημοσίως προσπελάσιμο τον εσωτερικό της κανονισμό και εκείνον των επιτροπών 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.

▼B

*Άρθρο 127*

1. Μετά από αίτηση του παρασκευαστή, του εξαγωγέα ή των αρχών τρίτης χώρας εισαγωγής, τα κράτη μέλη πιστοποιούν ότι ο παρασκευαστής των φαρμάκων είναι κάτοχος της άδειας παρασκευής. Κατά την έκδοση των σχετικών πιστοποιητικών τα κράτη μέλη τηρούν τους ακόλουθους όρους:

α) λαμβάνουν υπόψη τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας·

β) παρέχουν στα φάρμακα που προορίζονται για εξαγωγή και έχουν ήδη λάβει άδεια στο έδαφός τους τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 21.

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.

▼M4

*Άρθρο 127α*

Όταν ένα φάρμακο πρόκειται να εγκριθεί σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και στη γνώμη της Επιστημονικής Επιτροπής αναφέρονται όροι ή περιορισμοί σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρησιμοποίηση του φαρμάκου, όπως προβλέπεται στο άρθρο 9, παράγραφος 4, στοιχείο γ) του κανονισμού αυτού, εκδίδεται με τη διαδικασία των άρθρων 33 και 34 της παρούσας οδηγίας απόφαση απευθυνόμενη στα κράτη μέλη σχετικά με την εφαρμογή των εν λόγω όρων ή περιορισμών.

*Άρθρο 127β*

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι υπάρχουν τα κατάλληλα συστήματα αποκομιδής για αχρησιμοποίητα φάρμακα και φάρμακα των οποίων έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης

▼B

ΤΙΤΛΟΣ XIV

**ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ**

*Άρθρο 128*

Οι οδηγίες 65/65/ΕΟΚ, 75/318/ΕΟΚ, 75/319/ΕΟΚ, 89/342/ΕΟΚ, 89/343/ΕΟΚ, 89/381/ΕΟΚ, 92/25/ΕΟΚ, 92/26/ΕΟΚ, 92/27/ΕΟΚ, 92/28/ΕΟΚ και 92/73/ΕΟΚ, όπως τροποποιήθηκαν από τις οδηγίες που παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙ, μέρος Α, καταργούνται, υπό την επιφύλαξη των υποχρεώσεων των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο που παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙ, μέρος Β.

Ο αναφορές στις καταργούμενες οδηγίες εννοούνται ως αναφορές στην παρούσα οδηγία και διαβάζονται σύμφωνα με τον πίνακα αντιστοιχίας που εμφαίνεται στο παράρτημα ΙΙΙ.

*Άρθρο 129*

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα άπο τη δημοσιεύσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

▼B

*Άρθρο 130*

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

▼**M2**

*ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι*

**ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ, ΤΟΞΙΚΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

*ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ*


Εισαγωγή και γενικές αρχές . . . . .

Μέρος Ι: 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 ή/και βιολογικές δραστικές ουσίες . . . . .

3.1. Μορφότυπος και παρουσίαση . . . . .

3.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις. . . . . .

3.2.1. Δραστική(-ές) 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 . . . . .

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας . . . . .

3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής ουσίας . . . . .

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 . . . . .

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. . . . . .

▼**M2**


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. Μικτές 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: Προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα . . . . . .

1. Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας (ανθρώπινα και ξενογονιδιακά) . . . . . .

1.1. Ποικιλομορφία των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας . . . . . .

1.2. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την Ενότητα 3 . . . . . .

2. Φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας δια σωματικών κυττάρων (ανθρώπινων και ξενογονιδιακών) . . . .

▼**M2**


| | | |
|---|---|---|
| 3. | Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα για γονιδιακή θεραπεία και θεραπεία δια σωματικών κυττάρων (ανθρώπινων και ξενογονιδιακών) όσον αφορά τις ενότητες 4 και 5. . . . . | |
| 3.1. | Ενότητα 4 . . . . . | |
| 3.2. | Ενότητα 5 . . . . . | |
| 3.2.1. | Φαρμακολογικές μελέτες και μελέτες αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους . . . . . | |
| 3.2.2. | Ασφάλεια . . . . . | |
| 4. | Ειδική δήλωση για φαρμακευτικά προϊόντα ξενομεταμόσχευσης . . . . . | |

▼M2

**Εισαγωγή και γενικές αρχές**

(1) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση άδειας κυκλοφορίας δυνάμει των άρθρων 8 και 10 (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 ή/και 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

[1] Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση των τεχνικών προδιαγραφών για την καταχώριση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.

[2] ΕΕ L 193 της 17.7.1991, σ. 30.

▼M2

άνθρωπο ([1]). 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 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 στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου 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 ([2]) και 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου για την επιθεώρηση και τον έλεγχο της Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής (ΟΕΠ) ([3]).

(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 φαρμακοεπαγρύπνηση 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 ([4]) και (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 ([5]) 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, τη 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 «Εξιδικευμένες 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.

([1]) ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.
([2]) ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 29.
([3]) ΕΕ L 145 της 11.6.1988, σ. 35.
([4]) Βλέπε την σελίδα 1 της παρούσας Εφημερίδας.
([5]) Βλέπε την σελίδα 24 της παρούσας Εφημερίδας.

▼M2

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.

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 (οι) 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 ή/και 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.

▼M2

1.4. **Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες**

Σύμφωνα με το άρθρο 12 (2) οι εμπειρογνώμονες πρέπει να υποβάλουν αναλυτικές εκθέσεις των παρατηρήσεών τους σχετικά με τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που απαρτίζουν το 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 εμπειρίας 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 ΙΙ 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 ή/και 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 ([1]).

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 ΙV 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 πληρο-

([1]) ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1.

▼M2

φοριακών 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.

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.

▼M2

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 Ή/ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

3.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 3 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων

▼**M2**

— 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 ή/και αξιολόγηση διεργασίας

— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής

Χαρακτηρισμός

— Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών

— Προσμίξεις

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

▼**M2**

Παρασκευή

— Παρασκευαστής(-ες)

— Τύπος παρτίδας

— Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας

— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιαμέσων

— Επικύρωση ή/και 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 προσμίξεων

— 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 ή/και 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

▼M2

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 μία 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 ή/και 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 διαδικα-

▼M2

σία 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) Όταν ισχύει και εάν χρειάζεται, πρέπει να παρέχεται ένα σήμα ΕΚ που απαιτείται από την κοινοτική νομοθεσία για τις ιατρικές συσκευές.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

3.2.1. *Δραστική(-ες) 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.

▼**M2**

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

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, επισημαίνοντας σε πιο 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

▼**M2**

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 ή/και 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 ή/και 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 ή/και 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 ή/και της παρασκευής στον τόπο παρασκευής της δραστικής ουσίας.

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας

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 ή/και ανοσοχημικές ή/και βιολογικές μεθόδους καθώς και πληροφορίες σχετικά με τις προσμίξεις.

3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής ουσίας

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.

▼M2

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

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 (3) (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,

▼M2

— 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 ([1]) ή/και την οδηγία 94/36/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 30ης Ιουνίου 1994 για τις χρωστικές που μπορούν να χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα ([2]).

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.

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.

([1]) ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18.
([2]) ΕΕ L 237 της 10.9.1994, σ. 13.

▼M2

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 (3) (δ), πρέπει να έχει συνταχθεί με τρόπο ώστε να παρέχει μια ικανοποιητική σύνοψη της φύσης των ενεργειών που χρησιμοποιούνται.

Για το σκοπό αυτό 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 ή/και 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.

▼M2

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 ή/και 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 ή/και αποστειρωτικών πράξεων ή, στην περίπτωση της συνεχούς διεργασίας παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάστηκαν σε μια δεδομένη χρονική περίοδο.

▼M2

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)

▼M2

— 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 ή/και διενεργείται περαιτέρω αξιολόγηση στα νεογνά (νεαρά ζώα)

— Τοπική ανοχή

— *Λοιπές μελέτες τοξικότητας*

— Δημιουργία αντιγόνων

— Ανοσοτοξικότητα

— Μηχανιστικές μελέτες

— Εξάρτηση

— Μεταβολίτες

— Προσμίξεις

— Λοιπά

— Βιβλιογραφικές αναφορές

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 επιμέ-

▼M2

ρους 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 (βιομετασχηματισμού) 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

▼M2

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 ή/και 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

▼M2

παρόμοιας δομής, είτε από ενδείξεις σε επανειλημμένες μελέτες τοξικότητας δόσεων.

3. Οι μελέτες όσον αφορά σαφώς γενοτοξικές 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 περιγενητικές και μεταγενητικές 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 ή/και 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 ευαισθη-

▼M2

τοποίησης 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 έχει 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 βιοισοδυναμίας

    — 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 ελεγχομένων κλινικών μελετών

    — Εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες της μιας μελέτης περιλαμβανομένων τυχόν επίσημων ενοποιημένων αναλύσεων, μετα-αναλύσεων και αναλύσεων γεφύρωσης

    — Λοιπές εκθέσεις μελετών

  — *Εκθέσεις σχετικά με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

— Βιβλιογραφικές παραπομπές

5.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

α) Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται δυνάμει των άρθρων 8 (3) (i) και 10 (1) πρέπει να καθιστούν δυνατή τη διαμόρφωση επαρκών θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης

▼M2

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 ή/και 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, αν 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

▼M2

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·

▼M2

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 παράληψη 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 βιο-ισοδυναμίας, 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 βιο-ισοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 10 (1) (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.

▼M2

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 επιδεικνύεται 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.

▼M2

(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(1)(α)(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 η εξής:

▼M2

— 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 ή/και αποτελεσματικότητας και πρέπει να περιλαμβάνει ή να αναφέρεται σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες πριν και μετά από 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 ή/και αποτελεσματικότητας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες.

δ) Οι μη κλινικές ή/και 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 μια 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 εμπειρία 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(1), (α) (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(1) (α) (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 βιοισοδυναμία 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·

▼M2

— 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 το σκοπό αυτό 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 ή/και τη θεραπευτική ομάδα του θα πρέπει να εξετάζεται στις μη κλινικές/κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις και να τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία ή/και 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 ή/και 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 ή/και των κλινικών δοκιμών.

4. ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι διατάξεις του άρθρου 10(1)(α) (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

▼M2

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 (1) (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 χρήση, 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 ή/και 5 αποτελείται από έναν συνδυασμό εκθέσεων περιορισμένων μη κλινικών ή/και 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.

▼M2

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

**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 ή/και 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 ([1]).

— 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 για μια 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.

([1]) ΕΕ L 313 της 13.12.2000, σ. 22.

▼M2

(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.

(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 ή/και καραντίνας.

(vi) Χαρακτηρισμός του αποθέματος πλάσματος.

(3) Σύστημα που χρησιμοποιείται μεταξύ του παρασκευαστή φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από πλάσμα ή/και 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 ([1]) 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 22ης Ιουλίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για

([1]) ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 15.

▼M2

ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων ([1]). Οι όροι για την αξιολόγηση των μεταβολών αυτών ορίζονται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 της Επιτροπής.

— 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.

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 ή/και 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

([1]) ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1.

▼M2

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 θα 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 ένα εμβόλιο εγκεκριμένο στην Κοινότητα πρέπει να υπόκειται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση που διενεργείται από τον οργανισμό σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) 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 με ένα εμβόλιο που αποτελεί αντικείμενο μιας άδειας κυκλοφορίας η οποία δεν έχει/δεν πρόκειται να χορηγηθεί σύμφωνα με μια κοινοτική νομοθεσία 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 στα άρθρα 6 (2) και 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 προδιαγρα-

▼M2

φές του ραδιονουκλεϊδίου 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 ραδιονουκλεΐδική 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 ραδιονουκλεΐδίων, διατάξεις ραδιονουκλεΐδίων 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 ριαδιοφαρμάκων· 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 απαραί-

▼M2

τητη 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 παράληψή τους.

Οι μελέτες μεταλαξιογένεσης 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(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(1) καθώς και στα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας των λοιπών ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 16(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 διάλυση 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

▼M2

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 ή/και 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 καταχώρηση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 14(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 φαρμακευτικάσκευάσματα», 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

▼M2

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 το 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 το 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.

▼M2

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 (1)(α)(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

**ΠΡΟΗΓΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ**

Τα προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα βασίζονται σε διεργασίες παραγωγής που εστιάζονται σε διάφορα βιομόρια που παράγονται με τη μεταφορά γονιδίων ή/και βιολογικά προηγμένα θεραπευτικά τροποποιημένα κύτταρα ως δραστικές ουσίες ή μέρη δραστικών ουσιών.

Γι' αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα η παρουσίαση του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να πληροί τις απαιτήσεις μορφοτύπου όπως περιγράφονται στο Μέρος Ι του παρόντος Παραρτήματος.

Ισχύουν οι Ενότητες 1 έως 5. Για την σκοπούμενη απελευθέρωση Γενετικώς Τροποποιημένων Οργανισμών στο περιβάλλον, πρέπει να δίνεται προσοχή στην παραμονή Γενετικώς Τροποποιημένων Οργανισμών στο δέκτη και στην πιθανή αναπαραγωγή ή/και τροποποίηση των Γενετικώς Τροποποιημένων Οργανισμών όταν ελευθερώνονται στο περιβάλλον. Οι πληροφορίες σχετικά με τον στο περιβαλλοντικό κίνδυνο θα πρέπει να εμφανίζονται στο παράρτημα της Ενότητας 1.

1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ)

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος, φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας σημαίνει ένα προϊόν που λαμβάνεται με ένα σύνολο διεργασιών παραγωγής που αποσκοπεί στη μεταφορά, που γίνεται in vivo ή ex vivo, ενός προφυλακτικού, διαγνωστικού ή θεραπευτικού γονιδίου (δηλαδή ενός τμήματος νουκλεϊκού οξέος), σε ανθρώπινα/ζωικά κύτταρα και την επακόλουθη έκφρασή του in vivo. Στη μεταφορά γονιδίων υπεισέρχεται ένα σύστημα έκφρασης που περιέχεται σε ένα σύστημα παράδοσης γνωστό ως φορέας, που μπορεί να έχει προέλευση από ιούς ή όχι. Ο φορέας μπορεί επίσης να περιλαμβάνεται σε ένα ανθρώπινο ή ζωικό κύτταρο.

▼M2

1.1. **Ποικιλομορφία των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας**

α) Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που βασίζονται σε αλλογονιδιακά ή ξενογονιδιακά κύτταρα

Ο φορέας είναι έτοιμος και σε αποθήκευση πριν από τη μεταφορά του στα κύτταρα — ξενιστές.

Τα κύτταρα έχουν συλλεχθεί προηγουμένως και μπορεί να υφίστανται επεξεργασία ως τράπεζα κυττάρων (συλλογή τράπεζας ή τράπεζα που έχει δημιουργηθεί με προμήθεια πρωτογενών κυττάρων) με περιορισμένη βιωσιμότητα.

Τα κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά από τον φορέα αντιπροσωπεύουν μια δραστική ουσία.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν πρόσθετες βαθμίδες για να προκύψει το τελικό προϊόν. Ουσιαστικά, ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χορήγηση σε ορισμένο αριθμό ασθενών..

β) Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιούν αυτόλογα ανθρώπινα κύτταρα

Η δραστική ουσία είναι μια παρτίδα έτοιμου φορέα αποθηκευμένη πριν από τη μεταβίβασή της στα αυτόλογα κύτταρα.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν πρόσθετες βαθμίδες για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

Τα προϊόντα αυτά παρασκευάζονται από κύτταρα που λαμβάνονται από έναν συγκεκριμένο ασθενή. Στη συνέχεια, τα κύτταρα τροποποιούνται γενετικά χρησιμοποιώντας έναν έτοιμο φορέα ο οποίος περιέχει το κατάλληλο γονίδιο που έχει παρασκευαστεί εκ των προτέρων και αποτελεί τη δραστική ουσία. Το σκεύασμα επανεισάγεται στον ασθενή και προορίζεται, εξ ορισμού για έναν συγκεκριμένο ασθενή. Το σύνολο της παραγωγικής διεργασίας από τη συλλογή των κυττάρων από τον ασθενή μέχρι την επανέγχυση των κυττάρων στον ασθενή πρέπει να θεωρείται ως μία παρέμβαση.

γ) Χορήγηση έτοιμων φορέων με εισηγμένο (προφυλακτικό, διαγνωστικό ή θεραπευτικό) γενετικό υλικό

Η δραστική ουσία είναι μια παρτίδα έτοιμου φορέα.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν πρόσθετες βαθμίδες για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αυτός ο τύπος φαρμακευτικού προϊόντος προορίζεται για χορήγηση σε πολλούς ασθενείς.

Η μεταφορά γενετικού υλικού μπορεί να επιτυγχάνεται με απευθείας έγχυση του έτοιμου φορέα στους αποδέκτες.

1.2. **Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την Ενότητα 3**

Τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας περιλαμβάνουν τα εξής:

— γυμνό νουκλεϊκό οξύ

— συμπλοκοποιημένο νουκλεϊκό οξύ ή μη ιογενείς φορείς

— ιογενείς φορείς

— γενετικά τροποποιημένα κύτταρα

Όσον αφορά τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορούν να επισημανθούν τα τρία κύρια στοιχεία της διεργασίας παρασκευής, δηλαδή:

— αρχικά υλικά: υλικά από τα οποία παρασκευάζεται η δραστική ουσία, όπως, σχετικό γονίδιο, πλασμίδια έκφρασης, τράπεζες κυττάρων και αποθέματα ιών ή μη ιογενείς φορείς·

— δραστική ουσία: ανασυνδυασμένος φορέας, ιός, γυμνά ή σύμπλοκα πλασμίδια, κύτταρα που παράγουν ιούς, κύτταρα γενετικά τροποποιημένα in vitro·

— τελικό φαρμακευτικό υλικό: δραστική ουσία τυποποιημένη στον τελικό άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Ανάλογα με τον τύπου του φαρμακευτικού υλικού, ο τρόπος χορήγησης και οι συνθήκες χρήσης ενδέχεται να απαιτούν την ex vivo επεξεργασία των κυττάρων του ασθενούς (βλέπε 1.1.β).

▼**M2**

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα στοιχεία:

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τα σχετικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας, περιλαμβανομένης της έκφρασής τους στον στοχευμένο πληθυσμό κυττάρων. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πηγή, την κατασκευή, το χαρακτηρισμό και την επαλήθευση της κωδικοποιητικής ακολουθίας γονιδίων, περιλαμβανομένης της ακεραιότητας και της σταθερότητάς της. Εκτός από το θεραπευτικό γονίδιο, πρέπει να παρέχεται η πλήρης ακολουθία των άλλων γονιδίων, τα ρυθμιστικά στοιχεία και ο κεντρικός άξονας του φορέα.

β) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το χαρακτηρισμό του φορέα που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά και την παράδοση του γονιδίου. Αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν το φυσικοχημικό χαρακτηρισμό του ή/και το βιολογικό/ανοσολογικό χαρακτηρισμό του.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούν έναν μικροοργανισμό όπως βακτήρια ή ιούς για τη διευκόλυνση της μεταφοράς γονιδίων (βιολογική μεταφορά γονιδίων) πρέπει να παρέχονται δεδομένα σχετικά με την παθογένεση του γονικού στελέχους και τον τροπισμό του για συγκεκριμένους ιστούς και τύπους κύτταρων καθώς και την εξάρτηση της αλληλεπίδρασης από τον κυτταρικό κύκλο.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούν μη βιολογικά μέσα για τη διευκόλυνση μεταφοράς γονιδίων, πρέπει να παρέχονται οι φυσικοχημικές ιδιότητες των συστατικών ξεχωριστά και σε συνδυασμό.

γ) Οι αρχές για την ίδρυση τραπεζών κυττάρων ή παρτίδων σπερμάτων θα ισχύουν κατά περίπτωση για τα φαρμακευτικά προϊόντα μεταφοράς γονιδίων.

δ) Πρέπει να παρέχεται η πηγή των κυττάρων που φιλοξενούν τον ανασυνδυασμένο φορέα.

Πρέπει να τεκμηριώνονται τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης πηγής όπως ηλικία, φύλο, αποτελέσματα μικροβιολογικών και ιολογικών δοκιμών, κριτήρια αποκλεισμού και χώρα προέλευσης.

Για τα κύτταρα ζωικής προέλευσης πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία:

— Πηγές των ζώων

— Κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων

— Διαγονιδιακά ζώα (μέθοδος δημιουργίας, χαρακτηρισμός των διαγονιδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος γονιδίου)

— Μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες

— Δοκιμές για λοιμογόνους παράγοντες

— Εγκαταστάσεις

— Έλεγχος των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών.

Πρέπει να τεκμηριώνεται η περιγραφή της μεθοδολογίας συλλογής κυττάρων όπου περιλαμβάνεται ο τόπος, ο τύπος ιστού, η διαδικασία λειτουργίας, η μεταφορά, η αποθήκευση και η δυνατότητα παρακολούθησης καθώς και οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται κατά τη διαδικασία συλλογής.

ε) Η αξιολόγηση της ασφαλείας έναντι ιών καθώς και η δυνατότητα παρακολούθησης των προϊόντων από το δότη ως το τελικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελούν ουσιαστικό μέρος της τεκμηρίωσης που πρέπει να υποβληθεί. Πρέπει π.χ. να αποκλειστεί η παρουσία ιών ικανών για αναπαραγωγή σε αποθέματα μη ικανών για αναπαραγωγή φορέων ιών.

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΔΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ)

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, τα φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας δια σωματικών κυττάρων σημαίνουν τη χρήση, σε ανθρώπους, αυτόλογων (που προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή),

▼M2

αλλογονιδιακών (που προέρχονται από άλλον άνθρωπο) ή ξενογονιδιακών (που προέρχονται από ζώο) σωματικών ζωντανών κυττάρων των οποίων τα βιολογικά χαρακτηριστικά έχουν τροποποιηθεί ουσιαστικά ως αποτέλεσμα χειρισμού τους για να προκύψει θεραπευτικό, διαγνωστικό ή προληπτικό αποτέλεσμα με μεταβολικά, φαρμακολογικά και ανοσολογικά μέσα. Αυτός ο χειρισμός περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό ή την ενεργοποίηση αυτόλογων κυτταρικών πληθυσμών ex vivo (π.χ. ανοσοθεραπεία κατ' αποδοχή), τη χρήση αλλογονιδιακών και ξενογονιδιακών κυττάρων σε σύνδεση με ιατρικές συσκευές που χρησιμοποιούνται ex vivo ή in vivo (μικροκάψουλες, εγγενή ικριώματα μήτρας, βιοαποικοδομήσιμα ή όχι).

Ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα κυτταρικής θεραπείας όσον αφορά την Ενότητα 3

Τα φαρμακευτικά προϊόντα για θεραπεία με σωματικά κύτταρα περιλαμβάνουν τα εξής:

— Κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμούς για να τροποποιηθούν οι ανοσολογικές, μεταβολικές ή άλλες λειτουργικές ιδιότητές τους από λειτουργική ή ποσοτική άποψη·

— κύτταρα που έχουν υποστεί διαλογή, επιλογή και χειρισμό και στη συνέχεια υφίστανται μια διεργασία παρασκευής για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν·

— κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμό και συνδυάζονται με μη κυτταρικά συστατικά (π.χ. βιολογικές ή αδρανείς μήτρες ή ιατρικές συσκευές) και ασκούν την κύρια προβλεπόμενη δράση στο τελικό προϊόν·

— παράγωγα αυτόλογων κυττάρων εκφρασμένα in vitro υπό ειδικές συνθήκες καλλιέργειας·

— κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικώς ή έχουν υποστεί άλλου είδους χειρισμό για να εκφραστούν προηγουμένως μη εμφανείς ομόλογες ή μη ομόλογες λειτουργικές ιδιότητες.

Το σύνολο της παραγωγικής διεργασίας από τη συλλογή των κυττάρων από τον ασθενή (αυτόλογη κατάσταση) μέχρι την επανέγχυση των κυττάρων στον ασθενή πρέπει να θεωρείται ως μία παρέμβαση

Όπως και για τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα, διακρίνονται τα τρία στοιχεία της διεργασίας παρασκευής:

— αρχικά υλικά: υλικά από τα οποία παρασκευάζεται η δραστική ουσία, δηλαδή όργανα, ιστοί, σωματικά υγρά ή κύτταρα·

— δραστική ουσία: κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμό, λύματα κυττάρων, πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και κύτταρα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αδρανείς μήτρες και ιατρικές συσκευές·

— τελικά φαρμακευτικά προϊόντα: δραστική ουσία τυποποιημένη στον τελικό άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση.

α) Γενικές πληροφορίες για τις δραστικές ουσίες

Οι δραστικές ουσίες των φαρμακευτικών προϊόντων κυτταροθεραπείας συνίστανται σε κύτταρα τα οποία, ως συνέπεια επεξεργασίας in vitro, παρουσιάζουν προφυλακτικές, διαγνωστικές ή θεραπευτικές ιδιότητες διαφορετικές από την αρχική φυσιολογική και βιολογική ιδιότητα.

Το παρόν τμήμα πρέπει να περιγράφει τον τύπο των κυττάρων και την καλλιέργεια. Πρέπει να τεκμηριώνονται οι ιστοί, τα όργανα ή τα βιολογικά υγρά από τα οποία προέρχονται τα κύτταρα καθώς και η αυτόλογη, αλλογενετική ή ξενογενετική φύση της δωρεάς και η γεωγραφική προέλευση. Πρέπει να παρουσιάζεται λεπτομερώς η συλλογή των κυττάρων, η δειγματοληψία και η αποθήκευση πριν από την περαιτέρω επεξεργασία. Για τα αλλογονιδιακά κύτταρα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο πρώτο βήμα της διεργασίας, το οποίο καλύπτει την επιλογή των δοτών. Πρέπει να διευκρινίζεται ο τύπος του χειρισμού που πραγματοποιήθηκε και η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως δραστική ουσία.

β) πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά των δραστικών ουσιών

▼M2

1. Ανθρώπινα σωματικά κύτταρα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα για θεραπεία με ανθρώπινα σωματικά κύτταρα προέρχονται από έναν καθορισμένο αριθμό βιώσιμων κυττάρων, τα οποία προέρχονται από μια διεργασία παρασκευής που αρχίζει είτε στο επίπεδο των οργάνων ή των ιστών που λαμβάνονται από έναν άνθρωπο, ή στο επίπεδο ενός καθορισμένου συστήματος τράπεζας κυττάρων όπου το απόθεμα των κυττάρων βασίζεται σε συνεχείς γραμμές κυττάρων. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, δραστική ουσία σημαίνει το απόθεμα σπερμάτων ανθρώπινων κυττάρων και τελικό φαρμακευτικό προϊόν σημαίνει απόθεμα σπερμάτων ανθρώπινων κυττάρων τυποποιημένα για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση.

Πρέπει να τεκμηριώνονται πλήρως τα αρχικά υλικά και κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, περιλαμβανομένων των ζητημάτων ασφαλείας έναντι ιών

(1) Όργανα, ιστοί, σωματικά υγρά και κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης

Πρέπει να τεκμηριώνονται τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης πηγής, όπως ηλικία, φύλο, μικροβιολογική κατάσταση, κριτήρια αποκλεισμού και χώρα προέλευσης.

Πρέπει να θεμελιώνεται η περιγραφή της δειγματοληψίας που θα περιλαμβάνει τον τόπο, τον τύπο, τη διαδικασία λειτουργίας, την ομαδοποίηση, τη μεταφορά, την αποθήκευση και τη δυνατότητα παρακολούθησης καθώς και τους ελέγχους που πραγματοποιούνται στη δειγματοληψία.

(2) Συστήματα τραπεζών κυττάρων

Οι σχετικές απαιτήσεις που αναφέρονται στο μέρος Ι θα ισχύουν για την προετοιμασία και τον ποιοτικό έλεγχο συστημάτων τραπεζών κυττάρων. Αυτό μπορεί να αφορά ουσιαστικά αλλογονιδιακά ή ξενογονιδιακά κύτταρα.

(3) Βοηθητικά υλικά ή βοηθητικές ιατρικές συσκευές

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τη χρήση τυχόν πρώτων υλών (π.χ. κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, μέσα καλλιέργειας) ή πιθανών βοηθητικών προϊόντων και ιατρικών συσκευών, π.χ. συσκευές διαλογής κυττάρων, βιοσυμβατά πολυμερή, μήτρες, ίνες, σφαιρίδια από άποψη βιοσυμβατότητας, λειτουργικότητας καθώς και κινδύνου λοιμογόνων παραγόντων.

2. Ζωικά σωματικά κύτταρα (ξενογονιδιακά)

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία:

— Πηγές των ζώων

— Κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων

— Γενετικώς τροποποιημένα (μέθοδοι δημιουργίας, χαρακτηρισμών των διαγονιδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος ή αφαιρεθέντος γονιδίου)

— Μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες

— Δοκιμές για λοιμογόνους παράγοντες περιλαμβανομένων των καθέτως μεταδιδομένων μικροοργανισμών (καθώς και των ενδογενών ρετροϊών)

— Εγκαταστάσεις

— Συστήματα τραπεζών κυττάρων

— Έλεγχος των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών.

α) Πληροφορίες σχετικά με τη διεργασία παρασκευής των δραστικών ουσιών και του τελικού προϊόντος

Πρέπει να τεκμηριώνονται οι διάφορες βαθμίδες όπως η αποσύνδεση οργάνων/ιστών, η επιλογή του πληθυσμού κυττάρων που μας ενδιαφέρει, η καλλιέργεια κυττάρων in vitro, ο μετασχηματισμός

▼M2

κυττάρων είτε με φυσικοχημικούς παράγοντες είτε με μεταφορά γονιδίων.

β) Χαρακτηρισμός των δραστικών ουσιών

Πρέπει να παρέχονται όλες οι σχετικές πληροφορίες του χαρακτηρισμού του πληθυσμού κυττάρων που μας ενδιαφέρει με βάση την ταυτότητα (είδος προέλευσης, κυτταρογενετική σύνδεση, μορφολογική ανάλυση), καθαρότητα (αυτοφυείς μικροβιακοί παράγοντες και κυτταρικοί μολυσματικοί παράγοντες), δραστηριότητα (καθορισμένη βιολογική δραστηριότητα) και καταλληλότητα (καρυολογία και δοκιμές ογκογενετικότητας) για την προβλεπόμενη φαρμακευτική χρήση.

γ) Φαρμακευτική ανάπτυξη του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Εκτός από την καθορισμένη μέθοδο χορήγησης που χρησιμοποιείται (ενδοφλέβια έγχυση, επιτόπια ένεση, χειρουργική μεταμόσχευση), πρέπει επίσης να παρέχονται πληροφορίες για τη χρήση πιθανών βοηθητικών ιατρικών συσκευών (βιοσυμβατή μήτρα πολυμερών, ίνες, σφαιρίδια) από άποψη βιωσυμβατότητας και διάρκειας.

δ) Δυνατότητα παρακολούθησης

Πρέπει να παρέχεται αναλυτικό οργανόγραμμα που θα διασφαλίζει τη δυνατότητα παρακολούθησης των προϊόντων από το δότη ως το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ) ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΙΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ 4 ΚΑΙ 5

3.1. **Ενότητα 4**

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακών θεραπειών και θεραπειών δια σωματικών κυττάρων, αναγνωρίζεται ότι οι συμβατικές απαιτήσεις όπως ορίζονται στην Ενότητα 4 για τις μη κλινικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να μην είναι πάντοτε κατάλληλες λόγω των μοναδικών και διαφορετικών δομικών και βιολογικών ιδιοτήτων των εν λόγω προϊόντων, όπου περιλαμβάνεται ο υψηλός βαθμός εξειδίκευσης ως προς το είδος, ή εξειδίκευση ως προς το υποκείμενο, οι ανοσολογικοί φραγμοί και οι διαφορές όσον αφορά τις πλειοτροπικές αποκρίσεις.

Το σκεπτικό στο οποίο βασίζεται η μη κλινική ανάπτυξη και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των σχετικών ειδών και των τύπων πρέπει να επεξηγούνται στην Ενότητα 2.

Μπορεί να είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση ή η ανάπτυξη νέων ζωικών προτύπων για να ενισχυθεί η προβολή συγκεκριμένων ευρημάτων σε λειτουργικά τελικά σημεία και τοξικότητα για τη δραστηριότητα των προϊόντων in vivo σε ανθρώπους. Πρέπει να παρέχεται η επιστημονική αιτιολόγηση για τη χρήση αυτών των ζωικών προτύπων ασθενείας για την υποστήριξη της ασφαλείας και της απόδειξης μιας έννοιας για την αποτελεσματικότητα.

3.2. **Ενότητα 5**

Η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για προηγμένες θεραπείες πρέπει να αποδεικνύεται όπως περιγράφεται στην Ενότητα 5. Εν τούτοις, για ορισμένα προϊόντα και για ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, μπορεί να μην είναι δυνατή η πραγματοποίηση συμβατικών κλινικών δοκιμών. Κάθε απόκλιση από τις υφιστάμενες κατευθυντήριες γραμμές πρέπει να αιτιολογείται στην Ενότητα 2.

Η κλινική ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας θα έχει ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά λόγω της πολύπλοκης και ασταθούς φύσης των δραστικών ουσιών. Απαιτείται πρόσθετη προσοχή λόγω ζητημάτων σχετικών με τη βιωσιμότητα, τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων (θεραπεία δια σωματικών κυττάρων), λόγω των ειδικών κλινικών περιστάσεων στις οποίες χρησιμοποιούνται τα προϊόντα ή λόγω του ειδικού τρόπου δράσης μέσω της έκφρασης γονιδίων (θεραπεία δια σωματικών γονιδίων).

▼M2

Στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας πρέπει να καλύπτονται οι ειδικοί κίνδυνοι που συνδέονται με τα προϊόντα αυτά και οι οποίοι οφείλονται στη δυνητική μόλυνση με λοιμογόνους παράγοντες. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση τόσο στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης αφενός, περιλαμβανομένης της επιλογής των δοτών στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων κυτταροθεραπείας, όσο και στη θεραπευτική παρέμβαση συνολικά, όπου περιλαμβάνεται ο ορθός χειρισμός και η χορήγηση του προϊόντος αφετέρου.

Επιπλέον, η Ενότητα 5 της αίτησης πρέπει να περιέχει, κατά περίπτωση, δεδομένα σχετικά με τα μέτρα εποπτείας και ελέγχου των λειτουργιών και ανάπτυξης των ζωντανών κυττάρων στο δέκτη, για να προληφθεί η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων στον δέκτη και να ελαχιστοποιηθούν τυχών δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία.

3.2.1. *Φαρμακολογικές μελέτες και μελέτες αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους*

Οι φαρμακολογικές μελέτες σε ανθρώπους θα πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον προσδοκώμενο τρόπο δράσης, την προσδοκώμενη αποτελεσματικότητα με βάση αιτιολογημένα τελικά σημεία, την βιοδιανομή, την επαρκή δόση, το χρονοδιάγραμμα, και τις μεθόδους χορήγησης ή τον τρόπο χρήσης που είναι επιθυμητός για τις μελέτες αποτελεσματικότητας.

Οι συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες μπορεί να μην είναι κατάλληλες για ορισμένα προϊόντα προηγμένων θεραπειών. Ορισμένες φορές δεν είναι εφικτές οι μελέτες σε υγιείς εθελοντές και ο καθορισμός της δόσης και της κινητικής θα είναι δύσκολος στις κλινικές δοκιμές. Είναι εν τούτοις απαραίτητο να μελετηθεί η διανομή και η συμπεριφορά in vivo του προϊόντος περιλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και της μακροπρόθεσμης λειτουργίας καθώς και της έκτασης και της διανομής του γονιδιακού προϊόντος και της διάρκειας της επιθυμητής έκφρασης των γονιδίων. Θα χρησιμοποιηθούν και, αν είναι απαραίτητο, θα αναπτυχθούν κατάλληλες δοκιμές για την παρακολούθηση του κυτταρικού προϊόντος ή του κυττάρου που εκφράζει το επιθυμητό γονίδιο στο ανθρώπινο σώμα και για την παρακολούθηση της λειτουργίας των κυττάρων που χορηγήθηκαν ή μεταδόθηκαν με βιολογικά μέσα.

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας ενός φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας πρέπει να περιλαμβάνει τη διεξοδική περιγραφή και αξιολόγηση της θεραπευτικής διαδικασίας στο σύνολό της, όπου θα περιλαμβάνονται οι ειδικοί τρόποι χορήγησης, (όπως η μετάδοση με βιολογικά μέσα κυττάρων ex vivo, ο χειρισμός in vitro, ή η χρήση επεμβατικών τεχνικών), και η δοκιμή των πιθανών σχετικών αγωγών (όπου περιλαμβάνεται η ανοσοκατασταλτική, αντιιική, κυτοτοξική θεραπεία).

Το σύνολο της διαδικασίας πρέπει να δοκιμάζεται σε κλινικές δοκιμές και να περιγράφεται στις πληροφορίες για το προϊόν.

3.2.2. *Ασφάλεια*

Πρέπει να εξετάζονται τα ζητήματα ασφαλείας που προκύπτουν από την ανοσολογική απόκριση στα φαρμακευτικά προϊόντα ή στις εκφρασμένες πρωτεΐνες, την ανοσολογική απόρριψη, την ανοσοκαταστολή, και την ανάλυση των μέσων ανοσολογικής απομόνωσης.

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης γονιδιακής θεραπείας και θεραπείας δια σωματικών κυττάρων (π.χ. ξενογονιδιακή κυτταροθεραπεία και ορισμένα προϊόντα μεταβίβασης γονιδίων) μπορεί να περιέχουν σωματίδια ικανά για αναπαραγωγή ή/και λοιμογόνους παράγοντες. Θα πρέπει ίσως να παρακολουθείται ο ασθενής για την ανάπτυξη πιθανών λοιμώξεων ή/και των παθολογικών τους επακολούθων κατά τις φάσεις πριν ή/και μετά την έγκριση· αυτή η επιτήρηση θα πρέπει ενδεχομένως να επεκταθεί για να καλύπτει επίσης αυτούς που έρχονται σε στενή επαφή με τον ασθενή, περιλαμβανομένου του υγειονομικού προσωπικού.

Ο κίνδυνος μόλυνσης με δυνητικά μεταδόσιμους παράγοντες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως κατά τη χρήση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων θεραπείας δια σωματικών κυττάρων και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων μετάδοσης γονιδίων. Ο κίνδυνος μπορεί εν τούτοις να ελαχιστοποιηθεί με τα κατάλληλα μέτρα όπως περιγράφεται στην Ενότητα 3.

▼M2

Τα μέτρα που περιλαμβάνονται στη διεργασία παραγωγής πρέπει να συμπληρώνονται με συνοδευτικές μεθόδους δοκιμών, διεργασίες ποιοτικού ελέγχου και κατάλληλες μεθόδους επιτήρησης που πρέπει να περιγράφονται στην Ενότητα 5.

Η χρήση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας δια σωματικών κυττάρων πρέπει να περιορίζεται, προσωρινά ή μόνιμα, σε ιδρύματα που έχουν τεκμηριωμένη εμπειρία και εγκαταστάσεις για τη διασφάλιση ειδικής παρακολούθησης της ασφαλείας των ασθενών. Μια παρόμοια προσέγγιση μπορεί να ενδείκνυται για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που συνδέονται με δυνητικό κίνδυνο λοιμογόνων παραγόντων ικανών για αναπαραγωγή.

Τα ζητήματα μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της ανάπτυξης μεταγενέστερων περιπλοκών πρέπει επίσης να εξετάζονται και να καλύπτονται στην έκθεση, όπου ισχύει αυτό.

Όπου χρειάζεται, ο αιτών πρέπει να υποβάλλει λεπτομερές σχέδιο διαχείρισης κινδύνων που θα καλύπτει κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα του ασθενούς, εμφανιζόμενα επιδημιολογικά δεδομένα και, αν χρειάζεται, δεδομένα από αρχεία δειγμάτων ιστών από το δότη και το δέκτη. Το σύστημα αυτό χρειάζεται για να διασφαλιστεί η δυνατότητα παρακολούθησης του φαρμακευτικού προϊόντος και η γρήγορη απόκριση σε ύποπτες εμφανίσεις δυσμενών αποτελεσμάτων.

4. ΕΙΔΙΚΗ ΔΗΛΩΣΗ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΞΕΝΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ξενομεταμόσχευση σημαίνει οποιαδήποτε διαδικασία που αφορά τη μεταμόσχευση, εμφύτευση ή έγχυση σε άνθρωπο είτε ζωντανών ιστών είτε οργάνων που έχουν ληφθεί από ζώα, είτε, ανθρώπινων σωματικών υγρών, κυττάρων, ιστών ή οργάνων που έχουν έλθει σε επαφή ex vivo με ζωντανά μη ανθρώπινα ζωικά κύτταρα, ιστούς ή όργανα.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα αρχικά υλικά.

Από την άποψη αυτή, πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες, σύμφωνα με συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές, σχετικά με τα ακόλουθα:

— πηγές των ζώων

— κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων

— γενετικώς τροποποιημένα ζώα (μέθοδος δημιουργίας, χαρακτηρισμός των διαγονοδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος ή αφαιρεθέντος γονιδίου)

— μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες

— δοκιμές για λοιμογόνους παράγοντες

— εγκαταστάσεις

— έλεγχος των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών

— δυνατότητα παρακολούθησης.

▼B

*ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II*

ΜΕΡΟΣ Α

**Καταργούμενες οδηγίες με τις διαδοχικές τροποποιήσεις τους (αναφερόμενες στο άρθρο 128)**

Οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65)

Οδηγία 66/454/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ 144 της 5. 8. 1966, σ. 2658/66)

Οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13)

Οδηγία 83/570/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 332 της 28. 11. 1983, σ. 1)

Οδηγία 87/21/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 15 της 17. 1. 1987, σ. 36)

Οδηγία 89/341/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 142 της 25. 5. 1989, σ. 11)

Οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 8)

Οδηγία 93/39/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24. 8. 1993, σ. 22)

Οδηγία 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1)

Οδηγία 83/570/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 87/19/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 15 της 17. 1. 1987, σ. 31)

Οδηγία 89/341/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 91/507/ΕΟΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 270 της 26. 9. 1991, σ. 32)

Οδηγία 93/39/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 1999/82/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 243 της 15. 9. 1999, σ. 7)

Οδηγία 1999/83/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 243 της 15. 9. 1999, σ. 9)

Οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 78/420/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 123 της 11. 5. 1978, σ. 26)

Οδηγία 83/570/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 89/341/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 93/39/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 2000/38/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10. 6. 2000, σ. 28)

Οδηγία 89/342/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 142 της 25. 5. 1989, σ. 14)

Οδηγία 89/343/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 142 της 25. 5. 1989, σ. 16)

Οδηγία 89/381/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 181 της 28. 6. 1989, σ. 44)

Οδηγία 92/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 1)

Οδηγία 92/26/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 5)

Οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου

Οδηγία 92/28/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 13)

Οδηγία 92/73/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 297 της 13. 10. 1992, σ. 8)

▼B

ΜΕΡΟΣ Β

**Κατάλογος των ημερομηνιών μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο(αναφερόμενες στο άρθρο 128)**

| Οδηγία | Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο |
|---|---|
| Οδηγία 65/65/ΕΟΚ | 31 Δεκεμβρίου 1966 |
| Οδηγία 66/454/ΕΟΚ | — |
| Οδηγία 75/318/ΕΟΚ | 21 Νοεμβρίου 1976 |
| Οδηγία 75/319/ΕΟΚ | 21 Νοεμβρίου 1976 |
| Οδηγία 78/420/ΕΟΚ | — |
| Οδηγία 83/570/ΕΟΚ | 31 Οκτωβρίου 1985 |
| Οδηγία 87/19/ΕΟΚ | 1η Ιουλίου 1987 |
| Οδηγία 87/21/ΕΟΚ | 1η Ιουλίου 1987<br>1η Ιανουαρίου 1992 ([1]) |
| Οδηγία 89/341/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1992 |
| Οδηγία 89/342/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1992 |
| Οδηγία 89/343/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1992 |
| Οδηγία 89/381/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1992 |
| Οδηγία 91/507/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1992<br>1η Ιανουαρίου 1995 ([3]) |
| Οδηγία 92/25/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1993 |
| Οδηγία 92/26/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1993 |
| Οδηγία 92/27/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1993 |
| Οδηγία 92/28/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1993 |
| Οδηγία 92/73/ΕΟΚ | 31 Δεκεμβρίου 1993 |
| Οδηγία 93/39/ΕΟΚ | 1η Ιανουαρίου 1995 ([4])<br>1η Ιανουαρίου 1998 ([5]) |
| Οδηγία 1999/82/ΕΚ | 1η Ιανουαρίου 2000 |
| Οδηγία 1999/83/ΕΚ | 1η Μαρτίου 2000 |
| Οδηγία 2000/38/ΕΚ | 5η Δεκεμβρίου 2001 |

([1]) Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο για την Ελλάδα, την Ισπανία και την Πορτογαλία.
([2]) Εξαιρείται το τμήμα Α σημείο 3.3 του δευτέρου μέρους του παραρτήματος.
([3]) Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο για το τμήμα Α σημείο 3.3 του δευτέρου μέρους του παραρτήματος.
([4]) Εκτός από το άρθρο 1 σημείο 6.
([5]) Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο για το άρθρο 1 σημείο 7.

▼B

*ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III*

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ**

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 1 σημείο 1 έως 3 | Άρθρο 1 σημείο 1 έως 3 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 1 σημείο 4 | | | Παράρτημα | Άρθρο 1 παράγραφος 1 και 2 | | | | | | | |
| Άρθρο 1 σημείο 5 | | | | | | | | | | | Άρθρο 1 |
| Άρθρο 1 σημείο 6 έως 9 | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 2 | | | | | | |
| Άρθρο 1 σημείο 10 | | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 1 | | | | | |
| Άρθρο 1 σημείο 11 έως 16 | | | Άρθρο 29β εδάφιο 1 | | | | | | | | |
| Άρθρο 1 σημείο 17 έως 18 | | | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 2 | | | | |
| Άρθρο 1 σημείο 19 | | | | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 2 δεύτερη φράση | | | |
| Άρθρο 1 σημείο 20 έως 26 | | | | | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 2 | | |
| Άρθρο 1 σημείο 27 | | | Άρθρο 8 εδάφιο 1 | | | | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 1 σημείο 28 | | | Άρθρο 10 παράγραφος 1 | | | | | | | | |
| Άρθρο 2 | Άρθρο 2 παράγραφος 1 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 3 σημεία 1 και 2 | Άρθρο 1 σημείο 4 και 5, Άρθρο 2 παράγραφος 3 περίπτωση 1 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 3 σημεία 3 και 4 | Άρθρο 2 παράγραφος 3 περίπτωση 2-3 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 3 σημείο 5 | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 1 | | | | | | |
| Άρθρο 3 σημείο 6 | | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 2 | | | | | |
| Άρθρο 4 παράγραφος 1 | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 3 | | | | | | |
| Άρθρο 4 παράγραφος 2 | | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 3 | | | | | |
| Άρθρο 4 παράγραφος 3 | Άρθρο 3 εδάφιο 2 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 4 παράγραφος 4 | Άρθρο 6 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 5 | Άρθρο 2 παράγραφος 4 | | | | | | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 6 παράγραφος 1 | Άρθρο 3 εδάφιο 1 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 6 παράγραφος 2 | | | | | Άρθρο 2 1η φράση | | | | | | |
| Άρθρο 7 | | | | | Άρθρο 2 δεύτερη φράση | | | | | | |
| Άρθρο 8 παράγραφος 1 και 2 | Άρθρο 4 εδάφιο 1 και 2 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως ε) | Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημεία 1 έως 5 | Άρθρο 1 Άρθρο 1 εδάφιο 1 | | | | | | | | | |
| Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία στ) έως θ) | Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημεία 6 έως 8.1 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία ι) έως λ) | Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημεία 9 έως 11 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 9 | | | | | Άρθρο 3 | | | | | | |
| Άρθρο 10 παράγραφος 1 | Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημείο 8.2 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 10 παράγραφος 2 | | Άρθρο 1 εδάφιο 2 | | | | | | | | | |
| Άρθρο 11 σημείο 1 έως 5.3 | Άρθρο 4α σημείο 1 έως 5.3 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 11 σημείο 5.4 | Άρθρο 4α σημείο 5.4 | | | Άρθρο 3 | | | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 11 σημεία 5.5 έως 6.4 | Άρθρο 4α σημεία 5.5 έως 6.4 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 11 σημείο 6.5 | Άρθρο 4α σημείο 6.6 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 11 σημείο 7 | Άρθρο 4α σημείο 6.5 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 11 σημεία 8-9 | | | | | Άρθρο 4 | | | | | | |
| Άρθρο 12 παράγραφος 1 | | | Άρθρο 1 | | | | | | | | |
| Άρθρο 12 παράγραφος 2 και 3 | | | Άρθρο 2 | | | | | | | | |
| Άρθρο 13 | | | | | | | | | | | Άρθρο 6 παράγραφος 1 και 2 |
| Άρθρο 14 παράγραφος 1 και 2 | | | | | | | | | | | Άρθρο 7 παράγραφος 1 και 4 |
| Άρθρο 14 παράγραφος 3 | | | | | | | | | | | Άρθρο 4 εδάφιο 2 |
| Άρθρο 15 | | | | | | | | | | | Άρθρο 8 |
| Άρθρο 16 | | | | | | | | | | | Άρθρο 9 |
| Άρθρο 17 | Άρθρο 7 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 18 | Άρθρο 7α | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 19 | | | Άρθρο 4 | | | | | | | | |
| Άρθρο 20 | | | Άρθρο 5 | | | | | | | | |
| Άρθρο 21 | Άρθρο 4β | | | | | | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 22 | Άρθρο 10 παράγραφος 2 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 23 | Άρθρο 9α | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 24 | Άρθρο 10 παράγραφος 1 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 25 | Άρθρο 9 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 26 | Άρθρο 5 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 27 | | | Άρθρο 8 | | | | | | | | |
| Άρθρο 28 παράγραφος 1 | | | Άρθρο 9 παράγραφος 3 | | | | | | | | |
| Άρθρο 28 παράγραφος 2 | | | Άρθρο 9 παράγραφος 1 | | | | | | | | |
| Άρθρο 28 παράγραφος 3 | | | Άρθρο 9 παράγραφος 2 | | | | | | | | |
| Άρθρο 28 παράγραφος 4 | | | Άρθρο 9 παράγραφος 4 | | | | | | | | |
| Άρθρο 29 | | | Άρθρο 10 | | | | | | | | |
| Άρθρο 30 | | | Άρθρο 11 | | | | | | | | |
| Άρθρο 31 | | | Άρθρο 12 | | | | | | | | |
| Άρθρο 32 | | | Άρθρο 13 | | | | | | | | |
| Άρθρο 33 | | | Άρθρο 14 παράγραφος 1 | | | | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 34 | | | Άρθρο 14 παράγραφος 2 έως 4 | | | | | | | | |
| Άρθρο 35 | | | Άρθρο 15 | | | | | | | | |
| Άρθρο 36 | | | Άρθρο 15α | | | | | | | | |
| Άρθρο 37 | | | Άρθρο 15β | | | | | | | | |
| Άρθρο 38 | | | Άρθρο 15γ | | | | | | | | |
| Άρθρο 39 | | | Άρθρο 14 παράγραφος 5 | | | | | | | | |
| Άρθρο 40 | | | Άρθρο 16 | | | | | | | | |
| Άρθρο 41 | | | Άρθρο 17 | | | | | | | | |
| Άρθρο 42 | | | Άρθρο 18 | | | | | | | | |
| Άρθρο 43 | | | Άρθρο 20 παράγραφος 1 | | | | | | | | |
| Άρθρο 44 | | | Άρθρο 20 παράγραφος 2 | | | | | | | | |
| Άρθρο 45 | | | Άρθρο 20 παράγραφος 3 | | | | | | | | |
| Άρθρο 46 | | | Άρθρο 19 | | | | | | | | |
| Άρθρο 47 | | | Άρθρο 19α | | | | | | | | |
| Άρθρο 48 | | | Άρθρο 21 | | | | | | | | |
| Άρθρο 49 | | | Άρθρο 23 | | | | | | | | |
| Άρθρο 50 | | | Άρθρο 24 | | | | | | | | |
| Άρθρο 51 παράγραφος 1 και 2 | | | Άρθρο 22 παράγραφος 1 | | | | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 51 παράγραφος 3 | | | Άρθρο 22 παράγραφος 2 | | | | | | | | |
| Άρθρο 52 | | | Άρθρο 25 | | | | | | | | |
| Άρθρο 53 | | | | | | | | | | | Άρθρο 3 |
| Άρθρο 54 | | | | | | | | | Άρθρο 2 παράγραφος 1 | | |
| Άρθρο 55 | | | | | | | | | Άρθρο 3 | | |
| Άρθρο 56 | | | | | | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 1 | | |
| Άρθρο 57 | | | | | | | | | Άρθρο 5 παράγραφος 2 | | |
| Άρθρο 58 | | | | | | | | | Άρθρο 6 | | |
| Άρθρο 59 | | | | | | | | | Άρθρο 7 παράγραφος 1 και 2 | | |
| Άρθρο 60 | | | | | | | | | Άρθρο 5 παράγραφος 1 και Άρθρο 9 | | |
| Άρθρο 61 | | | | | | | | | Άρθρο 10 παράγραφος 1 έως 4 | | |
| Άρθρο 62 | | | | | | | | | Άρθρο 2 παράγραφος 2 και Άρθρο 7 παράγραφος3 | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 63 παράγραφος 1 | | | | | | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 2 | | |
| Άρθρο 63 παράγραφος 2 | | | | | | | | | Άρθρο 8 | | |
| Άρθρο 63 παράγραφος 3 | | | | | | | | | Άρθρο 10 παράγραφος 5 | | |
| Άρθρο 64 | | | | | | | | | Άρθρο 11 παράγραφος 1 | | |
| Άρθρο 65 | | | | | | | | | Άρθρο 12 | | |
| Άρθρο 66 | | | | | Άρθρο 5 | | | | | | |
| Άρθρο 67 | | | | | Άρθρο 6 παράγραφος 1 | | | | | | |
| Άρθρο 68 | | | | | | | | | | | Άρθρο 2 παράγραφος 2 |
| Άρθρο 69 | | | | | | | | | | | Άρθρο 7 παράγραφος 2 και 3 |
| Άρθρο 70 | | | | | | | | Άρθρο 2 | | | |
| Άρθρο 71 | | | | | | | | Άρθρο 3 | | | |
| Άρθρο 72 | | | | | | | | Άρθρο 4 | | | |
| Άρθρο 73 | | | | | | | | Άρθρο 5 παράγραφος 1 | | | |
| Άρθρο 74 | | | | | | | | Άρθρο 5 παράγραφος 2 | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 75 | | | | | | | | Άρθρο 6 παράγραφος 2 | | | |
| Άρθρο 76 | | | | | | | Άρθρο 2 | | | | |
| Άρθρο 77 | | | | | | | Άρθρο 3 | | | | |
| Άρθρο 78 | | | | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 1 | | | | |
| Άρθρο 79 | | | | | | | Άρθρο 5 | | | | |
| Άρθρο 80 | | | | | | | Άρθρο 6 | | | | |
| Άρθρο 81 | | | | | | | Άρθρο 7 | | | | |
| Άρθρο 82 | | | | | | | Άρθρο 8 | | | | |
| Άρθρο 83 | | | | | | | Άρθρο 9 | | | | |
| Άρθρο 84 | | | | | | | Άρθρο 10 | | | | |
| Άρθρο 85 | | | | | | | | | | | Άρθρο 9 |
| Άρθρο 86 | | | | | | | | | | Άρθρο 1 παράγραφος 3 και 4 | |
| Άρθρο 87 | | | | | | | | | | Άρθρο 2 | |
| Άρθρο 88 | | | | | | | | | | Άρθρο 3 παράγραφος 1 έως 6 | |
| Άρθρο 89 | | | | | | | | | | Άρθρο 4 | |
| Άρθρο 90 | | | | | | | | | | Άρθρο 5 | |
| Άρθρο 91 | | | | | | | | | | Άρθρο 6 | |
| Άρθρο 92 | | | | | | | | | | Άρθρο 7 | |
| Άρθρο 93 | | | | | | | | | | Άρθρο 8 | |
| Άρθρο 94 | | | | | | | | | | Άρθρο 9 | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 95 | | | | | | | | | | Άρθρο 10 | |
| Άρθρο 96 | | | | | | | | | | Άρθρο 11 | |
| Άρθρο 97 παράγραφος 1 έως 4 | | | | | | | | | | Άρθρο 12 παράγραφος 1 και 2 | |
| Άρθρο 97 παράγραφος 5 | | | | | | | | | | Άρθρο 12 παράγραφος 4 | |
| Άρθρο 98 | | | | | | | | | | Άρθρο 13 | |
| Άρθρο 99 | | | | | | | | | | Άρθρο 14 | |
| Άρθρο 100 | | | | | | | | | | | Άρθρο 6 παράγραφος 3 |
| Άρθρο 101 | | | Άρθρο 29ε | | | | | | | | |
| Άρθρο 102 | | | Άρθρο 29α | | | | | | | | |
| Άρθρο 103 | | | Άρθρο 29γ | | | | | | | | |
| Άρθρο 104 | | | Άρθρο 29δ | | | | | | | | |
| Άρθρο 105 | | | Άρθρο 29στ | | | | | | | | |
| Άρθρο 106 παράγραφος 1 | | | Άρθρο 29ζ | | | | | | | | |
| Άρθρο 106 παράγραφος 1 | | | Άρθρο 29β εδάφιο 2 | | | | | | | | |
| Άρθρο 107 | | | Άρθρο 29η | | | | | | | | |
| Άρθρο 108 | | | Άρθρο 29θ | | | | | | | | |
| Άρθρο 109 | | | | | | Άρθρο 3 σημεία 1, 2 και 3 | | | | | |
| Άρθρο 110 | | | | | | Άρθρο 3 σημείο 4 | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 111 παράγραφος 1 | | | Άρθρο 26 σημεία 1 έως 3 | | | | | | | | |
| Άρθρο 111 παράγραφος 2 | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 1 | | | | | | | |
| Άρθρο 111 παράγραφος 3 | | | Άρθρο 26 εδάφιο 3 | | | | | | | | |
| Άρθρο 112 | Άρθρο 8 | | Άρθρο 27 | | | | | | | | |
| Άρθρο 113 | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 2 | | Άρθρο 4 παράγραφος 2 | | | | | |
| Άρθρο 114 παράγραφος 1 | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 3 | | | | | | | |
| Άρθρο 114 παράγραφος 2 | | | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 3 | | | | | |
| Άρθρο 115 | | | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 1 | | | | | |
| Άρθρο 116 | Άρθρο 11 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 117 | | | Άρθρο 28 | | | | | | | | |
| Άρθρο 118 | | | Άρθρο 29 | | | | | | | | |
| Άρθρο 119 | | | | | | | | | | | Άρθρο 4 εδάφιο 1 |
| Άρθρο 120 | | Άρθρο 2α εδάφιο 1 | | | | | | | | | |
| Άρθρο 121 | | Άρθρο 2β | Άρθρο 37α | | | | | | | | |
| Άρθρο 122 | | | Άρθρο 30 | | | | | | | | |
| Άρθρο 123 | | | Άρθρο 33 | | | | | | | | |

▼B

| Παρούσα οδηγία | 65/65/ΕΟΚ | 75/318/ΕΟΚ | 75/319/ΕΟΚ | 89/342/ΕΟΚ | 89/343/ΕΟΚ | 89/381/ΕΟΚ | 92/25/ΕΟΚ | 92/26/ΕΟΚ | 92/27/ΕΟΚ | 92/28/ΕΟΚ | 92/73/ΕΟΚ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Άρθρο 124 | | | | | | | | | | | Άρθρο 5 |
| Άρθρο 125 | Άρθρο 12 | | Άρθρο 31 | | | | Άρθρο 4 παράγραφος 2 | | Άρθρο 11 παράγραφος 2 | Άρθρο 12 παράγραφος 3 | |
| Άρθρο 126 εδάφιο 1 | Άρθρο 21 | | | | | | | | | | |
| Άρθρο 126 εδάφιο 2 | | | Άρθρο 32 | | | | | | | | |
| Άρθρο 127 | | | Άρθρο 28α | | | | | | | | |
| Άρθρο 128 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Άρθρο 129 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Άρθρο 130 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Παράρτημα I | | παράρτημα | | | | | | | | | |
| Παράρτημα II | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Παράρτημα III | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |