Το κείμενο αυτό αποτελεί απλώς εργαλείο τεκμηρίωσης και δεν έχει καμία νομική ισχύ. Τα θεσμικά όργανα της Ένωσης δεν φέρουν καμία ευθύνη για το περιεχόμενό του. Τα αυθεντικά κείμενα των σχετικών πράξεων, συμπεριλαμβανομένων των προοιμίων τους, είναι εκείνα που δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είναι διαθέσιμα στο EUR-Lex. Αυτά τα επίσημα κείμενα είναι άμεσα προσβάσιμα μέσω των συνδέσμων που περιέχονται στο παρόν έγγραφο

►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
►M8	Οδηγία 2009/53/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 18ης Ιουνίου 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Οδηγία 2009/120/ΕΚ της Επιτροπής της 14ης Σεπτεμβρίου 2009	L 242	3	15.9.2009
►M10	Οδηγία 2010/84/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 15ης Δεκεμβρίου 2010	L 348	74	31.12.2010
►M11	Οδηγία 2011/62/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 8ης Ιουνίου 2011	L 174	74	1.7.2011
►M12	Οδηγία 2012/26/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 25ης Οκτωβρίου 2012	L 299	1	27.10.2012
►M13	Κανονισμός (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 5ης Απριλίου 2017	L 117	1	5.5.2017
►M14	Κανονισμός (ΕΕ) 2019/5 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 11ης Δεκεμβρίου 2018	L 4	24	7.1.2019
►M15	Κανονισμός (ΕΕ) 2019/1243 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 20ής Ιουνίου 2019	L 198	241	25.7.2019
►M16	Οδηγία (ΕΕ) 2022/642 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 12ης Απριλίου 2022	L 118	4	20.4.2022

Διορθώνεται από:

►C1	Διορθωτικό ΕΕ L 87 της 31.3.2009, σ. 174 (1394/2007)
►C2	Διορθωτικό ΕΕ L 276 της 21.10.2011, σ. 63 (2010/84/ΕΕ)

▼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

ΤΙΤΛΟΣ Ι

ΟΡΙΣΜΟΙ

Άρθρο 1

▼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:

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.

▼M11

3α. *Δραστική ουσία:*

κάθε ουσία ή μείγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή ενός φαρμάκου και η οποία, όταν χρησιμοποιείται στην παραγωγή του, γίνεται ενεργό συστατικό του εν λόγω προϊόντος που προορίζεται να ασκήσει φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση με σκοπό να αποκατασταθούν, να διορθωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες ή να συντελέσει ώστε να γίνει ιατρική διάγνωση.

3β. *Έκδοχο:*

οιοδήποτε συστατικό φαρμάκου εκτός από τη δραστική ουσία και το υλικό συσκευασίας.

▼B

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:*

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.

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

▼B

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.

▼M10

11. *Ανεπιθύμητη ενέργεια:*

μια απόκριση σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια.

▼B

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.

▼M10

_____

15. *Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας:*

οποιαδήποτε μελέτη σχετικά με ένα εγκεκριμένο φάρμακο, που διεξάγεται με σκοπό την ανίχνευση, το χαρακτηρισμό ή την ποσοτικοποίηση ενός κινδύνου ασφάλειας, την επιβεβαίωση του προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου ή τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων διαχείρισης του κινδύνου.

▼B

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.

▼M11

17α. *Πρακτόρευση φαρμάκων:*

κάθε δραστηριότητα σε σχέση με πώληση ή αγορά φαρμάκων, εξαιρουμένης της χονδρικής πώλησης, η οποία δεν περιλαμβάνει υλικό χειρισμό και συνίσταται σε ανεξάρτητη και για λογαριασμό άλλου νομικού ή φυσικού προσώπου διαπραγμάτευση.

▼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.

▼B

26. *Φύλλο οδηγιών:*

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

▼M14

26α. *Τροποποίηση ή τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας:*

Τροποποίηση του περιεχομένου των στοιχείων και των εγγράφων που αναφέρονται:

α) στο άρθρο 8 παράγραφος 3 και στα άρθρα 9 έως 11 της παρούσας οδηγίας και στο παράρτημα Ι αυτής, στο άρθρο 6 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 και

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

▼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,

— κάθε κίνδυνος ανεπιθύμητων επιπτώσεων στο περιβάλλον.

28α. *Σχέση κινδύνου/οφέλους:*

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

▼M10

28β. *Σύστημα διαχείρισης του κινδύνου:*

ένα σύνολο δραστηριοτήτων και παρεμβάσεων φαρμακοεπαγρύπνησης που αποσκοπούν στην ανίχνευση, το χαρακτηρισμό, την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που συνδέονται με ένα φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των εν λόγω δραστηριοτήτων και παρεμβάσεων.

28γ. *Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου:*

μια λεπτομερής περιγραφή του συστήματος διαχείρισης του κινδύνου.

28δ. *Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης:*

ένα σύστημα που χρησιμοποιείται από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας και από τα κράτη μέλη για την εκπλήρωση των καθηκόντων και αρμοδιοτήτων που απαριθμούνται στον τίτλο IX, και το οποίο έχει σχεδιαστεί για να παρακολουθεί την ασφάλεια των εγκεκριμένων φαρμάκων και να εντοπίζει οποιαδήποτε αλλαγή του ισοζυγίου κινδύνου-οφέλους.

([1]) ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

▼**M10**

28ε. *Κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης:*

μια λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που χρησιμοποιείται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για ένα ή περισσότερα εγκεκριμένα φάρμακα.

▼**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.

▼**M11**

33. *Ψευδεπίγραφο φάρμακο:*

κάθε φάρμακο με ψευδή παρουσίαση:

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

β) της προέλευσής του, συμπεριλαμβανομένου του παραγωγού του, της χώρας παραγωγής του, της χώρας προέλευσής του ή του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, ή

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

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

▼B

ΤΙΤΛΟΣ ΙΙ

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.

▼M11

3. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 1 του παρόντος άρθρου και του άρθρου 3 παράγραφος 4, ο τίτλος IV της παρούσας οδηγίας εφαρμόζεται στην παραγωγή φαρμάκων προοριζόμενων μόνο για εξαγωγή και σε ενδιάμεσα προϊόντα, δραστικές ουσίες και έκδοχα.

4. Η παράγραφος 1 δεν θίγει τα άρθρα 52β και 85α.

▼B

Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται:

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.

([1]) ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

▼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 ([1]).

▼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.

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 ([2]).

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.

([1]) 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).
([2]) ΕΕ L 207 της 30.7.1986, σ. 1.

▼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.

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.

▼M16

Άρθρο 5α

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 6, οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία δύνανται να εγκρίνουν προσωρινά την προμήθεια σε ασθενείς στη Βόρεια Ιρλανδία φαρμάκου το οποίο ανήκει στις κατηγορίες που αναφέρονται στο άρθρο 3 παράγραφοι 1 και 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) το εν λόγω φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου για τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας,

β) το εν λόγω φάρμακο διατίθεται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στην επικράτεια της Βόρειας Ιρλανδίας και δεν διατίθεται σε κράτη μέλη.

Η μέγιστη διάρκεια ισχύος της προσωρινής άδειας ορίζεται σε έξι μήνες. Παρά την καθορισμένη διάρκεια ισχύος, η προσωρινή άδεια παύει να ισχύει εάν το εν λόγω φάρμακο λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 10 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ή εάν απορριφθεί η αίτηση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας βάσει του ίδιου άρθρου.

[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).

▼B

ΤΙΤΛΟΣ ΙΙΙ

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 ([1]). ◄ ◄

▼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.

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.

([1]) ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1.

▼M16

2α. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, μπορούν να χορηγηθούν άδειες κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σε αιτούντες που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

2β. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, μπορούν να χορηγούνται άδειες κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία και, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, από τις αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας, σύμφωνα με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή την αποκεντρωμένη διαδικασία που περιγράφεται στο κεφάλαιο 4 του παρόντος τίτλου, σε κατόχους αδειών κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία και, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας δύνανται να παρατείνουν τις άδειες κυκλοφορίας που έχουν ήδη χορηγηθεί πριν από τις 20 Απριλίου 2022 σε κατόχους αδειών κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Οι άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται ή παρατείνονται από τις αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας ή της Μάλτας σύμφωνα με το πρώτο και το δεύτερο εδάφιο παύουν να ισχύουν το αργότερο στις 31 Δεκεμβρίου 2026.

▼B

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

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.

▼M11

ηα) Γραπτή επιβεβαίωση ότι ο παραγωγός του φαρμάκου έχει επαληθεύσει τη συμμόρφωση του παραγωγού της δραστικής ουσίας προς τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής, με τη διενέργεια ελέγχων, σύμφωνα με το άρθρο 46 στοιχείο στ). Η γραπτή επιβεβαίωση περιλαμβάνει αναφορά στην ημερομηνία ελέγχου και δήλωση ότι τα αποτελέσματα του ελέγχου επιβεβαιώνουν ότι η παραγωγή είναι σύμφωνη με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής.

▼M4

θ) Αποτελέσματα των:

— φαρμακευτικών (φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών) δοκιμών,

— προκλινικών (τοξικολογικών και φαρμακολογικών) δοκιμών,

— κλινικών δοκιμών.

▼M10

θα) Περίληψη του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του αιτούντος, στην οποία πρέπει να περιλαμβάνονται τα ακόλουθα στοιχεία:

— απόδειξη του ότι ο αιτών έχει στη διάθεσή του ειδικευμένο άτομο υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση·

— τα κράτη μέλη στα οποία κατοικεί μόνιμα και δραστηριοποιείται το ειδικευμένο άτομο·

— τα στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου ατόμου·

— δήλωση υπογεγραμμένη από τον αιτούντα ότι διαθέτει τα απαραίτητα μέσα για την εκπλήρωση των καθηκόντων και αρμοδιοτήτων που απαριθμούνται στον τίτλο IX·

— αναφορά στον τόπο στον οποίο τηρείται το κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης για το φάρμακο.

θαα) Το σχέδιο διαχείρισης του κινδύνου το οποίο περιγράφει το σύστημα διαχείρισης του κινδύνου που θα εισαγάγει ο αιτών για το συγκεκριμένο φάρμακο, συνοδευόμενο από σχετική περίληψη.

▼M4

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.

▼M10

ιβ) Αντίγραφα των ακόλουθων:

— κάθε άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα για τη θέση του φαρμάκου σε κυκλοφορία στην αγορά, περίληψη των δεδομένων ασφαλείας συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που περιέχονται στις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια, όπου διατίθενται, και αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται υπό εξέταση αίτηση για άδεια κυκλοφορίας υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία·

— περίληψη 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 και το φύλλο 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 τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας του προϊόντος είτε εντός της Ένωσης είτε σε τρίτη χώρα, και το σκεπτικό της απόφασης αυτής.

▼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.

▼M10

———————

▼M4

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.

▼M10

Το σύστημα διαχείρισης του κινδύνου που αναφέρεται στο στοιχείο θαα) του πρώτου εδαφίου πρέπει να είναι ανάλογο προς τους προσδιορισθέντες κινδύνους και τους δυνητικούς κινδύνους του φαρμάκου, καθώς και στην ανάγκη για μετεγκριτικά στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια.

Οι πληροφορίες που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο ενημερώνονται όπου και όταν κρίνεται σκόπιμο.

▼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.

[1] ΕΕ L 18 της 22.1.2000, σ. 1.

▼**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.

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.

▼**M4**

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 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.

▼**M4**

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,

   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).

▼M4

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.

▼M10

Για τα φάρμακα που περιλαμβάνονται στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνει την ακόλουθη δήλωση: «Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση». Της δήλωσης αυτής προηγείται το μαύρο σύμβολο που αναφέρεται στο άρθρο 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και την ακολουθεί ενδεδειγμένη τυποποιημένη επεξηγηματική πρόταση.

▼M10

Σε όλα τα φάρμακα περιλαμβάνεται τυποποιημένο κείμενο με το οποίο ζητείται ρητώς από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να γνωστοποιούν οποιεσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών του άρθρου 107α παράγραφος 1. Θα είναι δυνατή η χρήση διαφορετικών τρόπων αναφοράς, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτρονικής αναφοράς, σύμφωνα με το άρθρο 107α, παράγραφος 1, δεύτερο εδάφιο.

▼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,

▼B

— 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.

▼M15

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 121α για την τροποποίηση της τρίτης περίπτωσης του πρώτου εδαφίου, εάν αυτό δικαιολογείται βάσει νέων επιστημονικών γνώσεων.

▼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.

▼B

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.

▼M3

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·

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.

▼**M3**

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:

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·

▼M3

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

▼M10

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 108β, το άρθρο 111 παράγραφοι 1 και 3, τα άρθρα 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, το άρθρο 126 δεύτερο εδάφιο, και το άρθρο 127 της παρούσας οδηγίας, καθώς και η οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής της 8ης Οκτωβρίου 2003, περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο και για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για τον άνθρωπο ([1]), εφαρμόζονται κατ' αναλογία για την καταχώριση παραδοσιακής χρήσης που γίνεται δυνάμει του παρόντος κεφαλαίου.

▼M3

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

([1]) ΕΕ L 262 της 14.10.2003, σ. 22.

▼M3

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.

▼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.

▼**M3**

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 ►**M10** άρθρων 28 ◄ 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 ►**M10** άρθρων 28 ◄ 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 ►**M10** άρθρων 28 ◄ έως 39.

▼**M16**

Άρθρο 18α

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 17 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο, το άρθρο 17 παράγραφος 2 και το άρθρο 18, εάν υποβληθεί αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη και στο Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, ή εάν υποβληθεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία για φάρμακο που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση ή έχει ήδη λάβει άδεια σε κράτος μέλος, δεν απαιτείται υποβολή της αίτησης για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σύμφωνα με τα άρθρα 28 έως 39, εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) η άδεια κυκλοφορίας για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία χορηγείται από την αρμόδια αρχή για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σε συμμόρφωση με το ενωσιακό δίκαιο, και η συμμόρφωση με το ενωσιακό δίκαιο διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια της περιόδου ισχύος της εν λόγω άδειας κυκλοφορίας,

β) τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια από την αρμόδια αρχή για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία διατίθενται σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές αποκλειστικά στην επικράτεια της Βόρειας Ιρλανδίας, και δεν διατίθενται σε κράτη μέλη.

▼**M16**

2. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου για το οποίο έχει ήδη χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σύμφωνα με τα άρθρα 28 έως 39 πριν από τις 20 Απριλίου 2022 επιτρέπεται να αποσύρει την άδεια κυκλοφορίας για το Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία από τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή την αποκεντρωμένη διαδικασία και να υποβάλει αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το εν λόγω φάρμακο στις αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία σύμφωνα με την παράγραφο 1.

▼**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:

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.

▼M16

Όσον αφορά τις δοκιμές στο πλαίσιο του ελέγχου ποιότητας που διεξάγονται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας για φάρμακα περιλαμβανόμενα στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 127δ εκτός των φαρμάκων τα οποία έχουν εγκριθεί από την Επιτροπή, οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία και, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας μπορεί να κρίνουν ότι υπάρχει δικαιολογημένη περίπτωση κατά την έννοια του πρώτου εδαφίου στοιχείο β), χωρίς διενέργεια εκτίμησης για κάθε περίπτωση χωριστά, υπό την προϋπόθεση ότι:

α) κάθε παρτίδα των εν λόγω φαρμάκων αποδεσμεύεται από ειδικευμένο πρόσωπο σε τόπο που βρίσκεται στην Ένωση ή στη Βόρεια Ιρλανδία ή από ειδικευμένο πρόσωπο σε τόπο που βρίσκεται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας εφαρμόζοντας πρότυπα ποιότητας ισοδύναμα με εκείνα που θεσπίζονται στο άρθρο 51,

β) η επιχείρηση που έχει οριστεί ως ο τρίτος στον οποίο ανατίθεται η διεξαγωγή δοκιμών στο πλαίσιο του ελέγχου ποιότητας εποπτεύεται από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου, μεταξύ άλλων με τη διενέργεια επιτόπιων ελέγχων,

γ) στην περίπτωση όπου η αποδέσμευση παρτίδας πραγματοποιείται από ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, ο κάτοχος της άδειας παρασκευής δηλώνει ότι δεν διαθέτει ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του στην Ένωση την 20ή Απριλίου 2022.

▼B

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.

▼M10

3. Οι εθνικές αρμόδιες αρχές δημοσιοποιούν χωρίς καθυστέρηση την άδεια κυκλοφορίας συνοδευόμενη από το φύλλο οδηγιών, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και από οποιουσδήποτε όρους οι οποίοι έχουν προβλεφθεί σύμφωνα με τα άρθρα 21α, 22 και 22α, μαζί με οποιεσδήποτε προθεσμίες εκπλήρωσης των όρων όπου κρίνεται εφαρμοστέο για κάθε φάρμακο που έχουν εγκρίνει.

4. Οι εθνικές αρμόδιες αρχές καταρτίζουν έκθεση αξιολόγησης και υποβάλλουν παρατηρήσεις στον φάκελο όσον αφορά τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών και προκλινικών ελέγχων, κλινικών δοκιμών και το σύστημα διαχείρισης του κινδύνου, καθώς και το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του εν λόγω φαρμάκου. Η έκθεση αξιολόγησης ενημερώνεται μόλις καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας του εν λόγω φαρμάκου.

▼**M10**

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές θέτουν στη διάθεση του κοινού χωρίς καθυστέρηση την έκθεση αξιολόγησης του φαρμάκου, με τους λόγους στους οποίους θεμελιώνεται η γνώμη τους, αφού εξαλείψουν κάθε πληροφορία με χαρακτήρα εμπορικού απορρήτου. Η αιτιολόγηση παρέχεται χωριστά για κάθε αιτούμενη ένδειξη.

Η δημόσια έκθεση αξιολόγησης περιλαμβάνει περίληψη συντεταγμένη κατά τρόπον ώστε να είναι κατανοητή από το κοινό, όπου περιέχεται, μεταξύ άλλων, τμήμα σχετικό με τους όρους χρήσης του φαρμάκου.

Άρθρο 21α

Πέραν των διατάξεων που θεσπίζονται στο άρθρο 19, η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται μόνο υπό έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους όρους:

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

β) διεξαγωγή μετεγκριτικών μελετών ασφάλειας·

γ) συμμόρφωση προς τις υποχρεώσεις καταχώρισης και αναφοράς των εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες είναι αυστηρότερες από εκείνες που αναφέρονται στον τίτλο IX·

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

ε) ύπαρξη κατάλληλου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης·

στ) διεξαγωγή μετεγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας σε περίπτωση που έχουν εντοπιστεί θέματα σε σχέση με ορισμένες πτυχές της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και τα οποία είναι δυνατό να επιλυθούν μόνο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Η υποχρέωση διεξαγωγής των μελετών αυτών βασίζεται σε πράξεις κατ' εξουσιοδότηση που εκδίδονται βάσει του άρθρου 22β λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 108α.

Στην άδεια κυκλοφορίας ορίζονται προθεσμίες για την εκπλήρωση των όρων αυτών, κατά περίπτωση.

Άρθρο 22

Εξαιρετικώς, και μετά από συνεννόηση με τον αιτούντα, η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγείται συνοδευομένη από ορισμένους όρους, ιδίως όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, την ενημέρωση των αρμόδιων εθνικών αρχών για κάθε περιστατικό σχετιζόμενο με τη χρήση του και τα ληπτέα μέτρα.

▼**M10**

Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγείται μόνον όταν ο αιτών είναι σε θέση να αποδείξει ότι αδυνατεί να παράσχει πλήρη στοιχεία σχετικά για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, για αντικειμενικούς και εξακριβώσιμους λόγους, και πρέπει να βασίζεται σε μία από τις κατηγορίες του παραρτήματος Ι, τμήμα 5.

Η διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας εξαρτάται από την ετήσια επαναξιολόγηση των όρων αυτών.

Άρθρο 22α

1. Έπειτα από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, η εθνική αρμόδια αρχή μπορεί να επιβάλει υποχρέωση σε έναν κάτοχο άδειας:

α) να διεξάγει μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας, εάν υπάρχουν θέματα σχετικά με τους κινδύνους κάποιου εγκεκριμένου φαρμάκου. Σε περίπτωση που το ίδιο θέμα αφορά περισσότερα του ενός φαρμάκου, η εθνική αρμόδια αρχή, κατόπιν διαβουλεύσεων με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, παροτρύνει τους ενδιαφερόμενους κατόχους αδειών κυκλοφορίας να διεξαγάγουν κοινή μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας·

β) να διεξάγει μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας όταν η κατανόηση της νόσου ή η κλινική μεθοδολογία υποδηλώνουν ότι προηγούμενες εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας ενδέχεται να χρειαστούν σημαντική αναθεώρηση. Η υποχρέωση διεξαγωγής μετεγκριτικών μελετών θα βασίζεται σε πράξεις κατ' εξουσιοδότηση που εκδίδονται βάσει του άρθρου 22β λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 108α.

Η επιβολή της υποχρέωσης αυτής πρέπει να είναι αρκούντως αιτιολογημένη, κοινοποιείται γραπτώς και πρέπει να περιλαμβάνει τους στόχους και το χρονοδιάγραμμα για την υποβολή και διεξαγωγή της μελέτης.

2. Η εθνική αρμόδια αρχή δίνει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να παρουσιάσει γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με την επιβολή της υποχρέωσης εντός προθεσμίας που θα καθορίσει, αν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας το ζητήσει εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γραπτής κοινοποίησης της υποχρέωσης.

3. Με βάση τις γραπτές παρατηρήσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια εθνική αρχή αποσύρει ή επιβεβαιώνει την υποχρέωση. Εάν η αρμόδια εθνική αρχή επιβεβαιώσει την υποχρέωση, η άδεια κυκλοφορίας τροποποιείται ώστε να συμπεριληφθεί η υποχρέωση ως όρος υπό τον οποίο χορηγείται η άδεια κυκλοφορίας, το δε σύστημα διαχείρισης του κινδύνου επικαιροποιείται αναλόγως.

Άρθρο 22β

1. Προκειμένου να προσδιορίζονται οι καταστάσεις στις οποίες απαιτούνται ενδεχομένως μετεγκριτικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα με βάση τα άρθρα 21α και 22α της παρούσης οδηγίας, η Επιτροπή δύναται να εγκρίνει, με πράξεις κατ' εξουσιοδότηση σύμφωνα με το άρθρο 121α της ΣΛΕΕ και τηρουμένων των όρων των άρθρων 121β και 121γ, μέτρα προς συμπλήρωση των διατάξεων των άρθρων 21α και 22α.

2. Κατά την έγκριση αυτών των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων η Επιτροπή ενεργεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας.

Άρθρο 22γ

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποχρεούται να ενσωματώσει οποιουσδήποτε όρους αναφέρονται στα άρθρα 21α, 22 ή 22α στο σύστημα διαχείρισης του κινδύνου που εφαρμόζει.

▼M10

2. Τα κράτη μέλη ενημερώνουν τον Οργανισμό σχετικά με τις άδειες κυκλοφορίας που έχουν χορηγήσει υπό τους όρους που προβλέπονται στα άρθρα 21α, 22 ή 22α.

Άρθρο 23

1. Μετά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει, όσον αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία δ) και η), να λαμβάνει υπόψη την επιστημονική και τεχνική πρόοδο και να εισάγει κάθε απαραίτητη αλλαγή ώστε το φάρμακο να παρασκευάζεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

Οι αλλαγές αυτές αποτελούν αντικείμενο προς έγκριση από την αρμόδια αρχή του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει αμέσως στην αρμόδια εθνική αρχή κάθε νέα πληροφορία που μπορεί να συνεπάγεται μεταβολή των στοιχείων και εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3, στα άρθρα 10, 10α, 10β και 11, ή στο άρθρο 32 παράγραφος 5, ή στο παράρτημα Ι.

Ειδικότερα, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει αμέσως την αρμόδια εθνική αρχή για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό που επιβάλλεται από τις αρμόδιες αρχές οποιασδήποτε χώρας στην αγορά της οποίας κυκλοφορεί το φάρμακο, καθώς και για κάθε νέα πληροφορία που ενδέχεται να επηρεάσει την αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων του εν λόγω φαρμάκου. Η ενημέρωση περιλαμβάνει τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών ή άλλων μελετών, για όλες τις ενδείξεις και όλους τους πληθυσμούς, ακόμη και αν δεν περιλαμβάνονται στην άδεια κυκλοφορίας, καθώς και τα δεδομένα για τη χρήση του φαρμάκου όταν αυτή η χρήση είναι εκτός των όρων της αδείας κυκλοφορίας.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει την επικαιροποίηση των πληροφοριών για το προϊόν λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις, καθώς και την αξιολόγηση των συμπερασμάτων και των συστάσεων που δημοσιοποιούνται μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα, η οποία δημιουργήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 26 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

4. Για τη συνεχή αξιολόγηση του ισοζυγίου κινδύνου-οφέλους, η αρμόδια εθνική αρχή μπορεί, ανά πάσα στιγμή, να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας δεδομένα που να αποδεικνύουν τη διατήρηση θετικού ισοζυγίου κινδύνου-οφέλους. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ανταποκρίνεται απολύτως και ταχέως σε οποιοδήποτε παρόμοιο αίτημα.

Η αρμόδια εθνική αρχή μπορεί, ανά πάσα στιγμή, να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει αντίγραφο του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει το αντίγραφο εντός επτά ημερών το αργότερο από την παραλαβή της αίτησης.

▼M4

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.

▼M12

Τυχόν διακοπή της διάθεσης του προϊόντος στην αγορά κράτους μέλους, είτε προσωρινή είτε οριστική, γνωστοποιείται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στην αρμόδια αρχή του εν λόγω κράτους μέλους. Η γνωστοποίηση γίνεται τουλάχιστον δύο μήνες πριν από τη διακοπή διάθεσης του προϊόντος στην αγορά, εκτός αν συντρέχουν εξαιρετικές περιστάσεις. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει την αρμόδια αρχή για τους λόγους στους οποίους στηρίζεται η δράση αυτή σύμφωνα με το άρθρο 123 παράγραφος 2.

▼M4

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.

▼M8

Άρθρο 23β

▼M14

1. Οι τροποποιήσεις κατατάσσονται σε διάφορες κατηγορίες, ανάλογα, αφενός, με τον κίνδυνο που παρουσιάζουν για τη δημόσια υγεία και, αφετέρου, με τον πιθανό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του οικείου φαρμάκου. Οι εν λόγω κατηγορίες κυμαίνονται από αλλαγές στους όρους της άδειας κυκλοφορίας που έχουν τον μεγαλύτερο πιθανό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, μέχρι αλλαγές που έχουν ελάχιστο ή μηδενικό αντίκτυπο επ' αυτών.

2. Οι διαδικασίες για την εξέταση των αιτήσεων για τροποποιήσεις είναι ανάλογες του σχετικού κινδύνου και του αντικτύπου Οι εν λόγω διαδικασίες κυμαίνονται από διαδικασίες που επιτρέπουν εφαρμογή μόνον μετά την έγκριση βάσει πλήρους επιστημονικής αξιολόγησης, μέχρι διαδικασίες που επιτρέπουν άμεση εφαρμογή και μεταγενέστερη γνωστοποίηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στην αρμόδια αρχή.

2α. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 121α για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας όσον αφορά:

α) τον προσδιορισμό των κατηγοριών στις οποίες κατατάσσονται οι τροποποιήσεις και

β) τη θέσπιση διαδικασιών για την εξέταση αιτήσεων για τροποποιήσεις των όρων των αδειών κυκλοφορίας.

3. Κατά την έγκριση των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων που αναφέρονται στο παρόν άρθρο, η Επιτροπή καταβάλλει προσπάθειες για να δοθεί η δυνατότητα υποβολής ενιαίας αίτησης για μία ή περισσότερες ταυτόσημες τροποποιήσεις των όρων διαφορετικών αδειών κυκλοφορίας.

4. Ένα κράτος μέλος δύναται να εξακολουθεί να εφαρμόζει εθνικές διατάξεις για τις τροποποιήσεις που εφαρμόζονται κατά τον χρόνο της έναρξης ισχύος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής ([1]) στις άδειες κυκλοφορίας που χορηγήθηκαν πριν την 1η Ιανουαρίου 1998 για φάρμακα που επιτρέπονται μόνο στο εν λόγω κράτος μέλος. Όταν σε ένα φάρμακο που ρυθμίζεται από εθνικές διατάξεις σύμφωνα με το παρόν άρθρο χορηγηθεί στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας σε άλλο κράτος μέλος, ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 εφαρμόζεται στο εν λόγω φάρμακο από την ημερομηνία αυτή.

([1]) Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, της 24ης Νοεμβρίου 2008, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων (ΕΕ L 334 της 12.12.2008, σ. 7).·

▼M8

5. Σε περίπτωση που ένα κράτος μέλος αποφασίζει να συνεχίσει να εφαρμόζει εθνικές διατάξεις σύμφωνα με την παράγραφο 4, το γνωστοποιεί στην Επιτροπή. Εάν δεν έχει γίνει γνωστοποίηση έως τις 20 Ιανουαρίου 2011 εφαρμόζεται ►M14 ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 ◄.

▼M4

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.

▼M10

Για το σκοπό αυτό, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στην αρμόδια εθνική αρχή, σε ενοποιημένη μορφή, το φάκελο για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των στοιχείων που περιέχουν οι αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και οι περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια, που υποβάλλονται σύμφωνα με τον τίτλο IX, και όλες τις πληροφορίες για τις τροποποιήσεις που επήλθαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, εννέα τουλάχιστον μήνες προτού λήξει η ισχύς της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με την παράγραφο 1.

3. Εφόσον γίνει αυτή η ανανέωση, η άδεια κυκλοφορίας ισχύει επ' αόριστον, εκτός εάν η αρμόδια εθνική αρχή αποφασίσει, όταν δικαιολογείται δεόντως για λόγους φαρμακοεπαγρύπνησης, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης ανεπαρκούς αριθμού ασθενών στο σχετικό φάρμακο, 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.

▼M4

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.

▼M10

_____

▼M4

Άρθρο 27

▼M10

1. Συνιστάται ομάδα συντονισμού για τους ακόλουθους σκοπούς:

α) εξέταση κάθε ζητήματος σχετικού με την άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου σε δύο ή περισσότερα κράτη μέλη, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο κεφάλαιο 4·

β) εξέταση ζητημάτων σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση των φαρμάκων που εγκρίνονται από τα κράτη μέλη, σύμφωνα με τα άρθρα 107γ, 107ε, 107ζ, 107ια και 107ιζ·

γ) εξέταση ζητημάτων σχετικών με τις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας που χορηγούν τα κράτη μέλη, σύμφωνα με το άρθρο 35 παράγραφος 1.

Ο Οργανισμός αναλαμβάνει τη γραμματειακή υποστήριξη της εν λόγω ομάδας συντονισμού.

Για την εκπλήρωση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης, συμπεριλαμβανομένης και της έγκρισης των συστημάτων διαχείρισης του κινδύνου και της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητάς τους, η ομάδα συντονισμού στηρίζεται στην επιστημονική αξιολόγηση και στις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου που αναφέρεται στο άρθρο 56 παράγραφος 1 στοιχείο αα) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

2. Η ομάδα συντονισμού απαρτίζεται από έναν εκπρόσωπο από κάθε κράτος μέλος, ο οποίος διορίζεται για ανανεώσιμη θητεία τριών ετών. Τα κράτη μέλη δύνανται να διορίσουν από ένα αναπληρωματικό μέλος για ανανεώσιμη θητεία τριών ετών. Τα μέλη της ομάδας μπορούν να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες.

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

Το άρθρο 63 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εφαρμόζεται στην ομάδα συντονισμού όσον αφορά τη διαφάνεια και την ανεξαρτησία των μελών της.

▼M4

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

▼**M10**

4. Ο διευθύνων σύμβουλος του Οργανισμού ή ο εκπρόσωπός του και οι εκπρόσωποι της Επιτροπής έχουν το δικαίωμα να παρακολουθούν όλες τις συνεδριάσεις της ομάδας συντονισμού.

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

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

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένη διαδικασία

▼**M4**

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 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.

▼M4

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 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.

▼**M4**

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. ►**M10** Σε ειδικές περιπτώσεις που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την Ένωση, τα κράτη μέλη, η Επιτροπή, ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παραπέμπουν το θέμα στην Επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας που προβλέπεται στα άρθρα 32, 33 και 34, προτού ληφθεί οποιαδήποτε απόφαση σχετικά με αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή αναστολή ή ανάκληση άδειας κυκλοφορίας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία. ◄

▼**M10**

Σε περίπτωση που η παραπομπή είναι αποτέλεσμα της αξιολόγησης των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης εγκεκριμένου φαρμάκου, το θέμα παραπέμπεται στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου για δυνητική εφαρμογή του άρθρου 107ι, παράγραφος 2. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συντάσσει σύσταση σύμφωνα με την αναφερόμενη στο άρθρο 32 διαδικασία. Η τελική σύσταση διαβιβάζεται στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης ή στην ομάδα συντονισμού, αναλόγως της περίπτωσης, και ισχύει η οριζόμενη στο άρθρο 107ια διαδικασία.

▼**M12**

Εντούτοις, όταν ικανοποιείται ένα από τα κριτήρια του άρθρου 107θ παράγραφος 1, εφαρμόζεται η διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 107θ έως 107ια.

▼**M4**

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.

▼**M12**

2. Εάν η προσφυγή στην επιτροπή αφορά φάσμα 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 μόνον εάν διέπονται από τις διαδικασίες χορήγησης άδειας που αναφέρονται στο παρόν κεφάλαιο.

Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας που κινείται δυνάμει του παρόντος άρθρου αφορά ένα φάσμα φαρμάκων ή μια θεραπευτική κατηγορία, τα φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 που ανήκουν στο εν λόγω φάσμα ή στην εν λόγω κατηγορία περιλαμβάνονται και αυτά στη διαδικασία.

3. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 1, κράτος μέλος δύναται, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες απαιτείται επείγουσα δράση για την προστασία της δημόσιας υγείας σε οιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας, να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας και να απαγορεύσει τη χρήση του φαρμάκου στην επικράτειά του μέχρι να ληφθεί τελική απόφαση. Ενημερώνει δε την Επιτροπή, τον Οργανισμό και τα άλλα κράτη μέλη το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα για τους λόγους αυτών των ενεργειών του.

4. Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας που κινείται βάσει του παρόντος άρθρου, όπως καθορίζεται σύμφωνα με την παράγραφο 2, περιλαμβάνει φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Επιτροπή δύναται, όπου απαιτείται επείγουσα δράση για την προστασία της δημόσιας υγείας, σε οιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας, να αναστείλει τις άδειες κυκλοφορίας των φαρμάκων και να απαγορεύσει τη χρήση των φαρμάκων μέχρι να ληφθεί τελική απόφαση. Η Επιτροπή ενημερώνει τον Οργανισμό και τα κράτη μέλη το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα για τους λόγους αυτών των ενεργειών της.

▼**M4**

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.

▼M4

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.

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 ◄.

▼B

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.

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.

▼M12

Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας που κινείται βάσει του άρθρου 31 περιλαμβάνει φάρμακα εγκεκριμένα σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει του άρθρου 31 παράγραφος 2 τρίτο εδάφιο της παρούσας οδηγίας, η Επιτροπή εκδίδει, εφόσον χρειάζεται, αποφάσεις για να τροποποιήσει, να άρει ή να ανακαλέσει τις άδειες κυκλοφορίας ή να αρνηθεί την ανανέωση των σχετικών αδειών έγκρισης.

▼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.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼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.

▼M10

_____

▼B

Άρθρο 37

►M12 Το άρθρο 35 εφαρμόζεται ◄ 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.

▼M16

1α. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία και, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας και της Μάλτας επιτρέπουν την εισαγωγή φαρμάκων από τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας από κατόχους άδειας χονδρικής πώλησης όπως αναφέρεται στο άρθρο 77 παράγραφος 1 οι οποίοι δεν διαθέτουν σχετική άδεια παρασκευής, εφόσον πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

▼M16

α) τα φάρμακα έχουν υποβληθεί σε δοκιμές ελέγχου ποιότητας είτε στην Ένωση, όπως προβλέπεται στο άρθρο 51 παράγραφος 3, είτε σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας σε συμμόρφωση με το άρθρο 20 πρώτο εδάφιο στοιχείο β),

β) τα φάρμακα έχουν υποβληθεί σε διαδικασία αποδέσμευσης παρτίδας από ειδικευμένο πρόσωπο στην Ένωση σύμφωνα με το άρθρο 51 παράγραφος 1 ή, για φάρμακα που έχουν λάβει άδεια από τις αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας, της Μάλτας και του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, από ειδικευμένο πρόσωπο σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας εφαρμόζοντας πρότυπα ποιότητας ισοδύναμα με εκείνα που θεσπίζονται στο άρθρο 51 παράγραφος 1,

γ) η άδεια κυκλοφορίας για το εν λόγω φάρμακο έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το ενωσιακό δίκαιο από την αρμόδια αρχή κράτους μέλους ή από την Επιτροπή ή, όσον αφορά τα φάρμακα που διατίθενται στην αγορά της Βόρειας Ιρλανδίας, από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία,

δ) τα φάρμακα διατίθενται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στο κράτος μέλος στο οποίοτα φάρμακα εισάγονται ή, εάν εισάγονται στη Βόρεια Ιρλανδία, διατίθενται αποκλειστικά σε ασθενείς ή τελικούς καταναλωτές στη Βόρεια Ιρλανδία,

ε) τα φάρμακα διαθέτουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε).

Το άρθρο 80 πρώτο εδάφιο στοιχείο β) δεν εφαρμόζεται στις εισαγωγές που πληρούν τις προϋποθέσεις που θεσπίζονται στο πρώτο εδάφιο της παρούσας παραγράφου.

▼B

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.

▼M16

3α. Για τις παρτίδες φαρμάκων που εξάγονται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας από κράτος μέλος και ακολούθως εισάγονται στη Βόρεια Ιρλανδία ή, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, στην Κύπρο, την Ιρλανδία ή τη Μάλτα, δεν απαιτείται η διεξαγωγή των ελέγχων κατά την εισαγωγή που αναφέρονται στο άρθρο 51 παράγραφος 1 πρώτο και δεύτερο εδάφιο, εφόσον οι εν λόγω παρτίδες έχουν υποβληθεί σε αυτούς τους ελέγχους σε κράτος μέλος πριν από την εξαγωγή τους σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας και εφόσον συνοδεύονται από τις εκθέσεις ελέγχου που αναφέρονται στο άρθρο 51 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο.

▼M11

4. Τα κράτη μέλη εγγράφουν τις πληροφορίες για την άδεια που εμφαίνεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου στη βάση δεδομένων της Ένωσης του άρθρου 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.

▼B

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.

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 αντικατάστασης 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·

▼M11

στ) να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής για τα φάρμακα και να χρησιμοποιεί μόνο δραστικές ουσίες που έχουν παραχθεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής για τις δραστικές ουσίες και που έχουν διανεμηθεί σύμφωνα με τις αρχές και κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής για δραστικές ουσίες. Για τον σκοπό αυτό, ο κάτοχος της άδειας παραγωγής επαληθεύει τη συμμόρφωση του παραγωγού και των διανομέων δραστικών ουσιών με τους κανόνες καλής παραγωγής και ορθής πρακτικής διανομής, διενεργώντας ελέγχους στις εγκαταστάσεις παραγωγής και διανομής του παραγωγού και των διανομέων δραστικών ουσιών. Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής επαληθεύει τη συμμόρφωση αυτή είτε ο ίδιος είτε, με την επιφύλαξη της ευθύνης του όπως προβλέπεται στην παρούσα οδηγία, μέσω μιας οντότητας που ενεργεί για λογαριασμό του κατόπιν σύμβασης.

Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής εξασφαλίζει ότι τα έκδοχα είναι κατάλληλα για χρήση σε φάρμακα εξακριβώνοντας την ενδεικνυόμενη ορθή παραγωγική πρακτική, με βάση μια τυποποιημένη αξιολόγηση κινδύνου, σύμφωνα με τις εφαρμοστέες κατευθυντήριες γραμμές που εμφαίνονται στο άρθρο 47 παράγραφος 5. Η εν λόγω αξιολόγηση κινδύνου λαμβάνει υπόψη τις απαιτήσεις στα πλαίσια άλλων κατάλληλων συστημάτων ποιότητας, καθώς και την πηγή και την προβλεπόμενη χρήση των εκδόχων και προηγούμενα περιστατικά ελαττωμάτων ποιότητας. Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής τεκμηριώνει ότι εφαρμόζεται η ενδεικνυόμενη καλή παραγωγική πρακτική. Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής καταγράφει τα μέτρα που λήφθηκαν βάσει της παρούσας παραγράφου·

▼M11

ζ) να ενημερώνει την αρμόδια αρχή και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αμέσως εάν έχει πληροφορίες ότι τα φάρμακα που εμπίπτουν στο πεδίο της άδειας παραγωγής που διαθέτει είναι ή υπάρχει η υπόνοια ότι είναι ψευδεπίγραφα, ανεξάρτητα από το εάν αυτά τα φάρμακα είχαν διανεμηθεί στη νόμιμη αλυσίδα εφοδιασμού ή με παράνομα μέσα, περιλαμβανομένης της παράνομης πώλησης μέσω Διαδικτύου·

η) να επαληθεύει ότι οι παραγωγοί, οι εισαγωγείς ή οι διανομείς από τους οποίους λαμβάνουν τις δραστικές ουσίες είναι εγγεγραμμένοι σε μητρώο της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένοι·

θ) να επαληθεύει τη γνησιότητα και την ποιότητα των δραστικών ουσιών και των εκδόχων.

▼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.

▼M15

2. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 121α, ώστε να τροποποιεί την παράγραφο 1 προκειμένου να λαμβάνει υπόψη την επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο.

▼M11

Άρθρο 46β

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν ότι η παραγωγή, η εισαγωγή και η διανομή στο έδαφός τους δραστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ουσιών που προορίζονται για εξαγωγή, συμμορφώνονται με τους κανόνες καλής παραγωγής και της ορθής πρακτικής διανομής για τις δραστικές ουσίες.

2. Δραστικές ουσίες πρέπει να εισάγονται μόνο εάν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) οι δραστικές ουσίες έχουν παραχθεί σύμφωνα με πρότυπα καλής παραγωγής τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται από την Ένωση κατ' εφαρμογή του άρθρου 47 τρίτη παράγραφος και

β) οι δραστικές ουσίες συνοδεύονται από γραπτή επιβεβαίωση από την αρμόδια αρχή της τρίτης χώρας εξαγωγής των εξής:

i) τα πρότυπα καλής παραγωγής που εφαρμόζονται στην εγκατάσταση που παράγει την εξαγόμενη δραστική ουσία είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με εκείνα που ορίζονται από την Ένωση κατ' εφαρμογή του άρθρου 47 τρίτη παράγραφος,

ii) η συγκεκριμένη εγκατάσταση παραγωγής υπόκειται σε τακτικούς, αυστηρούς και διαφανείς ελέγχους και στην αποτελεσματική επιβολή κανόνων καλής παραγωγής, συμπεριλαμβανομένων επαναλαμβανόμενων και αιφνιδιαστικών επιθεωρήσεων, ώστε να εξασφαλίζεται η προστασία της δημόσιας υγείας τουλάχιστον σε βαθμό ισοδύναμο προς εκείνο που ισχύει στην Ένωση, και

▼M11

iii) σε περίπτωση που υπάρξουν στοιχεία σχετικά με μη συμμόρφωση, η πληροφορία σχετικά με αυτά τα στοιχεία παρέχεται από την τρίτη χώρα εξαγωγής στην Ένωση χωρίς καθυστέρηση.

Αυτή η γραπτή επιβεβαίωση δεν θίγει τις υποχρεώσεις που ορίζονται στο άρθρο 8 και στο άρθρο 46 στοιχείο στ).

3. Η απαίτηση που προβλέπεται στην παράγραφο 2 στοιχείο β) του παρόντος άρθρου δεν εφαρμόζεται εάν η χώρα εξαγωγής περιλαμβάνεται στον κατάλογο που εμφαίνεται στο άρθρο 111β.

4. Για εξαιρετικούς λόγους και εφόσον είναι αναγκαίο να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα των φαρμάκων, όταν μια εγκατάσταση παραγωγής μιας δραστικής ουσίας για εξαγωγή έχει επιθεωρηθεί από ένα κράτος μέλος και διαπιστώθηκε ότι συμμορφώνεται με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής που θεσπίζεται κατ' εφαρμογή του άρθρου 47 τρίτο εδάφιο, η απαίτηση που καθορίζεται στο στοιχείο β) της παραγράφου 2 του παρόντος άρθρου μπορεί να μην εφαρμοσθεί από οιοδήποτε κράτος μέλος για χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει την ισχύ του πιστοποιητικού καλής παραγωγής. Τα κράτη μέλη που κάνουν χρήση της δυνατότητας αυτής, της μη εφαρμογής γνωστοποιούν τούτο στην Επιτροπή.

▼B

Άρθρο 47

▼M15

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 121α, για τη συμπλήρωση της παρούσας οδηγίας καθορίζοντας τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 46 στοιχείο στ).

▼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.

▼M11

Η Επιτροπή εκδίδει, με πράξεις κατ' εξουσιοδότηση σύμφωνα με το άρθρο 121α και υπό τους όρους των άρθρων 121β και 121γ, τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής για τις δραστικές ουσίες οι οποίες αναφέρονται στο άρθρο 46 στοιχείο στ) πρώτη παράγραφος και στο άρθρο 46β.

Οι αρχές της ορθής πρακτικής διανομής για τις δραστικές ουσίες που εμφαίνονται στο άρθρο 46 στοιχείο στ) πρώτη παράγραφος εκδίδονται από την Επιτροπή υπό τη μορφή κατευθυντήριων γραμμών.

Η Επιτροπή εκδίδει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την τυποποιημένη εκτίμηση του κινδύνου για την εξακρίβωση της κατάλληλης καλής παραγωγικής πρακτικής για τα έκδοχα που εμφαίνονται στο δεύτερο εδάφιο του στοιχείου στ) του άρθρου 46.

Άρθρο 47α

1. Τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε) αφαιρούνται ή καλύπτονται, είτε εν μέρει είτε πλήρως, μόνο εάν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) ο κάτοχος της άδειας παραγωγής επαληθεύει, πριν από τη μερική ή πλήρη αφαίρεση ή κάλυψη των εν λόγω χαρακτηριστικών ασφαλείας, ότι το συγκεκριμένο φάρμακο είναι γνήσιο και ότι δεν έχει παραποιηθεί,

▼M11

β) ο κάτοχος της άδειας παραγωγής συμμορφώνεται με το άρθρο 54 στοιχείο ιε) αντικαθιστώντας τα εν λόγω χαρακτηριστικά ασφαλείας με χαρακτηριστικά ασφαλείας που είναι ισοδύναμα όσον αφορά τη δυνατότητα επαλήθευσης της γνησιότητας και της ταυτότητας, καθώς και όσον αφορά την παροχή αποδείξεων παραποίησης του φαρμάκου. Αυτή η αντικατάσταση διεξάγεται χωρίς να ανοιχτεί η στοιχειώδης συσκευασία, όπως ορίζεται στο άρθρο 1 παράγραφος 23.

Τα χαρακτηριστικά ασφαλείας θεωρούνται ισοδύναμα εφόσον:

i) συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις που ορίζονται στις πράξεις κατ' εξουσιοδότηση που εκδίδονται σύμφωνα με το άρθρο 54α παράγραφος 2 και

ii) είναι εξίσου αποτελεσματικά για την επαλήθευση της γνησιότητας και τον προσδιορισμό της ταυτότητας των φαρμάκων, καθώς και για την παροχή αποδείξεων παραποίησης του φαρμάκου,

γ) η αντικατάσταση των χαρακτηριστικών ασφαλείας διενεργείται σύμφωνα με τους εφαρμοστέους κανόνες καλής παραγωγής για φάρμακα και

δ) η αντικατάσταση των χαρακτηριστικών ασφαλείας γίνεται υπό την επίβλεψη της αρμόδιας αρχής.

2. Οι κάτοχοι αδειών παραγωγής, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εκτελούν τις δραστηριότητες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, λογίζονται ως παραγωγοί και συνεπώς υπέχουν ευθύνη για ζημίες στις περιπτώσεις και υπό τις προϋποθέσεις που ορίζονται στην οδηγία 85/374/ΕΟΚ.

▼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.

▼M16

3. Όταν η άδεια παρασκευής χορηγείται από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 μπορεί να κατοικεί και να ασκεί τις δραστηριότητές του σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας. Η παρούσα παράγραφος δεν εφαρμόζεται όταν ο κάτοχος άδειας παρασκευής διαθέτει ήδη ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του στην Ένωση την 20ή Απριλίου 2022.

▼B

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.

▼B

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, θεωρείται 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.

▼B

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 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.

▼M11

Το ειδικευμένο πρόσωπο του άρθρου 48 στην περίπτωση φαρμάκων που πρόκειται να διατεθούν στην αγορά της Ένωσης εξασφαλίζει ότι τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε) έχουν τοποθετηθεί στη συσκευασία.

▼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.

▼B

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.

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.

▼M11

Άρθρο 52α

1. Οι εισαγωγείς, οι παραγωγοί και οι διανομείς δραστικών ουσιών οι οποίοι είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση καταχωρούν τη δραστηριότητά τους στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένοι.

2. Το έντυπο καταχώρισης περιλαμβάνει τουλάχιστον τις παρακάτω πληροφορίες:

i) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση,

ii) τις δραστικές ουσίες που πρόκειται να εισαχθούν, να παραχθούν ή να διανεμηθούν,

iii) τα χαρακτηριστικά των χώρων και του τεχνικού εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για τη δραστηριότητά τους.

3. Τα πρόσωπα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 υποβάλλουν το έντυπο καταχώρισης στην αρμόδια αρχή τουλάχιστον 60 ημέρες πριν από την προβλεπόμενη έναρξη της δραστηριότητάς τους.

4. Η αρμόδια αρχή μπορεί, βάσει αξιολόγησης κινδύνου, να αποφασίσει να διενεργήσει επιθεώρηση. Σε περίπτωση που η αρμόδια αρχή γνωστοποιήσει στον αιτούντα εντός 60 ημερών από την παραλαβή του εντύπου καταχώρησης ότι θα διενεργηθεί επιθεώρηση, η δραστηριότητα δεν αρχίζει πριν η αρμόδια αρχή κοινοποιήσει στον αιτούντα ότι μπορεί να αρχίσει τη δραστηριότητά του. Εάν εντός 60 ημερών από την παραλαβή του εντύπου καταχώρισης η αρμόδια αρχή δεν έχει κοινοποιήσει στον αιτούντα ότι θα διενεργηθεί επιθεώρηση, ο αιτών μπορεί να αρχίσει τη δραστηριότητά του.

▼M11

5. Τα πρόσωπα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 κοινοποιούν στην αρμόδια αρχή ετησίως κατάλογο οποιωνδήποτε αλλαγών που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τις πληροφορίες που παρέχονται στο έντυπο καταχώρισης. Οποιεσδήποτε αλλαγές ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ασφάλεια των δραστικών ουσιών που παράγονται, εισάγονται ή διανέμονται πρέπει να κοινοποιούνται αμέσως.

6. Τα πρόσωπα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 τα οποία είχαν αρχίσει τη δραστηριότητά τους πριν από τις 2 Ιανουαρίου 2013 υποβάλλουν το έντυπο εγγραφής στην αρμόδια αρχή έως τις 2 Μαρτίου 2013.

7. Τα κράτη μέλη καταχωρούν τις πληροφορίες που προβλέπονται σύμφωνα με την παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου στη βάση δεδομένων της Ένωσης του άρθρου 111 παράγραφος 6.

8. Το παρόν άρθρο ισχύει υπό την επιφύλαξη του άρθρου 111.

Άρθρο 52β

1. Κατά παρέκκλιση του άρθρου 2 παράγραφος 1 και με την επιφύλαξη του τίτλου VII, τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι τα φάρμακα που εισέρχονται στην Ένωση, που όμως δεν προορίζονται να τεθούν σε κυκλοφορία στην αγορά της Ένωσης, δεν τίθενται σε κυκλοφορία εάν υπάρχουν επαρκείς λόγοι που δικαιολογούν τις υπόνοιες ότι αυτά τα προϊόντα είναι ψευδεπίγραφα.

2. Για να καταρτισθούν τα αναγκαία μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, η Επιτροπή μπορεί να θεσπίζει, μέσω πράξεων κατ' εξουσιοδότηση σύμφωνα με το άρθρο 121α και υπό τους όρους των άρθρων 121β και 121γ, μέτρα που συμπληρώνουν τις διατάξεις της παραγράφου 1 του παρόντος άρθρου όσον αφορά τα κριτήρια που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και τις επαληθεύσεις που πρέπει να διενεργούνται κατά την εκτίμηση της δυνητικής παραποίησης των φαρμάκων που εισέρχονται στην Ένωση αλλά δεν προορίζονται να τεθούν σε κυκλοφορία στην αγορά.

▼B

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 φάρμακα, 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·

▼M11

ιε) για φάρμακα εκτός από τα ραδιοφάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 54α παράγραφος 1, τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που επιτρέπουν στους χονδρεμπόρους και σε εγκεκριμένα ή εξουσιοδοτημένα πρόσωπα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό:

— να επαληθεύουν τη γνησιότητα του φαρμάκου και

— να εξακριβώνουν την ταυτότητα μεμονωμένων συσκευασιών,

καθώς και μηχανισμό που επιτρέπει να εξακριβώνεται κατά πόσο έχει παραποιηθεί η εξωτερική συσκευασία.

▼**M11**

Άρθρο 54α

1. Τα φάρμακα που χορηγούνται με ιατρική συνταγή φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε), εκτός εάν έχουν περιληφθεί σε κατάλογο σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν άρθρο παράγραφος 2 στοιχείο β).

Τα φάρμακα που δεν χορηγούνται με ιατρική συνταγή δεν φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε), εκτός εάν, κατ' εξαίρεση, έχουν περιληφθεί σε κατάλογο σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν άρθρο παράγραφος 2 στοιχείο β), αφού έχει εκτιμηθεί ότι διατρέχουν κίνδυνο να παραποιηθούν.

2. Η Επιτροπή θεσπίζει, με πράξεις κατ' εξουσιοδότηση σύμφωνα με το άρθρο 121α και υπό τους όρους των άρθρων 121β και 121γ, μέτρα που συμπληρώνουν τη διάταξη του στοιχείου ιε) του άρθρου 54, με σκοπό την κατάρτιση λεπτομερών κανόνων για τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε).

Οι εν λόγω πράξεις κατ' εξουσιοδότηση διαλαμβάνουν:

α) τα χαρακτηριστικά και τις τεχνικές προδιαγραφές του μοναδικού κωδικού αναγνώρισης των χαρακτηριστικών ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε), ο οποίος επιτρέπει την επαλήθευση της γνησιότητας των φαρμάκων και την ταυτοποίηση μεμονωμένων συσκευασιών. Κατά την κατάρτιση των χαρακτηριστικών ασφαλείας δίδεται η δέουσα προσοχή στη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας,

β) τους καταλόγους που περιέχουν τα φάρμακα ή κατηγορίες προϊόντων οι οποίες, στην περίπτωση φαρμάκων που υπόκεινται σε ιατρική συνταγή, δεν πρέπει να φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας και, στην περίπτωση φαρμάκων που δεν υπόκεινται σε ιατρική συνταγή, πρέπει να φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε). Οι εν λόγω κατάλογοι καταρτίζονται λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο παραποίησης και τον κίνδυνο που προέρχεται από την παραποίηση τον σχετικό με ορισμένα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων. Για αυτόν τον σκοπό, εφαρμόζονται τουλάχιστον τα ακόλουθα κριτήρια:

   i) η τιμή και ο όγκος πωλήσεων του φαρμάκου,

   ii) ο αριθμός και η συχνότητα προηγούμενων περιπτώσεων ψευδεπίγραφων φαρμάκων που καταγγέλθηκαν εντός της Ένωσης και σε τρίτες χώρες και η εξέλιξη του αριθμού και της συχνότητας των εν λόγω περιπτώσεων μέχρι τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή,

   iii) τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των οικείων φαρμάκων,

   iv) η σοβαρότητα των παθήσεων των οποίων επιδιώκεται η θεραπεία,

   v) άλλοι δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία,

γ) τις διαδικασίες για την κοινοποίηση στην Επιτροπή που προβλέπεται στην παράγραφο 4 και ταχύ σύστημα για την αξιολόγηση και τη λήψη απόφασης σχετικά με τις κοινοποιήσεις αυτές με σκοπό την εφαρμογή του στοιχείου β),

δ) τις διεργασίες για την επαλήθευση των χαρακτηριστικών ασφαλείας που αναφέρονται στο στοιχείο ιε) του άρθρου 54 από τους παραγωγούς, τους χονδρεμπόρους, τους φαρμακοποιούς και τα εγκεκριμένα πρόσωπα ή τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό και από τις αρμόδιες αρχές. Οι διεργασίες αυτές επιτρέπουν την επαλήθευση της γνησιότητας κάθε παρεχόμενης συσκευασίας των φαρμάκων που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας κατά το άρθρο 54 στοιχείο ιε) και καθορίζουν την έκταση αυτής της επαλήθευσης. Κατά τη θέσπιση των διεργασιών αυτών, λαμβάνονται υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των αλυσίδων εφοδιασμού στα κράτη μέλη και η ανάγκη να εξασφαλιστεί ότι ο αντίκτυπος των μέτρων επαλήθευσης σε συγκεκριμένους παράγοντες της αλυσίδας εφοδιασμού είναι αναλογικός,

▼M11

ε) τις διατάξεις σχετικά με την κατάρτιση, διαχείριση και προσβασιμότητα του συστήματος αποθετηρίων στο οποίο περιέχονται οι πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που επιτρέπουν την επαλήθευση της γνησιότητας και τον προσδιορισμό της ταυτότητας των φαρμάκων, όπως προβλέπεται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε). Το κόστος του συστήματος αποθετηρίων βαρύνει τους κατόχους άδειας παραγωγής φαρμάκων που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας.

3. Όταν εκδίδει τα μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 2, η Επιτροπή λαμβάνει δεόντως υπόψη τουλάχιστον τα κάτωθι:

α) την προστασία των προσωπικών δεδομένων όπως προβλέπεται στο δίκαιο της Ένωσης,

β) το έννομο συμφέρον της προστασίας πληροφοριών εμπιστευτικού, από εμπορική άποψη, χαρακτήρα,

γ) την κυριότητα και την εμπιστευτικότητα των δεδομένων που παράγονται από τη χρήση των χαρακτηριστικών ασφαλείας και

δ) τη σχέση κόστους και αποδοτικότητας των μέτρων.

4. Οι αρμόδιες εθνικές αρχές κοινοποιούν στην Επιτροπή τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα τα οποία αυτές κρίνουν ότι διατρέχουν κίνδυνο παραποίησης και μπορούν να ενημερώνουν την Επιτροπή σχετικά με τα φάρμακα που κατ' αυτές θεωρείται ότι δεν διατρέχουν κίνδυνο σύμφωνα με τα κριτήρια που εμφαίνονται στο στοιχείο β) της παραγράφου 2 του παρόντος άρθρου.

5. Τα κράτη μέλη μπορούν, για τους σκοπούς της επιστροφής εξόδων ή της φαρμακοεπαγρύπνησης, να επεκτείνουν το πεδίο εφαρμογής του μοναδικού κωδικού αναγνώρισης που εμφαίνεται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε) σε οποιοδήποτε φάρμακο χορηγείται με ιατρική συνταγή ή αποτελεί αντικείμενο επιστροφής εξόδων.

Τα κράτη μέλη μπορούν, για τους σκοπούς της επιστροφής, της φαρμακοεπαγρύπνησης ή της φαρμακοεπιδημιολογίας, να χρησιμοποιούν τις πληροφορίες που περιέχονται στο σύστημα αποθετηρίων το οποίο εμφαίνεται στο στοιχείο ε) της παραγράφου 4 του παρόντος άρθρου.

Τα κράτη μέλη μπορούν, για τους σκοπούς της ασφάλειας των ασθενών, να επεκτείνουν το πεδίο εφαρμογής του μηχανισμού ανίχνευσης της παραποίησης που εμφαίνεται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε) σε οποιοδήποτε φάρμακο.

▼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.

▼B

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,

▼M11

— τη γνησιότητα και ταυτοποίηση σύμφωνα με το άρθρο 54α παράγραφος 5.

▼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·

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·

▼**M10**

ε) περιγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να εκδηλωθούν κατά την κανονική χρήση του φαρμάκου και, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, των ενεργειών που πρέπει να πραγματοποιηθούν σε αυτή την περίπτωση·

▼M4

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.

▼M10

Για τα φάρμακα που περιλαμβάνονται στον κατάλογο ο οποίος αναφέρεται στο άρθρο 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται η ακόλουθη πρόσθετη δήλωση: «Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση». Της δήλωσης αυτής προηγείται το μαύρο σύμβολο που αναφέρεται στο άρθρο 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και την ακολουθεί ενδεδειγμένη τυποποιημένη επεξηγηματική πρόταση.

Σε όλα τα φάρμακα περιλαμβάνεται τυποποιημένο κείμενο, με το οποίο ζητείται ρητώς από τους ασθενείς να γνωστοποιούν οποιαδήποτε εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο θεράποντα ιατρό, φαρμακοποιό, επαγγελματία του τομέα της υγείας ή απευθείας στο εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών της παραγράφου 1 του άρθρου 107α, και το οποίο κείμενο διευκρινίζει τους διάφορους τρόπους αναφοράς που είναι διαθέσιμοι (ηλεκτρονική αναφορά, ταχυδρομική αποστολή, και/ή άλλοι), όπως ορίζει το άρθρο 107α, παράγραφος 1, δεύτερο εδάφιο.

▼M4

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.

▼M10

4. Μέχρι την 1η Ιανουαρίου 2013, η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση αξιολόγησης στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο σχετικά με τις υφιστάμενες αδυναμίες της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών της συσκευασίας και σχετικά με τους τρόπους βελτίωσης αυτών προκειμένου να ανταποκρίνονται καλύτερα στις ανάγκες των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Η Επιτροπή, εφόσον κρίνεται σκόπιμο και βάσει της έκθεσης και των διαβουλεύσεων με τους κατάλληλους ενδιαφερόμενους φορείς, υποβάλλει προτάσεις με σκοπό τη βελτίωση της αναγνωσιμότητας, της μορφής και του περιεχομένου των εγγράφων αυτών.

▼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.

▼B

Άρθρο 63

1. ►M12 Οι ενδείξεις που προβλέπονται στα άρθρα 54, 59 και 62 για την επισήμανση συντάσσονται σε επίσημη γλώσσα ή επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους, στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, όπως προσδιορίζεται, για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, από το εν λόγω κράτος μέλος. ◄

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. ►M12 Το φύλλο οδηγιών πρέπει να συντάσσεται και να σχεδιάζεται κατά τρόπον ώστε να είναι σαφές και κατανοήσιμο, επιτρέποντας στον χρήστη να ενεργεί δεόντως, εάν χρειάζεται με τη βοήθεια επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Το φύλλο οδηγιών πρέπει να είναι ευανάγνωστο σε επίσημη γλώσσα ή επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, όπως προσδιορίζεται, για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, από το εν λόγω κράτος μέλος. ◄

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.

▼M10

3. ►M12 Όταν το φάρμακο δεν προορίζεται να χορηγηθεί απευθείας στον ασθενή ή όταν υπάρχουν σοβαρά προβλήματα στη διαθεσιμότητα του φαρμάκου, οι αρμόδιες αρχές μπορούν, υπό την επιφύλαξη μέτρων τα οποία κρίνουν αναγκαία για την προστασία της υγείας του ανθρώπου, να απαλλάσσουν από την υποχρέωση της αναγραφής ορισμένων στοιχείων στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών. Μπορούν επίσης να απαλλάσσουν, μερικώς ή πλήρως, από την υποχρέωση της σύνταξης της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών της συσκευασίας σε επίσημη γλώσσα ή επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους, στην αγορά του οποίου διατίθεται το φάρμακο, όπως προσδιορίζεται, για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, από το εν λόγω κράτος μέλος. ◄

▼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,

▼M4

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 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 ραδιονουκλεΐδίου,

— 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 ραδιονουκλεΐδίων ή των προδρόμων ραδιονουκλεΐδίων 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.

▼B

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,

— 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.

▼B

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

— 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,

▼B

— 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.

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

▼M11

ΧΟΝΔΡΙΚΉ ΠΏΛΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΑΚΤΌΡΕΥΣΗ ΦΑΡΜΆΚΩΝ

▼B

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.

▼M11

3. Κάθε χονδρέμπορος, ο οποίος δεν είναι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και ο οποίος εισάγει φάρμακο από άλλο κράτος μέλος, κοινοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο θα εισαχθεί το φάρμακο την πρόθεσή του να εισαγάγει το εν λόγω φάρμακο. Προκειμένου περί φαρμάκων 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 και των τελών που καταβάλλονται στην αρμόδια αρχή για την εξέταση της κοινοποίησης.

4. Προκειμένου περί φαρμάκων για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο χονδρέμπορος υποβάλλει την κοινοποίηση σύμφωνα με την παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στον Οργανισμό. Πρέπει να καταβάλλεται τέλος στον Οργανισμό για τον έλεγχο της τήρησης των προϋποθέσεων που ορίζονται στη νομοθεσία της Ένωσης περί φαρμάκων και στις άδειες κυκλοφορίας.

▼B

Άρθρο 77

▼M11

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε πρόσφορο μέτρο για να εξασφαλίσουν ότι η χονδρική πώληση φαρμάκων εξαρτάται από την κατοχή άδειας για την άσκηση της δραστηριότητας του χονδρεμπόρου φαρμάκων, δηλώνοντας τους χώρους που βρίσκονται στην επικράτειά τους για τους οποίους ισχύει.

▼B

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.

▼B

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.

▼M11

4. Τα κράτη μέλη εγγράφουν τις πληροφορίες σχετικά με τις άδειες που εμφαίνονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου στη βάση δεδομένων της Ένωσης του άρθρου 111 παράγραφος 6. Κατόπιν σχετικού αιτήματος 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 του παρόντος άρθρου.

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

▼B

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·

▼B

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.

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·

▼M11

γα) να επαληθεύει ότι τα φάρμακα που έλαβε δεν είναι ψευδεπίγραφα, ελέγχοντας τα χαρακτηριστικά ασφαλείας στην εξωτερική συσκευασία, σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στις πράξεις κατ' εξουσιοδότηση που εμφαίνονται στο άρθρο 54α παράγραφος 2·

▼B

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·

▼M11

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 φαρμάκων που παραλαμβάνονται, αποστέλλονται ή αποτελούν αντικείμενο πρακτόρευσης, τα ακόλουθα τουλάχιστον στοιχεία:

— ημερομηνία,

— ονομασία του φαρμάκου,

— ποσότητα που αποτέλεσε αντικείμενο παραλαβής, προμήθειας ή πρακτόρευσης,

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

— αριθμό παρτίδας των φαρμάκων τουλάχιστον για προϊόντα που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε)·

▼B

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·

▼M11

η) να τηρεί σύστημα ποιότητας που να καθορίζει τις ευθύνες, τις διαδικασίες και τα μέτρα διαχείρισης κινδύνου σε σχέση με τις δραστηριότητές του·

θ) να ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή και, όπου είναι σκόπιμο, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τα φάρμακα που λαμβάνει ή τα οποία του προτείνονται και τα οποία αναγνωρίζει ως ψευδεπίγραφα ή εικάζει ότι είναι ψευδεπίγραφα.

Για τους σκοπούς του στοιχείου β), όταν το φάρμακο αποκτάται από άλλο χονδρέμπορο, οι κάτοχοι άδειας χονδρικής πώλησης πρέπει να επαληθεύουν τη συμμόρφωση με τις αρχές και κατευθυντήριες γραμμές ορθής πρακτικής διανομής του προμηθευτή χονδρεμπόρου. Τούτο περιλαμβάνει και την επαλήθευση του κατά πόσον ο προμηθευτής χονδρέμπορος διαθέτει άδεια χονδρικής πώλησης.

Όταν το φάρμακο αποκτάται από τον παραγωγό ή τον εισαγωγέα, οι κάτοχοι άδειας χονδρικής πώλησης πρέπει να επαληθεύουν ότι ο παραγωγός ή ο εισαγωγέας είναι κάτοχος άδειας παραγωγής.

Όταν το φάρμακο αποκτάται μέσω πρακτόρευσης, οι κάτοχοι άδειας χονδρικής πώλησης πρέπει να επαληθεύουν ότι ο εμπορομεσίτης που συμμετέχει πληροί τις απαιτήσεις που περιλαμβάνονται στην παρούσα οδηγία.

▼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 ανάλογοι 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,

▼M11

— αριθμό παρτίδας των φαρμάκων τουλάχιστον για προϊόντα που φέρουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που αναφέρονται στο άρθρο 54 στοιχείο ιε).

▼B

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.

▼M12

Άρθρο 85α

Σε περίπτωση χονδρικής πώλησης φαρμάκων σε τρίτες χώρες, δεν εφαρμόζονται το άρθρο 76 και το άρθρο 80 πρώτο εδάφιο στοιχείο γ). Επιπλέον, το άρθρο 80 πρώτο εδάφιο στοιχεία β) και γα) δεν εφαρμόζεται όταν το προϊόν λαμβάνεται απευθείας από τρίτη χώρα αλλά δεν έχει εισαχθεί. Εντούτοις, στην περίπτωση εκείνη, οι χονδρέμποροι εξασφαλίζουν ότι τα φάρμακα λαμβάνονται μόνον από πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα σύμφωνα με τις εφαρμοστέες νομικές και διοικητικές διατάξεις της σχετικής τρίτης χώρας. Όπου οι χονδρέμποροι προμηθεύουν φάρμακα σε πρόσωπα σε τρίτες χώρες, εξασφαλίζουν ότι αυτές οι προμήθειες διενεργούνται μόνον προς πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να παραλαμβάνουν φάρμακα για χονδρική πώληση – διανομή ή διάθεση στο κοινό σύμφωνα με τις εφαρμοστέες νομικές και διοικητικές διατάξεις της σχετικής τρίτης χώρας. Οι απαιτήσεις που περιλαμβάνονται στο άρθρο 82 εφαρμόζονται στην προμήθεια φαρμάκων σε πρόσωπα σε τρίτες χώρες εγκεκριμένα ή εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό.

([1]) ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 23.

▼**M11**

Άρθρο 85β

1. Τα πρόσωπα που πρακτορεύουν φάρμακα εξασφαλίζουν ότι τα φάρμακα που αποτελούν αντικείμενο πρακτόρευσης καλύπτονται από άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 ή από τις αρμόδιες αρχές ενός κράτους μέλους σύμφωνα με την παρούσα οδηγία.

Τα πρόσωπα που πρακτορεύουν φάρμακα διαθέτουν μόνιμη διεύθυνση και στοιχεία επικοινωνίας στην Ένωση, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται ακριβής αναγνώριση, εντοπισμός, επικοινωνία και επόπτευση των δραστηριοτήτων τους από τις αρμόδιες αρχές.

Οι απαιτήσεις που περιλαμβάνονται στο άρθρο 80 στοιχεία δ) έως θ) εφαρμόζονται τηρουμένων των αναλογιών στην πρακτόρευση φαρμάκων.

2. Οι ενδιαφερόμενοι μπορούν να πρακτορεύουν φάρμακα μόνο εάν έχουν καταχωρισθεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους της μόνιμης διεύθυνσής τους που εμφαίνεται στην παράγραφο 1. Τα πρόσωπα αυτά υποβάλλουν, τουλάχιστον, το όνομα, την εταιρική επωνυμία και τη μόνιμη διεύθυνσή τους προς καταχώριση. Κοινοποιούν χωρίς περιττή καθυστέρηση οιαδήποτε μεταβολή αυτών των στοιχείων στην αρμόδια αρχή.

Τα πρόσωπα που πρακτορεύουν φάρμακα και τα οποία είχαν αρχίσει τη δραστηριότητά τους πριν από τις 2 Ιανουαρίου 2013 καταχωρίζουν τα στοιχεία τους στην αρμόδια αρχή το αργότερο στις 2 Μαρτίου 2013.

Η αρμόδια αρχή εγγράφει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο σε μητρώο προσβάσιμο από το κοινό.

3. Οι κατευθυντήριες γραμμές που εμφαίνονται στο άρθρο 84 περιλαμβάνουν ειδικές διατάξεις για την πρακτόρευση.

4. Το παρόν άρθρο ισχύει υπό την επιφύλαξη του άρθρου 111. Οι επιθεωρήσεις του άρθρου 111 διενεργούνται υπό την ευθύνη του κράτους μέλους στο οποίο είναι καταχωρισμένο το πρόσωπο που πρακτορεύει φάρμακα.

Εάν ένα πρόσωπο που πρακτορεύει φάρμακα δεν συμμορφώνεται προς τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν άρθρο, η αρμόδια αρχή μπορεί να αποφασίσει τη διαγραφή του εν λόγω προσώπου από το μητρώο που αναφέρεται στην παράγραφο 2. Η αρμόδια αρχή κοινοποιεί τούτο στο εν λόγω πρόσωπο.

ΤΙΤΛΟΣ VIIΑ

ΠΩΛΗΣΗ ΕΞ ΑΠΟΣΤΑΣΕΩΣ ΣΤΟ ΚΟΙΝΟ

Άρθρο 85γ

1. Με την επιφύλαξη της εθνικής νομοθεσίας που απαγορεύει την πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό φαρμάκων που χορηγούνται με ιατρική συνταγή μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι τα φάρμακα διατίθενται προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, όπως ορίζεται στην οδηγία 98/34/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 22ας Ιουνίου 1998, για την καθιέρωση μιας διαδικασίας πληροφόρησης στον τομέα των τεχνικών προτύπων και προδιαγραφών και των κανόνων σχετικά με τις υπηρεσίες της κοινωνίας των πληροφοριών ([1]), υπό τους ακόλουθους όρους:

α) το φυσικό ή νομικό πρόσωπο που διαθέτει τα φάρμακα είναι εγκεκριμένος ή εξουσιοδοτημένος να προμηθεύει φάρμακα στο κοινό και εξ αποστάσεως, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία του κράτους μέλους στο οποίο το εν λόγω πρόσωπο είναι εγκατεστημένο,

([1]) ΕΕ L 204 της 21.7.1998, σ. 37.

▼**M11**

β) το πρόσωπο που εμφαίνεται στο στοιχείο α) έχει κοινοποιήσει στο κράτος μέλος στο οποίο το εν λόγω πρόσωπο είναι εγκατεστημένο τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

i) το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη μόνιμη διεύθυνση του τόπου δραστηριότητας από τον οποίο παρέχονται τα εν λόγω φάρμακα,

ii) την ημερομηνία έναρξης της δραστηριότητας προσφοράς φαρμάκων προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών,

iii) τη διεύθυνση της ιστοσελίδας που χρησιμοποιείται για τον σκοπό αυτό και όλες τις σχετικές αναγκαίες πληροφορίες για τον εντοπισμό της εν λόγω ιστοσελίδας,

iv) κατά περίπτωση, την κατάταξη σύμφωνα με τον τίτλο VI των φαρμάκων τα οποία διατίθενται προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών.

Όπου χρειάζεται, οι πληροφορίες αυτές επικαιροποιούνται,

γ) τα φάρμακα συμμορφώνονται προς την εθνική νομοθεσία του κράτους μέλους προορισμού σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 1,

δ) με την επιφύλαξη των απαιτήσεων για πληροφορίες που προβλέπονται στην οδηγία 2000/31/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 8ης Ιουνίου 2000, για ορισμένες νομικές πτυχές των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, ιδίως του ηλεκτρονικού εμπορίου, στην εσωτερική αγορά (οδηγία για το ηλεκτρονικό εμπόριο) ([1]), η ιστοσελίδα που προσφέρει τα φάρμακα περιέχει τουλάχιστον:

i) τα στοιχεία επικοινωνίας της αρμόδιας αρχής ή της αρχής που έχει καθορισθεί κατά το στοιχείο β),

ii) σύνδεσμο με την ιστοσελίδα του κράτους μέλους εγκατάστασης όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4,

iii) τον κοινό λογότυπο της παραγράφου 3 που εμφανίζεται σαφώς σε κάθε σελίδα του ιστοτόπου που σχετίζεται με τη διάθεση φαρμάκων για πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό. Ο κοινός λογότυπος περιέχει σύνδεσμο προς την καταχώριση του προσώπου στον κατάλογο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 στοιχείο γ).

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν όρους, που δικαιολογούνται για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας, για τη λιανική διάθεση στην επικράτειά τους φαρμάκων προς πώληση στο κοινό εξ αποστάσεως μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας.

3. Καθιερώνεται κοινός λογότυπος που θα είναι αναγνωρίσιμος σε όλη την Ένωση και θα επιτρέπει ταυτόχρονα τον εντοπισμό του κράτους μέλους όπου είναι εγκατεστημένο το πρόσωπο που προσφέρει τα φάρμακα προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό. Το λογότυπο αυτό εμφανίζεται σαφώς στις ιστοθέσεις που προσφέρουν φάρμακα για πώληση εξ αποστάσεως σύμφωνα με το στοιχείο δ) της παραγράφου 1.

Για να εναρμονισθεί η λειτουργία του κοινού λογοτύπου, η Επιτροπή εκδίδει εκτελεστικά μέτρα όσον αφορά:

α) τις τεχνικές και ηλεκτρονικές απαιτήσεις και απαιτήσεις κρυπτογράφησης για την επαλήθευση της γνησιότητας του κοινού λογοτύπου,

([1]) ΕΕ L 178 της 17.7.2000, σ. 1.

▼**M11**

β) τον σχεδιασμό του κοινού λογοτύπου.

Αυτά τα εκτελεστικά μέτρα, όπου χρειάζεται, τροποποιούνται προκειμένου να λαμβάνονται υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Τα μέτρα αυτά θεσπίζονται σύμφωνα με τη διαδικασία στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2.

4. Κάθε κράτος μέλος καταρτίζει ιστοσελίδα που παρέχει τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α) πληροφορίες σχετικά με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία για την προσφορά φαρμάκων προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το γεγονός ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κρατών μελών σε σχέση με την κατάταξη των φαρμάκων και τους όρους για να τα προμηθεύεται κανείς,

β) πληροφορίες για τον σκοπό του κοινού λογοτύπου,

γ) τον κατάλογο των προσώπων που προσφέρουν τα φάρμακα προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας σύμφωνα με την παράγραφο 1, καθώς και τις διευθύνσεις των ιστοσελίδων τους,

δ) ενημερωτικές πληροφορίες για τους κινδύνους που συνδέονται με φάρμακα που παρέχονται στο κοινό παρανόμως μέσω των υπηρεσιών του Διαδικτύου.

Αυτή η ιστοσελίδα περιέχει υπερσύνδεσμο προς την ιστοσελίδα που αναφέρεται στην παράγραφο 5.

5. Ο Οργανισμός καταρτίζει ιστοσελίδα που παρέχει τις πληροφορίες οι οποίες εμφαίνονται στα στοιχεία β) και δ) της παραγράφου 4, πληροφορίες σχετικά με τη νομοθεσία της Ένωσης που εφαρμόζεται επί των ψευδεπίγραφων φαρμάκων, καθώς και υπερσυνδέσμους προς τις ιστοσελίδες των κρατών μελών οι οποίες αναφέρονται στην παράγραφο 4. Η ιστοσελίδα του Οργανισμού αναφέρει ρητώς ότι οι ιστοσελίδες των κρατών μελών περιέχουν πληροφορίες σχετικά με τα πρόσωπα που είναι εγκεκριμένα ή εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας στο συγκεκριμένο κράτος μέλος.

6. Με την επιφύλαξη της οδηγίας 2000/31/ΕΚ και των απαιτήσεων που περιλαμβάνονται στον παρόντα τίτλο, τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να διασφαλίσουν ότι άλλα πρόσωπα, εκτός από εκείνα που εμφαίνονται στην παράγραφο 1, τα οποία προσφέρουν φάρμακα προς πώληση εξ αποστάσεως στο κοινό μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας και ασκούν τη δραστηριότητά τους στην επικράτειά τους, υπόκεινται σε αποτελεσματικές, αναλογικές και αποτρεπτικές κυρώσεις.

Άρθρο 85δ

Με την επιφύλαξη των αρμοδιοτήτων των κρατών μελών, η Επιτροπή, σε συνεργασία με τον Οργανισμό και τις αρχές των κρατών μελών, διενεργεί ή προωθεί ενημερωτικές εκστρατείες για το ευρύ κοινό με θέμα τους κινδύνους των ψευδεπίγραφων φαρμάκων. Οι εν λόγω εκστρατείες αυξάνουν την ευαισθητοποίηση των καταναλωτών για τους κινδύνους που σχετίζονται με τα φάρμακα που παρέχονται παρανόμως στο κοινό εξ αποστάσεως μέσω των υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών και για τη λειτουργία του κοινού λογοτύπου, των ιστοσελίδων των κρατών μελών και της ιστοσελίδας του Οργανισμού.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ VIII

ΔΙΑΦΗΜΙΣΗ

Άρθρο 86

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

▼B

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.

▼M4

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·

▼B

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.

▼B

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.

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·

▼B

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.

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.

▼B

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:

— 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.

▼**M10**

ΤΙΤΛΟΣ IX

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 101

1. Τα κράτη μέλη εφαρμόζουν σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης για την εκπλήρωση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης και τη συμμετοχή τους στις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης της Ένωσης.

Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης χρησιμοποιείται για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τους κινδύνους των φαρμάκων όσον αφορά την υγεία των ασθενών ή τη δημόσια υγεία. Οι πληροφορίες αυτές αναφέρονται ιδίως στις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο από χρήση του φαρμάκου εντός των όρων της άδειας κυκλοφορίας, καθώς και από χρήση εκτός των όρων της άδειας, και στις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με επαγγελματική έκθεση.

2. Τα κράτη μέλη, μέσω του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1, αξιολογούν όλες τις πληροφορίες επιστημονικά, εξετάζουν τις επιλογές για την ελαχιστοποίηση και την πρόληψη των κινδύνων και αναλαμβάνουν κανονιστική δράση με αντικείμενο την άδεια κυκλοφορίας, εφόσον απαιτείται. Προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησής τους και αναφέρουν τα αποτελέσματα στην Επιτροπή στις 21 Σεπτεμβρίου 2013 το αργότερο, και στη συνέχεια, κάθε δύο έτη.

3. Κάθε κράτος μέλος ορίζει αρμόδια αρχή για την εκπλήρωση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης.

4. Η Επιτροπή μπορεί να ζητήσει από τα κράτη μέλη να συμμετάσχουν, υπό το συντονισμό του Οργανισμού, σε διεθνή εναρμόνιση και τυποποίηση των τεχνικών μέτρων φαρμακοεπαγρύπνησης.

Άρθρο 102

Τα κράτη μέλη:

α) λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρυνθούν οι ασθενείς, οι γιατροί, οι φαρμακοποιοί και οι άλλοι επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρμόδια εθνική αρχή· για την υλοποίηση αυτών των στόχων, μπορούν, κατά περίπτωση, να συμμετέχουν ενώσεις καταναλωτών, οργανισμοί που εκπροσωπούν ασθενείς και επαγγελματικές ενώσεις στον τομέα της υγείας·

▼**M10**

β) διευκολύνουν την αναφορά από ασθενείς μέσω της παροχής εναλλακτικών τρόπων αναφοράς, επιπροσθέτως εκείνων του Διαδικτύου·

γ) λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε να συλλέγουν επακριβή και επαληθεύσιμα δεδομένα για την επιστημονική αξιολόγηση των αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών·

δ) μεριμνούν ώστε να παρέχονται στο κοινό εγκαίρως οι σημαντικές πληροφορίες επί θεμάτων φαρμακοεπαγρύπνησης σε ό,τι αφορά τη χρήση ενός φαρμάκου, με τη δημοσίευση στη διαδικτυακή πύλη και με άλλα μέσα ενημέρωσης του κοινού, ανάλογα με την περίπτωση·

ε) μεριμνούν, μέσω των μεθόδων συλλογής πληροφοριών και, όταν απαιτείται, μέσω της συμπληρωματικής παρακολούθησης των αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, ώστε να λαμβάνονται όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ταυτοποιείται ξεκάθαρα οποιοδήποτε βιολογικό φάρμακο συνταγογραφείται, χορηγείται, ή πωλείται στο έδαφός τους, το οποίο αποτελεί αντικείμενο αναφοράς εικαζόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας, λαμβάνοντας εν προκειμένω δεόντως υπόψη την ονομασία του φαρμάκου, σύμφωνα με το άρθρο 1 σημείο 20), και τον αριθμό παρτίδας·

στ) λαμβάνουν τα απαιτούμενα μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας που αθετεί τις υποχρεώσεις που ορίζονται στον παρόντα τίτλο υπόκειται σε αποτελεσματικές, ανάλογες και αποτρεπτικές κυρώσεις.

Για τους σκοπούς των στοιχείων α) και ε) της πρώτης παραγράφου, τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν ειδικές υποχρεώσεις στους ιατρούς, τους φαρμακοποιούς και τους άλλους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Άρθρο 103

Ένα κράτος μέλος μπορεί να μεταβιβάσει οποιοδήποτε από τα καθήκοντα που του έχουν ανατεθεί δυνάμει του παρόντος τίτλου σε άλλο κράτος μέλος, εφόσον αυτό συμφωνήσει εγγράφως. Κάθε κράτος μέλος μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα μόνο άλλο κράτος μέλος.

Το μεταβιβάζον κράτος μέλος πληροφορεί εγγράφως την Επιτροπή, τον Οργανισμό και όλα τα υπόλοιπα κράτη μέλη σχετικά με τη μεταβίβαση. Το μεταβιβάζον κράτος μέλος και ο Οργανισμός δημοσιοποιούν αυτές τις πληροφορίες.

Άρθρο 104

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εφαρμόζει προς εκπλήρωση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης ένα σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης ισοδύναμο με εκείνο του οικείου κράτους μέλους, βάσει του άρθρου 101 παράγραφος 1.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, μέσω του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1, αξιολογεί όλες τις πληροφορίες επιστημονικά, εξετάζει τις επιλογές για την ελαχιστοποίηση και την πρόληψη των κινδύνων και λαμβάνει μέτρα, εάν απαιτείται.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πραγματοποιεί τακτικό έλεγχο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησής του. Τοποθετεί σημείωμα σχετικά με τα κύρια πορίσματα του ελέγχου στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και, με βάση τα πορίσματα του ελέγχου, εξασφαλίζει την κατάρτιση και την εφαρμογή κατάλληλου διορθωτικού σχεδίου δράσης. Αφού εφαρμοστούν στο σύνολό τους οι διορθωτικές δράσεις, το σημείωμα μπορεί να αποσυρθεί.

▼M10

3. Ως μέρος του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου πρέπει:

α) να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση·

β) να τηρεί και να έχει διαθέσιμο όταν του ζητηθεί, το κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης·

γ) να εφαρμόζει σύστημα διαχείρισης του κινδύνου για κάθε φάρμακο·

δ) να παρακολουθεί το αποτέλεσμα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία περιλαμβάνονται στο σχέδιο διαχείρισης του κινδύνου ή τα οποία τίθενται ως όροι της άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τα άρθρα 21α, 22 ή 22α·

ε) να επικαιροποιεί το σύστημα διαχείρισης του κινδύνου και να παρακολουθεί τα στοιχεία της φαρμακοεπαγρύπνησης για να προσδιορίζει εάν υπάρχουν νέοι κίνδυνοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή κατά πόσον υπάρχουν αλλαγές του ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων.

Το ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στο στοιχείο α) του πρώτου εδαφίου διαμένει και δραστηριοποιείται στην Ένωση και είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία και τη διαχείριση του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει το ονοματεπώνυμο και τα στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου ατόμου στην αρμόδια αρχή και στον Οργανισμό.

▼M16

Κατά παρέκκλιση από το δεύτερο εδάφιο, όταν η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία, το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο α) μπορεί να κατοικεί και να ασκεί τις δραστηριότητές του σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας. Το παρόν εδάφιο δεν εφαρμόζεται όταν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας διαθέτει ήδη ειδικευμένο πρόσωπο που κατοικεί και ασκεί τις δραστηριότητές του στην Ένωση την 20ή Απριλίου 2022.

▼M10

4. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 3, οι αρμόδιες εθνικές αρχές μπορούν να ζητήσουν τον διορισμό σε εθνικό επίπεδο αρμοδίου επικοινωνίας για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης ο οποίος θα αναφέρεται στο ειδικευμένο άτομο υπεύθυνο για δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Άρθρο 104α

1. Με την επιφύλαξη των παραγράφων 2, 3 και 4 του παρόντος άρθρου, οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί πριν από τις 21 Ιουλίου 2012, δεν θα απαιτείται, κατά παρέκκλιση από το άρθρο 104 παράγραφος 3 στοιχείο γ), να εφαρμόζουν σύστημα διαχείρισης του κινδύνου για κάθε φάρμακο.

2. Η αρμόδια εθνική αρχή δύναται να επιβάλει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας την υποχρέωση να εφαρμόσει ένα σύστημα διαχείρισης του κινδύνου, όπως αναφέρεται στο άρθρο 104 παράγραφος 3 στοιχείο γ), αν υπάρχουν θέματα σχετικά με τους κινδύνους που επηρεάζουν τη σχέση κινδύνου-οφέλους ενός εγκεκριμένου φαρμάκου. Στο πλαίσιο αυτό, η αρμόδια εθνική αρχή απαιτεί επίσης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει λεπτομερή περιγραφή του συστήματος διαχείρισης του κινδύνου το οποίο προτίθεται να εφαρμόσει για το συγκεκριμένο φάρμακο.

▼M10

Η επιβολή της υποχρέωσης αυτής πρέπει να είναι αρκούντως αιτιολογημένη, κοινοποιείται γραπτώς και περιλαμβάνει το χρονοδιάγραμμα για την υποβολή της λεπτομερούς περιγραφής του συστήματος διαχείρισης του κινδύνου.

3. Η εθνική αρμόδια αρχή δίνει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να υποβάλει γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με την επιβολή της υποχρέωσης εντός προθεσμίας που θα καθορίσει, αν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας το ζητήσει εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γραπτής κοινοποίησης της υποχρέωσης.

4. Με βάση τις γραπτές παρατηρήσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια εθνική αρχή αποσύρει ή επιβεβαιώνει την υποχρέωση. Όταν η αρμόδια εθνική αρχή επιβεβαιώνει την υποχρέωση, η άδεια κυκλοφορίας τροποποιείται αναλόγως ώστε να περιλάβει τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν στα πλαίσια του συστήματος διαχείρισης του κινδύνου ως όρο της άδειας κυκλοφορίας όπως αναφέρεται στο άρθρο 21α στοιχείο α)

Άρθρο 105

Η διαχείριση της χρηματοδότησης η οποία προορίζεται για δραστηριότητες σχετικές με τη φαρμακοεπαγρύπνηση, η λειτουργία δικτύων επικοινωνίας και η εποπτεία της αγοράς θα τελούν υπό το διαρκή έλεγχο των αρμόδιων εθνικών αρχών, ώστε να εξασφαλίζεται η ανεξαρτησία τους κατά την εκτέλεση των ανωτέρω δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης.

Το πρώτο εδάφιο δεν αποκλείει τη χρέωση τελών στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας για την εκτέλεση αυτών των δραστηριοτήτων από τις αρμόδιες εθνικές αρχές υπό την προϋπόθεση ότι διασφαλίζεται απόλυτα η ανεξαρτησία τους κατά την εκτέλεση των ανωτέρω δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Διαφάνεια και επικοινωνία

Άρθρο 106

Κάθε κράτος μέλος δημιουργεί και διατηρεί εθνική δικτυακή πύλη για τα φάρμακα, η οποία διασυνδέεται με την ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα που καθιερώνεται σύμφωνα με το άρθρο 26 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Μέσω των εθνικών δικτυακών πυλών για τα φάρμακα, τα κράτη μέλη δημοσιοποιούν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

α) δημόσιες εκθέσεις αξιολόγησης, συνοδευόμενες από περίληψη·

β) περιλήψεις χαρακτηριστικών των προϊόντων και φύλλα οδηγιών·

γ) περιλήψεις των σχεδίων διαχείρισης του κινδύνου για φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με την παρούσα οδηγία·

δ) τον κατάλογο των φαρμάκων όπως αναφέρεται στο άρθρο 23 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004·

ε) ενημέρωση σχετικά με τους διάφορους τρόπους αναφοράς εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων σε αρμόδιες εθνικές αρχές από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και από ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρονικών τυποποιημένων εντύπων που αναφέρονται στο άρθρο 25 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

▼**M10**

Άρθρο 106α

1. Μόλις ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει την πρόθεση να προβεί σε δημόσια αναγγελία πληροφοριών για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης όσον αφορά τη χρήση ενός φαρμάκου, και σε κάθε περίπτωση ταυτοχρόνως ή πριν από την πραγματοποίηση της εν λόγω δημόσιας αναγγελίας, καλείται να ενημερώσει τις εθνικές αρμόδιες αρχές, τον Οργανισμό και την Επιτροπή.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει ότι οι πληροφορίες προς το κοινό παρουσιάζονται με αντικειμενικό τρόπο και δεν είναι παραπλανητικές.

2. Τα κράτη μέλη, ο Οργανισμός και η Επιτροπή αλληλοενημερώνονται το αργότερο είκοσι τέσσερις ώρες πριν από τη δημόσια αναγγελία πληροφοριών για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης, εκτός αν απαιτούνται επείγουσες δημόσιες αναγγελίες για την προστασία της δημόσιας υγείας.

3. Όσον αφορά τις δραστικές ουσίες οι οποίες περιέχονται σε φάρμακα εγκεκριμένα σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη, ο Οργανισμός είναι υπεύθυνος για το συντονισμό των αναγγελιών ασφάλειας μεταξύ των αρμόδιων εθνικών αρχών και παρέχει τα χρονοδιαγράμματα για τη δημοσιοποίηση των πληροφοριών.

Υπό το συντονισμό του Οργανισμού, τα κράτη μέλη καταβάλλουν κάθε εύλογη προσπάθεια για να συμφωνήσουν ένα κοινό μήνυμα για την ασφάλεια του εν λόγω φαρμάκου και τα χρονοδιαγράμματα της διανομής τους. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κνδύνου, κατόπν αιτήματος του Οργανισμού, παρέχει συμβουλές σχετικά με τις εν λόγω αναγγελίες ασφάλειας.

4. Όταν ο Οργανισμός ή οι αρμόδιες εθνικές αρχές δημοσιοποιούν τις πληροφορίες που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3, εξαλείφονται οποιεσδήποτε εμπιστευτικές πληροφορίες προσωπικής ή εμπορικής φύσης, εκτός αν η δημοσιοποίησή τους είναι αναγκαία για την προστασία της δημόσιας υγείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Καταχώριση, αναφορά και αξιολόγηση των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης

Τμήμα 1

Καταχώριση και αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Άρθρο 107

1. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας καταχωρίζουν κάθε εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται στην Ένωση ή σε τρίτες χώρες και η οποία υποπίπτει στην αντίληψή τους, είτε αναφέρεται αυθόρμητα από ασθενείς ή από επαγγελματίες του τομέα της υγείας είτε εντοπίζεται στο πλαίσιο μετεγκριτικής μελέτης.

Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας εξασφαλίζουν ότι οι εν λόγω αναφορές είναι προσβάσιμες σε ένα και μοναδικό σημείο εντός της Ένωσης.

Κατά παρέκκλιση από το πρώτο εδάφιο, οι εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών καταχωρίζονται και αναφέρονται σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/ΕΚ.

▼**M10**

2. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας δεν επιτρέπεται να αρνούνται να λάβουν υπόψη αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που παραλαμβάνονται ηλεκτρονικά ή με κάθε άλλο κατάλληλο μέσο από ασθενείς και επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

3. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων και στο δίκτυο επεξεργασίας δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 24 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (στο εξής «βάση δεδομένων Eudravigilance») πληροφορίες σχετικά με όλες τις σοβαρές εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στην Ένωση και σε τρίτες χώρες, εντός 15 ημερών από την ημέρα κατά την οποία ο οικείος κάτοχος αδείας λαμβάνει γνώση του συμβάντος.

Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων Eudravigilance πληροφορίες σχετικά με όλες τις μη σοβαρές εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στην Ένωση, εντός 90 ημερών από την ημέρα κατά την οποία ο οικείος κάτοχος αδείας λαμβάνει γνώση του συμβάντος.

Όσον αφορά τα φάρμακα που περιέχουν τις δραστικές ουσίες οι οποίες αναφέρονται στον κατάλογο της βιβλιογραφίας που παρακολουθείται από τον Οργανισμό σύμφωνα με το άρθρο 27 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας δεν καλούνται να αναφέρουν στη βάση δεδομένων Eudravigilance τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφονται στην παρατιθέμενη ιατρική βιβλιογραφία, αλλά παρακολουθούν κάθε άλλη ιατρική βιβλιογραφία και αναφέρουν οποιεσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας θεσπίζουν διαδικασίες με σκοπό τη συλλογή επακριβών και επαληθεύσιμων στοιχείων για την επιστημονική αξιολόγηση των αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Συλλέγουν επίσης συμπληρωματικές πληροφορίες παρακολούθησης σχετικά με αυτές τις αναφορές και υποβάλλουν τις επικαιροποιημένες εκδοχές στη βάση δεδομένων Eudravigilance.

5. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας συνεργάζονται με τον Οργανισμό και τα κράτη μέλη για να εντοπιστούν οι διπλές καταχωρίσεις σχετικά με αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Άρθρο 107α

1. Κάθε κράτος μέλος καταχωρίζει όλες τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται στην επικράτειά του και οι οποίες του αναφέρονται από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και από ασθενείς. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για την ενεργό συμμετοχή των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, στη συμπληρωματική παρακολούθηση οποιωνδήποτε αναφορών λαμβάνουν προκειμένου να τηρούνται οι διατάξεις του άρθρου 102 στοιχεία γ) και ε).

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι αναφορές των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών να είναι δυνατόν να υποβάλλονται μέσω των εθνικών δικτυακών πυλών φαρμάκων ή με άλλους τρόπους.

2. Για τις αναφορές που υποβάλλονται από κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, τα κράτη μέλη στην επικράτεια των οποίων εκδηλώθηκε η εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια έχουν τη δυνατότητα να εμπλέξουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στη συμπληρωματική παρακολούθηση των αναφορών.

3. Τα κράτη μέλη συνεργάζονται με τον Οργανισμό και τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας για να εντοπιστούν οι διπλές καταχωρίσεις των αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

4. Τα κράτη μέλη, εντός 15 ημερών από την παραλαβή των αναφορών σοβαρών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται στην παράγραφο 1, υποβάλλουν τις εν λόγω αναφορές ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων Eudravigilance.

▼**M10**

Τα κράτη μέλη, εντός 90 ημερών από την παραλαβή των αναφορών που περιγράφονται στην παράγραφο 1, υποβάλλουν ηλεκτρονικά στη βάση δεδομένων Eudravigilance τις αναφορές μη σοβαρών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας έχουν πρόσβαση στις εν λόγω αναφορές μέσω της βάσης δεδομένων Eudravigilance.

5. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που τους γνωστοποιούνται και που οφείλονται σε λάθος συνδεόμενο με χρήση φαρμάκου, καθίστανται διαθέσιμες στη βάση δεδομένων Eudravigilance και σε κάθε αρχή, φορέα, οργανισμό και/ή όργανο με αρμοδιότητα για την ασφάλεια των ασθενών εντός του συγκεκριμένου κράτους μέλους. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν επίσης ότι οι αρμόδιες για τα φάρμακα αρχές των κρατών μελών ενημερώνονται για οποιεσδήποτε εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν γνωστοποιηθεί σε οποιαδήποτε άλλη αρμόδια αρχή εντός του συγκεκριμένου κράτους μέλους. Οι εν λόγω αναφορές θα επισημαίνονται δεόντως στα τυποποιημένα έντυπα που αναφέρονται στο άρθρο 25 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

6. Εκτός κι αν δικαιολογείται για λόγους που απορρέουν από τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, τα κράτη μέλη δεν θα επιβάλλουν μεμονωμένα στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας οποιεσδήποτε επιπρόσθετες υποχρεώσεις για την αναφορά εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τμήμα 2

Περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια

Άρθρο 107β

1. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υποβάλλουν στον Οργανισμό περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια οι οποίες να περιέχουν τα εξής:

α) περιλήψεις δεδομένων σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων όλων των μελετών με εκτίμηση του ενδεχόμενου αντίκτυπού τους στην άδεια κυκλοφορίας·

β) επιστημονική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου·

γ) όλα τα δεδομένα που αφορούν τον όγκο των πωλήσεων του φαρμάκου και οποιαδήποτε δεδομένα έχει στη διάθεσή του ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τον όγκο της συνταγογράφησης, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του πληθυσμού που εκτέθηκε στο φάρμακο.

Η αξιολόγηση που αναφέρεται στο στοιχείο β) βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων από κλινικές δοκιμές σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις και πληθυσμούς.

Οι περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται ηλεκτρονικά.

2. Ο Οργανισμός καθιστά διαθέσιμες τις εκθέσεις της παραγράφου 1 στις αρμόδιες εθνικές αρχές, στα μέλη της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης και στην ομάδα συντονισμού μέσω του αποθετηρίου που αναφέρεται στο άρθρο 25α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

▼**M10**

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας για τα φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 10, παράγραφος 1 ή στο άρθρο 10α και οι δικαιούχοι καταχωρίσεων για φάρμακα που αναφέρονται στα άρθρα 14 ή 16α υποβάλλουν περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) όταν αυτή η υποχρέωση έχει οριστεί ως όρος στην άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 21α ή 22· ή

β) όταν το ζητεί αρμόδια αρχή λόγω ύπαρξης θεμάτων σχετικά με τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, ή επειδή δεν υπάρχουν περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια σχετικά με δραστική ουσία μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Οι εκθέσεις αξιολόγησης των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που ζητήθηκαν κοινοποιούνται στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η οποία εξετάζει κατά πόσον απαιτείται ενιαία έκθεση αξιολόγησης για όλες τις άδειες κυκλοφορίας φαρμάκων που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία και ενημερώνει σχετικά την ομάδα συντονισμού ή την Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, προκειμένου να εφαρμοστούν οι διαδικασίες των άρθρων 107γ παράγραφος 4 και 107ε.

Άρθρο 107γ

1. Η συχνότητα υποβολής περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας.

Οι ημερομηνίες υποβολής σύμφωνα με τη συγκεκριμένη συχνότητα υπολογίζονται από την ημερομηνία της αδείας κυκλοφορίας.

2. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας που είχαν χορηγηθεί πριν από τις 21 Ιουλίου 2012 και για τις οποίες η συχνότητα και οι ημερομηνίες υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια δεν ορίζονται ως όρος για την άδεια κυκλοφορίας υποβάλλουν τις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο της παρούσας παραγράφου έως ότου άλλη συχνότητα ή άλλες ημερομηνίες υποβολής των εκθέσεων καθοριστούν στην άδεια κυκλοφορίας ή σύμφωνα με τις παραγράφους 4, 5 ή 6.

Οι περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές αμέσως μόλις ζητηθούν ή σύμφωνα με τα εξής:

α) όταν το φάρμακο δεν έχει ακόμη τεθεί σε κυκλοφορία στην αγορά, τουλάχιστον κάθε έξι μήνες μετά την άδεια κυκλοφορίας και έως τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά·

β) όταν το φάρμακο έχει τεθεί σε κυκλοφορία στην αγορά, τουλάχιστον κάθε έξι μήνες κατά τα δύο πρώτα έτη μετά την αρχική θέση σε κυκλοφορία στην αγορά, μία φορά ετησίως για τα επόμενα δύο έτη και, στη συνέχεια, ανά τριετία.

3. Οι διατάξεις της παραγράφου 2 ισχύουν επίσης για τα φάρμακα των οποίων η κυκλοφορία έχει εγκριθεί μόνο σε ένα κράτος μέλος και για τα οποία δεν ισχύει η παράγραφος 4.

4. Όταν τα προϊόντα που υπάγονται σε διαφορετικές άδειες κυκλοφορίας περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών, η συχνότητα και οι ημερομηνίες υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που απορρέουν από την εφαρμογή των παραγράφων 1 και 2 δύνανται να τροποποιηθούν και να εναρμονιστούν ώστε να επιτραπεί ενιαία αξιολόγηση στο πλαίσιο της διαδικασίας καταμερισμού εργασιών για την περιοδική επικαιροποιημένη έκθεση για την ασφάλεια και να τεθεί ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης από την οποία θα υπολογίζονται οι ημερομηνίες υποβολής.

▼**M10**

Η εν λόγω εναρμονισμένη συχνότητα για την υποβολή των εκθέσεων και η ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης μπορεί να καθορίζονται, ύστερα από διαβουλεύσεις με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, ενός από τους ακόλουθους φορείς:

α) την Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, όταν τουλάχιστον μία από τις άδειες κυκλοφορίας για τα φάρμακα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, κεφάλαιο 1, τίτλος ΙΙ·

β) την ομάδα συντονισμού, σε άλλες περιπτώσεις από εκείνες που αναφέρονται στο στοιχείο α).

Η βάσει του πρώτου και του δευτέρου εδαφίου εναρμονισμένη συχνότητα για την υποβολή των εκθέσεων δημοσιοποιείται από τον Οργανισμό. Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλουν τη σχετική αίτηση για τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας.

5. Για τους σκοπούς της παραγράφου 4, η ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης για φάρμακα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών είναι μία από τις εξής:

α) η ημερομηνία της πρώτης αδείας κυκλοφορίας φαρμάκου στην Ένωση, το οποίο περιέχει την εν λόγω δραστική ουσία ή τον εν λόγω συνδυασμό δραστικών ουσιών·

β) αν η ημερομηνία που αναφέρεται στο στοιχείο α) δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί, η προγενέστερη από τις γνωστές ημερομηνίες των αδειών κυκλοφορίας για φάρμακα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία ή τον εν λόγω συνδυασμό δραστικών ουσιών.

6. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας επιτρέπεται να υποβάλλουν αιτήματα στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης ή στην ομάδα συντονισμού, κατά περίπτωση, για να καθοριστούν οι ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης ή για να αλλαχθεί η συχνότητα υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια για έναν από τους ακόλουθους λόγους:

α) για λόγους δημόσιας υγείας·

β) για την αποφυγή επανάληψης της αξιολόγησης·

γ) για την επίτευξη διεθνούς εναρμόνισης.

Τα εν λόγω αιτήματα υποβάλλονται γραπτώς και αιτιολογούνται δεόντως. Η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης ή η ομάδα συντονισμού, κατόπιν διαβουλεύσεων με την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εγκρίνει ή απορρίπτει τα εν λόγω αιτήματα. Οποιαδήποτε αλλαγή των ημερομηνιών ή της συχνότητας υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια δημοσιοποιείται από τον Οργανισμό. Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλουν την ανάλογη αίτηση για τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας.

7. Ο οργανισμός δημοσιοποιεί κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης και τη συχνότητα υποβολής των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα.

Τυχόν αλλαγές στις ημερομηνίες υποβολής και στη συχνότητα των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που καθορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας ως αποτέλεσμα της εφαρμογής των παραγράφων 4, 5 και 6 αρχίζουν να ισχύουν έξι μήνες μετά την ημερομηνία της εν λόγω δημοσιοποίησης.

▼**M10**

Άρθρο 107δ

Οι αρμόδιες εθνικές αρχές αξιολογούν τις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια με σκοπό να διαπιστωθεί κατά πόσον υπάρχουν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή αν υπάρχουν αλλαγές ως προς τη σχέση κινδύνου-οφέλους των φαρμάκων.

Άρθρο 107ε

1. Μία ενιαία αξιολόγηση των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια πραγματοποιείται για τα φάρμακα που εγκρίνονται σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη και, στις περιπτώσεις των παραγράφων 4 έως 6 του άρθρου 107γ, για όλα τα φάρμακα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή τον ίδιο συνδυασμό δραστικών ουσιών και για τα οποία έχουν καθοριστεί ημερομηνία αναφοράς της Ένωσης και συχνότητα υποβολής περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια.

Η ενιαία αξιολόγηση πραγματοποιείται από έναν από τους ακόλουθους φορείς:

α) ένα κράτος μέλος που έχει οριστεί από την ομάδα συντονισμού όταν καμία από τις οικείες άδειες κυκλοφορίας δεν έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, κεφάλαιο 1 του Τίτλου ΙΙ· ή

β) έναν εισηγητή που έχει οριστεί από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου όταν τουλάχιστον μία από τις οικείες άδειες κυκλοφορίας έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, κεφάλαιο 1 του Τίτλου ΙΙ.

Κατά την επιλογή του κράτους μέλους σύμφωνα με το στοιχείο α) του δεύτερου εδαφίου, η ομάδα συντονισμού λαμβάνει υπόψη κατά πόσον κάποιο κράτος μέλος ενεργεί ως κράτος μέλος αναφοράς, σύμφωνα με το άρθρο 28 παράγραφος 1.

2. Το κράτος μέλος ή ο εισηγητής, κατά περίπτωση, καταρτίζει έκθεση αξιολόγησης εντός 60 ημερών από την παραλαβή της περιοδικής επικαιροποιημένης έκθεσης για την ασφάλεια και την αποστέλλει στον Οργανισμό και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Ο Οργανισμός αποστέλλει την έκθεση στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δύναται να υποβάλουν παρατηρήσεις στον Οργανισμό και στον εισηγητή ή στο κράτος μέλος.

3. Εν συνεχεία της παραλαβής των αναφερόμενων στην παράγραφο 2 παρατηρήσεων, ο εισηγητής ή το κράτος μέλος επικαιροποιούν εντός 15 ημερών την έκθεση αξιολόγησης έχοντας λάβει υπόψη οποιεσδήποτε παρατηρήσεις υποβλήθηκαν και τη διαβιβάζουν στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εγκρίνει την έκθεση αξιολόγησης στην επόμενη συνεδρίασή της, με ή χωρίς περαιτέρω τροποποιήσεις, και εκδίδει σύσταση. Οι συστάσεις αναφέρουν τις αποκλίνουσες απόψεις καθώς και τις αιτιολογήσεις τους. Ο Οργανισμός ενσωματώνει την εγκεκριμένη έκθεση αξιολόγησης και τη σύσταση στο αποθετήριο που ιδρύεται σύμφωνα με το άρθρο 25α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και διαβιβάζει αμφότερα στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Άρθρο 107στ

Μετά την αξιολόγηση των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια, οι αρμόδιες εθνικές αρχές εξετάζουν κατά πόσον είναι αναγκαία η οποιαδήποτε ενέργεια σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας του οικείου φαρμάκου.

▼M10

Οι εν λόγω αρχές διατηρούν, τροποποιούν, αναστέλλουν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας, κατά περίπτωση.

Άρθρο 107ζ

1. Σε περίπτωση μιας και μόνης αξιολόγησης των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που εισηγείται οποιαδήποτε δράση για περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 107ε παράγραφος 1, η οποία δεν περιλαμβάνει καμία άδεια κυκλοφορίας που να έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία του κεφαλαίου 1, τίτλος ΙΙ του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η ομάδα συντονισμού, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει την έκθεση και καταλήγει σε θέση σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση των οικείων αδειών κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή της συμφωνηθείσης γνώμης.

2. Αν τα αντιπροσωπευόμενα στους κόλπους της ομάδας συντονισμού κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία με συναίνεση σχετικά με τη δράση που πρέπει να αναληφθεί, ο πρόεδρος καταγράφει τη συμφωνία και τη διαβιβάζει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στα κράτη μέλη. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να διατηρήσουν, τροποποιήσουν, αναστείλουν ή ανακαλέσουν τις οικείες άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή που καθορίστηκε με τη συμφωνία.

Σε περίπτωση τροποποίησης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρμόδιες εθνικές αρχές κατάλληλη αίτηση τροποποίησης, η οποία περιλαμβάνει επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και φύλλο οδηγιών, εντός του καθορισθέντος χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή.

Αν δεν μπορεί να εξευρεθεί συμφωνία με συναίνεση, η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών που αντιπροσωπεύονται στους κόλπους της ομάδας συντονισμού διαβιβάζεται στην Επιτροπή, η οποία εφαρμόζει τη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 33 και 34.

Σε περίπτωση που η συμφωνία στην οποία κατέληξαν τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στην ομάδα συντονισμού ή η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η ομάδα συντονισμού επισυνάπτει στη συμφωνία ή στη θέση της πλειοψηφίας λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

3. Σε περίπτωση μιας και μόνης αξιολόγησης των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια που εισηγείται οποιαδήποτε δράση για περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 107ε παράγραφος 1, η οποία περιλαμβάνει τουλάχιστον μία άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία που προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, κεφάλαιο 1 του Τίτλου ΙΙ, η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει την έκθεση και εκδίδει γνώμη σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση των οικείων αδειών κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή της γνώμης.

Σε περίπτωση που η γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης επισυνάπτει στη γνώμη της λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

▼**M10**

4. Με βάση τη γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης που αναφέρεται στην παράγραφο 3, η Επιτροπή:

α) εγκρίνει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται από τα κράτη μέλη και τις οποίες αφορά η διαδικασία αυτού του τμήματος· και

β) όταν η γνώμη υποστηρίζει ότι είναι αναγκαία η λήψη κανονιστικής δράσης όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας, εγκρίνει απόφαση για την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία που προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και τις οποίες αφορά η διαδικασία αυτού του τμήματος.

Τα άρθρα 33 και 34 της παρούσας οδηγίας εφαρμόζονται στην έκδοση της απόφασης που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο α) της παρούσας παραγράφου και στην εφαρμογή της από τα κράτη μέλη.

Το άρθρο 10 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εφαρμόζεται στην απόφαση για την οποία γίνεται λόγος στο πρώτο εδάφιο στοιχείο β) της παρούσας παραγράφου. Όταν η Επιτροπή εγκρίνει τέτοια απόφαση, μπορεί επίσης να εγκρίνει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σύμφωνα με το άρθρο 127α της παρούσας οδηγίας.

Τμήμα 3

Ανίχνευση σήματος

Άρθρο 107η

1. Όσον αφορά φάρμακα που έχουν εγκριθεί σύμφωνα με την παρούσα οδηγία, οι αρμόδιες εθνικές αρχές σε συνεργασία με τον Οργανισμό λαμβάνουν τα ακόλουθα μέτρα:

α) παρακολουθούν το αποτέλεσμα των μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου που περιλαμβάνονται στα σχέδια διαχείρισης του κινδύνου και των όρων που αναφέρονται στα άρθρα 21α, 22 ή 22α·

β) αξιολογούν τις επικαιροποιήσεις του συστήματος διαχείρισης του κινδύνου·

γ) παρακολουθούν τα στοιχεία της βάσης δεδομένων Eudravigilance, για να καθορίσουν κατά πόσον υπάρχουν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι και αν οι κίνδυνοι αυτοί έχουν αντίκτυπο στο ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους.

2. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου πραγματοποιεί την αρχική ανάλυση και την ιεράρχηση των πληροφοριών για νέους ή μεταβαλλόμενους κινδύνους ή για αλλαγές στη σχέση κινδύνου-οφέλους. Όταν κρίνει ότι μπορεί να είναι αναγκαία η λήψη μέτρων παρακολούθησης, η αξιολόγηση των πληροφοριών αυτών και η συμφωνία επί τυχόν μεταγενέστερων μέτρων όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας πραγματοποιείται σε χρονική κλίμακα ανάλογη της έκτασης και της σοβαρότητας του ζητήματος.

3. Ο Οργανισμός και οι αρμόδιες εθνικές αρχές και ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας αλληλοενημερώνονται σε περίπτωση που ανιχνευθούν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή αλλαγές στη σχέση κινδύνου-οφέλους.

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας ενημερώνουν τον Οργανισμό και τις αρμόδιες εθνικές αρχές σε περίπτωση που ανιχνευθούν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι ή αλλαγές στη σχέση κινδύνου-οφέλους.

▼**M10**

Τμήμα 4

Επείγουσα διαδικασία της Ένωσης

Άρθρο 107θ

▼**M12**

1. Ένα κράτος μέλος ή η Επιτροπή, αναλόγως, βάσει προβλημάτων που ανακύπτουν από την εκτίμηση δεδομένων από δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, κινεί τη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν τμήμα, ενημερώνοντας τα άλλα κράτη μέλη, τον Οργανισμό και την Επιτροπή, όταν:

α) εξετάζει το ενδεχόμενο αναστολής ή ανάκλησης άδειας κυκλοφορίας·

β) εξετάζει το ενδεχόμενο απαγόρευσης της προμήθειας ενός φαρμάκου·

γ) εξετάζει το ενδεχόμενο άρνησης της ανανέωσης μιας άδειας κυκλοφορίας ή

δ) ενημερώνεται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ότι, λόγω ύπαρξης θεμάτων σχετικά με την ασφάλεια, ο κάτοχος διέκοψε τη διάθεση ενός φαρμάκου στην αγορά ή έλαβε μέτρα για να ανακληθεί η άδεια κυκλοφορίας ή προτίθεται να προβεί σε παρόμοια ενέργεια ή δεν υπέβαλε αίτηση για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας.

1α. Ένα κράτος μέλος ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, βάσει θεμάτων που ανακύπτουν από την εκτίμηση δεδομένων από δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, ενημερώνει τα άλλα κράτη μέλη, τον Οργανισμό και την Επιτροπή, όταν θεωρεί ότι νέα αντένδειξη, μείωση της συνιστώμενης δόσης ή περιορισμός των ενδείξεων ενός φαρμάκου είναι απαραίτητα. Η ενημέρωση εκθέτει σε γενικές γραμμές τα μέτρα που πρόκειται να ληφθούν και τους σχετικούς λόγους.

Ένα κράτος μέλος ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, όταν κρίνεται απαραίτητο να αναληφθεί επειγόντως δράση, κινεί τη διαδικασία που προβλέπεται στο τμήμα αυτό, σε οιαδήποτε από τις περιπτώσεις που αναφέρονται στην παρούσα παράγραφο.

Όταν δεν κινείται η διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν τμήμα, για φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στο κεφάλαιο 4 του τίτλου ΙΙΙ, το θέμα τίθεται υπόψη της ομάδας συντονισμού.

Στις περιπτώσεις που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την Ένωση εφαρμόζεται το άρθρο 31.

1β. Όταν κινείται η διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν τμήμα, ο Οργανισμός εξακριβώνει κατά πόσον το θέμα ασφάλειας αφορά φάρμακα άλλα από εκείνο που καλύπτει η πληροφορία ή εάν πρόκειται για κοινό χαρακτηριστικό όλων των προϊόντων που ανήκουν στο ίδιο φάσμα φαρμάκων ή στην ίδια θεραπευτική κατηγορία.

Σε περίπτωση που το σχετικό φάρμακο διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη, ο Οργανισμός ενημερώνει χωρίς χρονοτριβή τον φορέα που κίνησε τη διαδικασία σχετικά με το αποτέλεσμα της εξακρίβωσης, και εφαρμόζονται οι οριζόμενες στα άρθρα 107ι και 107ια διαδικασίες. Σε αντίθετη περίπτωση, το θέμα ασφάλειας αντιμετωπίζεται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος. Ο Οργανισμός ή το κράτος μέλος, αναλόγως, δημοσιοποιεί την πληροφορία ότι έχει κινηθεί η διαδικασία με αποδέκτες τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας.

▼**M10**

2. Με την επιφύλαξη των διατάξεων ►**M12** των παραγράφων 1 και 1α του παρόντος άρθρου ◄, και των άρθρων 107ι και 107ια, ένα κράτος μέλος δύναται, σε περιπτώσεις όπου απαιτείται επείγουσα δράση για την προστασία της δημόσιας υγείας, να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας και να απαγορεύσει τη χρήση του φαρμάκου στην επικράτειά του μέχρι να ληφθεί τελική απόφαση. Ενημερώνει δε την Επιτροπή, τον Οργανισμό και τα άλλα κράτη μέλη το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

3. Σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας που προβλέπεται στα άρθρα 107ι και 107ια, η Επιτροπή δύναται να ζητήσει από τα κράτη μέλη στα οποία το φάρμακο διαθέτει άδεια κυκλοφορίας να λάβουν αμέσως προσωρινά μέτρα.

Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας, όπως καθορίζεται ►**M12** σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 1α ◄, αφορά φάρμακα τα οποία εγκρίνονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Επιτροπή δύναται, σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας που κινείται δυνάμει του παρόντος τμήματος, να λαμβάνει αμέσως προσωρινά μέτρα σχετικά με τις εν λόγω άδειες κυκλοφορίας.

4. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στο παρόν άρθρο μπορεί να αφορούν μεμονωμένα φάρμακα ή φάσμα φαρμάκων ή μια θεραπευτική κατηγορία.

Αν ο Οργανισμός διαπιστώνει ότι το θέμα ασφαλείας αφορά περισσότερα φάρμακα από εκείνα που καλύπτονται από τις πληροφορίες ή ότι είναι κοινό για όλα τα φάρμακα που ανήκουν στο ίδιο φάσμα ή στην ίδια θεραπευτική κατηγορία, επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας ανάλογα.

Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας που κινείται δυνάμει του παρόντος άρθρου αφορά ένα φάσμα φαρμάκων ή μια θεραπευτική κατηγορία, τα φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 που ανήκουν στο εν λόγω φάσμα ή στην εν λόγω κατηγορία περιλαμβάνονται και αυτά στη διαδικασία.

5. Παράλληλα με τις πληροφορίες που αναφέρονται ►**M12** στις παραγράφους 1 και 1α ◄, το κράτος μέλος καθιστά διαθέσιμα στον Οργανισμό όλα τα σχετικά επιστημονικά στοιχεία που έχει στη διάθεσή του και τυχόν αξιολόγηση από το κράτος μέλος.

Άρθρο 107ι

1. Αφού παραλάβει τις πληροφορίες που αναφέρονται ►**M12** στο άρθρο 107θ παράγραφοι 1 και 1α ◄, ο Οργανισμός αναγγέλλει δημοσίως την έναρξη της διαδικασίας μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης φαρμάκων. Τα κράτη μέλη δύνανται παράλληλα να ανακοινώσουν δημοσίως την έναρξη στις εθνικές δικτυακές πύλες για τα φάρμακα.

Η αναγγελία καθορίζει το θέμα που υπεβλήθη στον Οργανισμό σύμφωνα με το άρθρο 107θ, τα φάρμακα και, κατά περίπτωση, τις οικείες δραστικές ουσίες. Περιέχει στοιχεία σχετικά με το δικαίωμα των κατόχων αδειών κυκλοφορίας, των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και του κοινού να υποβάλουν στον Οργανισμό πληροφορίες για τη διαδικασία και αναφέρει τον τρόπο υποβολής αυτών των πληροφοριών.

2. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου αξιολογεί το προς εξέταση από τον Οργανισμό θέμα σύμφωνα με το άρθρο 107θ. Ο εισηγητής συνεργάζεται στενά με τον εισηγητή που ορίζουν η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης και το κράτος μέλος αναφοράς για τα προς εξέταση φάρμακα.

▼**M10**

Για τους σκοπούς της εν λόγω αξιολόγησης, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας δύνανται να υποβάλουν παρατηρήσεις γραπτώς.

Εάν το επιτρέπει ο επείγων χαρακτήρας του ζητήματος, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης κινδύνου δύναται να διεξάγει δημόσιες ακροάσεις εφόσον το κρίνει σκόπιμο και δικαιολογείται δεόντως, ιδίως όσον αφορά την έκταση και τη σοβαρότητα του θέματος ασφαλείας. Οι ακροάσεις διεξάγονται σύμφωνα με λεπτομερείς όρους που καθορίζει ο Οργανισμός και αναγγέλλονται μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα. Η αναγγελία προσδιορίζει τους λεπτομερείς όρους συμμετοχής.

Κατά τη δημόσια ακρόαση, δέουσα προσοχή αποδίδεται στη θεραπευτική δράση του φαρμάκου.

Ο Οργανισμός, κατόπιν διαβουλεύσεων με τα ενδιαφερόμενα μέρη, καταρτίζει κανόνες που διέπουν τη διαδικασία διοργάνωσης και διεξαγωγής δημόσιων ακροάσεων, σύμφωνα με το άρθρο 78 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Όταν ένας κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ή άλλο πρόσωπο που επιθυμεί να υποβάλει πληροφορίες έχει εμπιστευτικά δεδομένα σχετικά με το θέμα της διαδικασίας, δύναται να ζητήσει άδεια να υποβάλει τα εν λόγω δεδομένα στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου σε μια μη δημόσια ακρόαση.

3. Εντός 60 ημερών από την υποβολή των πληροφοριών, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συντάσσει σύσταση, στην οποία δηλώνονται οι λόγοι στους οποίους αυτή βασίζεται, λαμβάνοντας δεόντως υπόψη τη θεραπευτική δράση του φαρμάκου. Στο περιεχόμενο της σύστασης αναφέρονται οι αποκλίνουσες απόψεις και οι αιτιολογήσεις επί των οποίων βασίζονται. Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης και κατόπιν πρότασης του προέδρου της, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου δύναται να συμφωνήσει επί βραχύτερης προθεσμίας. Η σύσταση περιλαμβάνει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπεράσματα ή συνδυασμό αυτών:

α) δεν απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση ή δράση στο επίπεδο της Ένωσης·

β) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διενεργεί περαιτέρω αξιολόγηση των δεδομένων παράλληλα με την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης·

γ) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αναλαμβάνει το ρόλο του χορηγού μετεγκριτικής μελέτης ασφαλείας παράλληλα με την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της μελέτης·

δ) τα κράτη μέλη ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εφαρμόζει μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου·

ε) η άδεια κυκλοφορίας αναστέλλεται, ανακαλείται ή δεν ανανεώνεται·

στ) η άδεια κυκλοφορίας τροποποιείται.

Για τους σκοπούς του πρώτου εδαφίου στοιχείο δ), η σύσταση καθορίζει τα συνιστώμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και τους τυχόν όρους ή περιορισμούς στους οποίους πρέπει να υπόκειται η άδεια κυκλοφορίας.

Όταν, στις περιπτώσεις που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο στ), συνιστώνται η αλλαγή ή η προσθήκη πληροφοριών στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στη συσκευασία ή στο φύλλο οδηγιών, η σύσταση προτείνει τη διατύπωση των εν λόγω αλλαγμένων ή προστιθέμενων πληροφοριών και το που η διατύπωση αυτή πρέπει να τοποθετείται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στη συσκευασία ή στο φύλλο οδηγιών.

▼**M10**

Άρθρο 107ια

1. Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας, όπως καθορίζεται σύμφωνα με το άρθρο 107θ παράγραφος 4, δεν περιλαμβάνει καμία άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004,τίτλος ΙΙ, κεφάλαιο 1, η ομάδα συντονισμού, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της σύστασης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει τη σύσταση και καταλήγει σε θέση σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή, την ανάκληση ή την άρνηση ανανέωσης της οικείας άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή της συμφωνηθείσης θέσης. Σε περίπτωση που απαιτείται επειγόντως η έγκριση της θέσης και κατόπιν πρότασης του προέδρου της, η ομάδα συντονισμού δύναται να συμφωνήσει επί βραχύτερης προθεσμίας.

2. Αν τα αντιπροσωπευόμενα στους κόλπους της ομάδας συντονισμού κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία με συναίνεση σχετικά με τη δράση που πρέπει να αναληφθεί, ο πρόεδρος καταγράφει τη συμφωνία και τη διαβιβάζει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στα κράτη μέλη. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να διατηρήσουν, τροποποιήσουν, αναστείλουν, ανακαλέσουν ή αρνηθούν να ανανεώσουν την οικεία άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή που καθορίστηκε με τη συμφωνία.

Αν συμφωνηθεί τροποποίηση, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρμόδιες εθνικές αρχές κατάλληλη αίτηση τροποποίησης, η οποία περιλαμβάνει επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και φύλλο οδηγιών, εντός του καθορισθέντος χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή.

Αν δεν μπορεί να εξευρεθεί συμφωνία με συναίνεση, η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών που αντιπροσωπεύονται στους κόλπους της ομάδας συντονισμού διαβιβάζεται στην Επιτροπή, η οποία εφαρμόζει τη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 33 και 34 Ωστόσο, κατά παρέκκλιση από το άρθρο 34 παράγραφος 1, εφαρμόζεται η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 121 παράγραφος 2.

Σε περίπτωση που η συμφωνία στην οποία κατέληξαν τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στους κόλπους της ομάδας συντονισμού ή η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών στους κόλπους της ομάδας συντονισμού δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η ομάδα συντονισμού επισυνάπτει στη συμφωνία ή στη θέση της πλειοψηφίας λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

3. Όταν το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας, όπως καθορίζεται σύμφωνα με το άρθρο 107θ παράγραφος 4, περιλαμβάνει τουλάχιστον μία άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, τίτλος ΙΙ, κεφάλαιο 1, η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της σύστασης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εξετάζει τη σύσταση και εκδίδει γνώμη σχετικά με τη διατήρηση, την τροποποίηση, την αναστολή, την ανάκληση ή την άρνηση ανανέωσης των οικείων αδειών κυκλοφορίας. Σε περίπτωση που απαιτείται επειγόντως η έγκριση της γνώμης και κατόπιν πρότασης του προέδρου της, η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης δύναται να συμφωνήσει επί βραχύτερης προθεσμίας.

Σε περίπτωση που η γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης επισυνάπτει στη γνώμη της λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

▼**M10**

4. Με βάση τη γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης που αναφέρεται στην παράγραφο 3, η Επιτροπή:

α) εγκρίνει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται από τα κράτη μέλη και τις οποίες αφορά η διαδικασία αυτού του τμήματος· και

β) όταν, σύμφωνα με τη γνώμη, είναι αναγκαία η λήψη κανονιστικής δράσης, εγκρίνει απόφαση για την τροποποίηση, την αναστολή, την ανάκληση ή την άρνηση ανανέωσης των αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και τις οποίες αφορά η διαδικασία αυτού του τμήματος.

Τα άρθρα 33 και 34 της παρούσας οδηγίας εφαρμόζονται στην έκδοση της απόφασης που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο α) της παρούσας παραγράφου και στην εφαρμογή της από τα κράτη μέλη. Ωστόσο, κατά παρέκκλιση από το άρθρο 34 παράγραφος 1 της παρούσας οδηγίας, εφαρμόζεται η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 121 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας.

Το άρθρο 10 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εφαρμόζεται στην απόφαση για την οποία γίνεται λόγος στο πρώτο εδάφιο στοιχείο β) της παρούσας παραγράφου. Ωστόσο, κατά παρέκκλιση από το άρθρο 10 παράγραφος 1 του εν λόγω κανονισμού, εφαρμόζεται η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 87 παράγραφος 2 του εν λόγω κανονισμού. Όταν η Επιτροπή εγκρίνει τέτοια απόφαση, μπορεί επίσης να εγκρίνει απόφαση που απευθύνεται στα κράτη μέλη σύμφωνα με το άρθρο 127α της παρούσας οδηγίας.

Τμήμα 5

Δημοσίευση των αξιολογήσεων

Άρθρο 107ιβ

Ο Οργανισμός δημοσιοποιεί τα τελικά συμπεράσματα της αξιολόγησης, τις συστάσεις, τις γνώμες και τις τελικές αποφάσεις που αναφέρονται στα άρθρα 107β έως 107ια μέσω της ευρωπαϊκής δικτυακής πύλης για τα φάρμακα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Επίβλεψη των μετεγκριτικών μελετών ασφάλειας

Άρθρο 107ιγ

1. Το παρόν κεφάλαιο εφαρμόζεται σε μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας που ξεκινούν, αποτελούν αντικείμενο διαχείρισης ή χρηματοδοτούνται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, εθελοντικά ή ως αποτέλεσμα υποχρεώσεων που επιβλήθηκαν σύμφωνα με τα άρθρα 21α ή 22α, και οι οποίες περιλαμβάνουν τη συλλογή δεδομένων ασφαλείας από ασθενείς ή επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

2. Το παρόν κεφάλαιο ισχύει με την επιφύλαξη εθνικών απαιτήσεων και απαιτήσεων της Ένωσης για την προστασία της υγείας και των δικαιωμάτων όσων συμμετέχουν σε μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας.

3. Οι μελέτες δεν διενεργούνται όταν η ίδια η διενέργειά τους προωθεί τη χρήση ενός φαρμάκου.

4. Οι αμοιβές των επαγγελματιών του τομέα της υγείας για τη συμμετοχή τους σε μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας περιορίζονται στην αντιστάθμιση του χρόνου που απαιτήθηκε και των εξόδων που πραγματοποιήθηκαν.

▼**M10**

5. Η αρμόδια εθνική αρχή δύναται να απαιτήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει το πρωτόκολλο και τις εκθέσεις προόδου στις αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών στα οποία διεξάγεται η μελέτη.

6. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζει την τελική έκθεση στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία διεξήχθη η μελέτη εντός δώδεκα μηνών από το πέρας της συλλογής δεδομένων.

7. Κατά τη διενέργεια της μελέτης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρακολουθεί τα δεδομένα που προκύπτουν και αξιολογεί τις συνέπειές τους για τη σχέση κινδύνου-οφέλους του οικείου φαρμάκου.

Οποιεσδήποτε νέες πληροφορίες ενδέχεται να επηρεάσουν την αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία έχει εγκριθεί το φάρμακο σύμφωνα με το άρθρο 23.

Η υποχρέωση που τίθεται διά του δευτέρου εδαφίου δεν επηρεάζει την ενημέρωση σχετικά με τα αποτελέσματα των μελετών που ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υποχρεωμένος να παρέχει μέσω των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 107β.

8. Τα άρθρα 107ιδ έως 107ιζ εφαρμόζονται αποκλειστικά στις αναφερόμενες στην παράγραφο 1 μελέτες οι οποίες διεξάγονται σύμφωνα με απαίτηση που επιβάλλεται διά των άρθρων 21α ή 22α.

Άρθρο 107ιδ

1. Πριν από τη διεξαγωγή μελέτης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλει σχέδιο πρωτοκόλλου στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, εκτός όταν οι μελέτες πραγματοποιούνται σε ένα μόνο κράτος μέλος το οποίο ζητά τη μελέτη σύμφωνα με το άρθρο 22α. Για τέτοιες μελέτες, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καλείται να υποβάλει σχέδιο πρωτοκόλλου στην αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους στο οποίο διεξάγεται η μελέτη.

2. Εντός 60 ημερών από την υποβολή του σχεδίου πρωτοκόλλου, η αρμόδια εθνική αρχή ή η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση, συντάσσουν:

α) επιστολή αποδοχής του σχεδίου πρωτοκόλλου·

β) επιστολή ένστασης, η οποία βασίζεται σε λεπτομερή αιτιολόγηση, σε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες περιπτώσεις:

   i) αν θεωρεί ότι η διενέργεια της μελέτης προωθεί τη χρήση ενός φαρμάκου·

   ii) αν θεωρεί ότι ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτυγχάνει τους στόχους της μελέτης· ή

γ) επιστολή με την οποία γνωστοποιείται στον κάτοχο της αδείας κυκλοφορίας ότι η μελέτη είναι κλινική δοκιμή που εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

3. Η μελέτη δύναται να ξεκινήσει μόνο με την έκδοση γραπτής αποδοχής της αρμόδιας εθνικής αρχής ή της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση.

▼**M10**

Όταν έχει εκδοθεί επιστολή σχετικά με την αποδοχή, ως αναφέρεται στην παράγραφο 2 στοιχείο α), ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζει το πρωτόκολλο στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία θα διεξαχθεί η μελέτη και δύναται εν συνεχεία να αρχίσει τη μελέτη σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχει τύχει αποδοχής.

Άρθρο 107ιε

Μετά την έναρξη της μελέτης, όλες οι ουσιαστικές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου υποβάλλονται, πριν την έναρξη της εφαρμογής τους, στην αρμόδια εθνική αρχή ή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση. Η εθνική αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση, αξιολογεί τις τροποποιήσεις και ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την αποδοχή ή τις ενστάσεις της. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει, όπου είναι σκόπιμο, τα κράτη μέλη στα οποία διεξάγεται η μελέτη.

Άρθρο 107ιστ

1. Όταν ολοκληρωθεί η μελέτη, η τελική έκθεση για τη μελέτη υποβάλλεται στην αρμόδια εθνική αρχή ή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εντός 12 μηνών από το πέρας της συλλογής δεδομένων, εκτός αν έχει χορηγηθεί γραπτώς παρέκκλιση από την αρμόδια εθνική αρχή ή την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, κατά περίπτωση.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εκτιμά κατά πόσον τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν αντίκτυπο επί της αδείας κυκλοφορίας και, αν κρίνεται αναγκαίο, υποβάλλει στις αρμόδιες εθνικές αρχές αίτηση για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

3. Μαζί με την τελική έκθεση για τη μελέτη, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει ηλεκτρονικώς περίληψη των αποτελεσμάτων της μελέτης στην αρμόδια εθνική αρχή ή στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου.

Άρθρο 107ιζ

1. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης και ύστερα από διαβουλεύσεις με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου δύναται να υποβάλει συστάσεις σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας, αναφέροντας τους λόγους στους οποίους βασίζονται. Οι συστάσεις αναφέρουν τις αποκλίνουσες απόψεις καθώς και τις αιτιολογήσεις τους.

2. Όταν πραγματοποιούνται συστάσεις για την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας για φάρμακο που εγκρίνεται από τα κράτη μέλη σύμφωνα με την παρούσα οδηγία, τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στους κόλπους της ομάδας συντονισμού συμφωνούν σε θέση επί του θέματος, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 και περιλαμβάνοντας χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνηθείσης θέσης.

Αν τα αντιπροσωπευόμενα στους κόλπους της ομάδας συντονισμού κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία με συναίνεση σχετικά με τη δράση που πρέπει να αναληφθεί, ο πρόεδρος καταγράφει τη συμφωνία και τη διαβιβάζει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στα κράτη μέλη. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να τροποποιήσουν, αναστείλουν ή ανακαλέσουν την οικεία άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή που καθορίστηκε με τη συμφωνία.

▼**M10**

Αν συμφωνηθεί τροποποίηση, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρμόδιες εθνικές αρχές κατάλληλη αίτηση τροποποίησης, η οποία περιλαμβάνει επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και φύλλο οδηγιών, εντός του καθορισθέντος χρονοδιαγράμματος για την εφαρμογή.

Η συμφωνία δημοσιοποιείται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα που δημιουργήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 26 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Αν δεν μπορεί να επιτευχθεί συμφωνία με συναίνεση, η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών στους κόλπους της ομάδας συντονισμού διαβιβάζεται στην Επιτροπή, η οποία εφαρμόζει τη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 33 και 34.

Σε περίπτωση που η συμφωνία στην οποία κατέληξαν τα κράτη μέλη που αντιπροσωπεύονται στους κόλπους της ομάδας συντονισμού ή η θέση της πλειοψηφίας των κρατών μελών δεν συνάδει με τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, η ομάδα συντονισμού επισυνάπτει στη συμφωνία ή στη θέση της πλειοψηφίας λεπτομερή αιτιολόγηση των επιστημονικών λόγων για τις διαφορές, μαζί με τη σύσταση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Εφαρμογή, εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων και κατευθυντήριες γραμμές

Άρθρο 108

Προκειμένου να εναρμονίσει τη διενέργεια των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης που προβλέπει η παρούσα οδηγία, η Επιτροπή εγκρίνει εκτελεστικά μέτρα στους κατωτέρω τομείς, για τους οποίους προβλέπονται δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 8, παράγραφος 3, και των άρθρων 101, 104, 104α, 107, 107α, 107β, 107η, 107ιδ και 107ιστ όσον αφορά τα εξής:

α) το περιεχόμενο και την τήρηση του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας·

β) τις ελάχιστες απαιτήσεις του συστήματος ποιότητας για τη διενέργεια δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης από τις αρμόδιες εθνικές αρχές και τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας·

γ) τη χρήση διεθνώς συμφωνημένης ορολογίας, μορφοτύπων και προτύπων για τη διενέργεια των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης·

δ) τις ελάχιστες απαιτήσεις για τον έλεγχο των δεδομένων στη βάση δεδομένων Eudravigilance, ώστε να καθορίζεται κατά πόσον υπάρχουν νέοι ή μεταβληθέντες κίνδυνοι·

ε) το μορφότυπο και το περιεχόμενο της ηλεκτρονικής διαβίβασης αναφορών εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από κράτη μέλη και κατόχους αδειών κυκλοφορίας·

στ) το μορφότυπο και το περιεχόμενο των ηλεκτρονικών περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια και των σχεδίων διαχείρισης του κινδύνου·

ζ) το μορφότυπο των πρωτοκόλλων, των περιλήψεων και των τελικών εκθέσεων σχετικά με τις μετεγκριτικές εκθέσεις ασφάλειας·

▼M10

Τα μέτρα αυτά λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης που έχουν πραγματοποιηθεί στο πεδίο της φαρμακοεπαγρύπνησης και, όπου κρίνεται αναγκαίο, αναθεωρούνται ώστε να συνυπολογίζουν την τεχνική και επιστημονική πρόοδο. Τα μέτρα αυτά εγκρίνονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία του άρθρου 121 παράγραφος 2.

Άρθρο 108α

Προκειμένου να διευκολύνει τη διενέργεια των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές και λοιπούς ενδιαφερόμενους φορείς, εκπονεί:

α) κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις ορθές πρακτικές στο τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης τόσο για τις αρμόδιες αρχές όσο και για κατόχους άδειας κυκλοφορίας·

β) επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με μετεγκριτικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα.

Άρθρο 108β

Η Επιτροπή δημοσιοποιεί την έκθεση σχετικά με τη διενέργεια των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης από τα κράτη μέλη το αργότερο στις 21 Ιουλίου 2015 και, στη συνέχεια, κάθε τρία έτη.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ X

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 ανθρώπινου 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.

([1]) ΕΕ L 33 της 8.2.2003, σ. 30.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ XI

ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΥΡΩΣΕΙΣ

Άρθρο 111

▼M11

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους, σε συνεργασία με τον Οργανισμό, εξασφαλίζει ότι τηρούνται οι νομικές απαιτήσεις που διέπουν τα φάρμακα, μέσω επιθεωρήσεων και μάλιστα, εάν κρίνεται αναγκαίο, αιφνιδιαστικών, και, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, ζητώντας από επίσημο εργαστήριο ελέγχου των φαρμάκων ή από εργαστήριο αναγνωρισμένο για τον σκοπό αυτό τη διενέργεια ελέγχων επί δειγμάτων. Η εν λόγω συνεργασία συνίσταται στην ανταλλαγή πληροφοριών με τον Οργανισμό σχετικά με προγραμματισθείσες και πραγματοποιηθείσες επιθεωρήσεις. κράτη μέλη και Οργανισμός συνεργάζονται ως προς τον συντονισμό των επιθεωρήσεων σε τρίτες χώρες. Οι επιθεωρήσεις θα περιλαμβάνουν αλλά δεν θα περιορίζονται σε εκείνες που αναφέρονται στις παραγράφους 1α έως 1στ.

1α. Οι παραγωγοί, που βρίσκονται εντός της Ένωσης ή σε τρίτες χώρες, και οι χονδρέμποροι φαρμάκων υπόκεινται σε επανειλημμένες επιθεωρήσεις.

1β. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους διαθέτει σύστημα εποπτείας μεταξύ άλλων μέσω επιθεωρήσεων που διενεργούνται με κατάλληλη συχνότητα, βάσει του κινδύνου, στις εγκαταστάσεις των παραγωγών, εισαγωγέων ή διανομέων δραστικών ουσιών, οι οποίοι είναι εγκατεστημένοι στο έδαφός τους, και μέσω αποτελεσματικής παρακολούθησης των εξελίξεων αυτών των επιθεωρήσεων.

Οσάκις η αρμόδια αρχή θεωρεί ότι υπάρχουν υπόνοιες ότι δεν τηρούνται οι νομικές απαιτήσεις που καθορίζονται στην παρούσα οδηγία, συμπεριλαμβανομένων των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών καλής παραγωγής και καλής διανομής στις οποίες παραπέμπουν το άρθρο 46 στοιχείο στ) και το άρθρο 47, μπορεί να διενεργεί επιθεωρήσεις στις εγκαταστάσεις:

α) παραγωγών ή διανομέων δραστικών ουσιών που βρίσκονται σε τρίτες χώρες,

β) παραγωγών ή εισαγωγέων εκδόχων.

1γ. Οι επιθεωρήσεις που εμφαίνονται στις παραγράφους 1α και 1β μπορούν επίσης να διενεργούνται στην Ένωση και σε τρίτες χώρες κατόπιν αιτήματος κράτους μέλους, της Επιτροπής ή του Οργανισμού.

1δ. Επιθεωρήσεις μπορούν επίσης να διενεργούνται στις εγκαταστάσεις των κατόχων αδειών κυκλοφορίας και των εμπορομεσιτών φαρμάκων.

1ε. 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 (ευρωπαϊκή διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων και της υγειονομικής περίθαλψης) 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.

1στ. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους δύναται να διενεργεί επιθεωρήσεις των παραγωγών πρώτων υλών κατόπιν ειδικού αιτήματος του παραγωγού.

▼M11

1ζ. Οι επιθεωρήσεις διενεργούνται από εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής που είναι εντεταλμένοι:

α) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις παραγωγής ή εμπορίας των παραγωγών φαρμάκων, δραστικών ουσιών ή εκδόχων, καθώς και τα εργαστήρια που επιφορτίζονται από τον κάτοχο της άδειας παραγωγής 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 τον 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 παραγωγής,

δ) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις, τα αρχεία, τα έγγραφα και το κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του κατόχου άδειας κυκλοφορίας ή κάθε επιχείρησης στην οποία ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αναθέτει την εκτέλεση των δραστηριοτήτων που περιγράφονται στον τίτλο IX.

1η. Οι επιθεωρήσεις διενεργούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 111α.

▼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.

▼M11

3. Ύστερα από κάθε επιθεώρηση σύμφωνα με την παράγραφο 1, η αρμόδια αρχή υποβάλλει έκθεση για το κατά πόσον ο φορέας που αποτέλεσε το αντικείμενο της επιθεώρησης τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής και τις ορθές πρακτικές διανομής που προβλέπονται στα άρθρα 47 και 84, κατά περίπτωση, ή κατά πόσον ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ικανοποιεί τις απαιτήσεις του τίτλου IX.

Η αρμόδια αρχή που διενήργησε την επιθεώρηση κοινοποιεί το περιεχόμενο των εν λόγω εκθέσεων στον φορέα που αποτέλεσε το αντικείμενο της επιθεώρησης.

Πριν από την έγκριση της έκθεσης, η αρμόδια αρχή δίνει στον οικείο φορέα που αποτέλεσε το αντικείμενο της επιθεώρησης τη δυνατότητα να υποβάλει παρατηρήσεις.

4. Με την επιφύλαξη τυχόν διακανονισμών μεταξύ της Ένωσης και τρίτης χώρας, ένα κράτος μέλος, η Επιτροπή ή ο Οργανισμός μπορούν να ζητήσουν από παραγωγό εγκατεστημένο σε τρίτη χώρα να υποβληθεί στην αναφερόμενη στο παρόν άρθρο επιθεώρηση.

5. Εντός 90 ημερών από την επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, χορηγείται, κατά περίπτωση, πιστοποιητικό καλής παραγωγής ή πρακτικών ορθής διανομής στον επιθεωρηθέντα φορέα, εάν η επιθεώρηση καταλήξει στο συμπέρασμα ότι αυτός τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής ή ορθής πρακτικών διανομής όπως προβλέπονται από τη νομοθεσία της Ένωσης.

Εάν οι επιθεωρήσεις πραγματοποιούνται στο πλαίσιο της διαδικασίας πιστοποίησης για τις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, συντάσσεται πιστοποιητικό.

▼M11

6. Τα κράτη μέλη καταχωρίζουν τα πιστοποιητικά καλής παραγωγής και ορθής πρακτικής διανομής τα οποία εκδίδουν σε βάση δεδομένων της Ένωσης που τηρείται από τον Οργανισμό εξ ονόματος της Ένωσης. Κατ' εφαρμογή του άρθρου 52α παράγραφος 7, τα κράτη μέλη εγγράφουν επίσης τις πληροφορίες σε αυτήν τη βάση δεδομένων όσον αφορά την καταχώριση εισαγωγέων, παραγωγών και διανομέων δραστικών ουσιών. Η βάση δεδομένων είναι προσβάσιμη στο κοινό.

▼M10

7. Αν η επιθεώρηση που αναφέρεται στην ►M11 παράγραφο 1ζ ◄ στοιχεία α), β) και γ) ή η επιθεώρηση διανομέα φαρμάκων ή δραστικών ουσιών ή παρασκευαστή εκδόχων ►M11 ———— ◄ συμπεράνει ότι ο φορέας που επιθεωρήθηκε δεν τηρεί τις νόμιμες απαιτήσεις και/ή τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ή τις ορθές πρακτικές διανομής που προβλέπονται από τη νομοθεσία της Ένωσης, η πληροφορία αυτή καταχωρίζεται στη βάση δεδομένων της Ένωσης όπως ορίζεται στην παράγραφο 6.

8. Αν η επιθεώρηση που αναφέρεται στην ►M11 παράγραφο 1ζ στοιχείο δ) ◄ συμπεράνει ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν συμμορφώνεται με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης όπως περιγράφεται στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και με τον τίτλο IX, η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους γνωστοποιεί τις ελλείψεις στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και του δίνει τη δυνατότητα να υποβάλει τις παρατηρήσεις του.

Σε αυτή την περίπτωση, το οικείο κράτος μέλος ενημερώνει τα άλλα κράτη μέλη, τον Οργανισμό και την Επιτροπή.

Κατά περίπτωση, το οικείο κράτος μέλος λαμβάνει τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσει ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπόκειται σε αποτελεσματικές, αναλογικές και αποτρεπτικές κυρώσεις.

▼M11

Άρθρο 111α

Η Επιτροπή εκδίδει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που ορίζουν τις αρχές που ισχύουν για τις επιθεωρήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 111.

Τα κράτη μέλη, σε συνεργασία με τον Οργανισμό, αποφασίζουν για τη μορφή και το περιεχόμενο της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 40 παράγραφος 1 και στο άρθρο 77 παράγραφος 1, των εκθέσεων που αναφέρονται στο άρθρο 111 παράγραφος 3, των πιστοποιητικών καλής παραγωγής και των πιστοποιητικών ορθής πρακτικής διανομής που αναφέρονται στο άρθρο 111 παράγραφος 5.

Άρθρο 111β

1. Η Επιτροπή, κατόπιν αιτήματος τρίτης χώρας, εκτιμά κατά πόσο το κανονιστικό πλαίσιο της οικείας τρίτης χώρας που ισχύει για τις δραστικές ουσίες που εξάγονται στην Ένωση και οι αντίστοιχες δραστηριότητες ελέγχου και επιβολής της νομοθεσίας εξασφαλίζουν επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας ισοδύναμο με εκείνο της Ένωσης. Εάν η εκτίμηση επιβεβαιώνει αυτήν την αντιστοιχία, η Επιτροπή εκδίδει απόφαση που περιλαμβάνει την εν λόγω τρίτη χώρα σε κατάλογο. Η εκτίμηση αυτή λαμβάνει τη μορφή της εξέτασης των σχετικών

▼M11

εγγράφων και, εκτός εάν υπάρχουν συμφωνίες όπως αναφέρονται στο άρθρο 51 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας που να καλύπτουν αυτόν τον τομέα δραστηριότητας, η εν λόγω εκτίμηση περιλαμβάνει επιτόπου εξέταση του ρυθμιστικού συστήματος της τρίτης χώρας και, εάν είναι απαραίτητο, επιθεώρηση, με την παρουσία παρατηρητών, μιας ή περισσοτέρων εγκαταστάσεων παρασκευής δραστικών ουσιών της τρίτης χώρας. Στην εκτίμηση αυτή, λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη:

α) οι κανόνες της χώρας σχετικά με τους κανόνες καλής παραγωγής,

β) η τακτικότητα των επιθεωρήσεων για την επαλήθευση της συμμόρφωσης με τους κανόνες καλής παραγωγής,

γ) η αποτελεσματικότητα της επιβολής καλής παραγωγής,

δ) η τακτικότητα και η ταχύτητα των στοιχείων που παρέχονται από την τρίτη χώρα όσον αφορά τους μη συμμορφούμενους παραγωγούς δραστικών ουσιών.

2. Η Επιτροπή εκδίδει τις αναγκαίες εκτελεστικές πράξεις για να εφαρμοσθούν οι απαιτήσεις που προβλέπονται στην παράγραφο 1 στοιχεία α) έως δ) του παρόντος άρθρου. Οι εκτελεστικές αυτές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία στην οποία παραπέμπει το άρθρο 121 παράγραφος 2.

3. Η Επιτροπή επαληθεύει τακτικά κατά πόσο πληρούνται οι όροι που καθορίζονται στην παράγραφο 1. Η πρώτη επαλήθευση πραγματοποιείται το αργότερο τρία έτη μετά την εγγραφή της χώρας στον κατάλογο που εμφαίνεται στην παράγραφο 1.

4. Η Επιτροπή διενεργεί την εκτίμηση και την επαλήθευση που εμφαίνονται στις παραγράφους 1 και 3 σε συνεργασία με τον Οργανισμό και τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών.

▼M16

Άρθρο 111γ

1. Η Επιτροπή παρακολουθεί διαρκώς τις εξελίξεις στο Ηνωμένο Βασίλειο που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το επίπεδο προστασίας σε σχέση με τις κανονιστικές λειτουργίες που αναφέρονται στο άρθρο 8 παράγραφοι 2α και 2β, στο άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο, στο άρθρο 40 παράγραφοι 1α και 3α, στο άρθρο 48 παράγραφος 3, στο άρθρο 104 παράγραφος 3 και στο άρθρο 126γ και πραγματοποιούνται σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας, λαμβάνοντας ιδιαιτέρως υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

α) τους κανόνες που διέπουν τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας, τις υποχρεώσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, τη χορήγηση των αδειών παρασκευής, τις υποχρεώσεις του κατόχου της άδειας παρασκευής, τα ειδικευμένα πρόσωπα και τις υποχρεώσεις τους, τις δοκιμές ελέγχου ποιότητας, την αποδέσμευση παρτίδων και τη φαρμακοεπαγρύπνηση όπως θεσπίζονται στη νομοθεσία του Ηνωμένου Βασιλείου,

β) κατά πόσον οι αρμόδιες αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου διασφαλίζουν την αποτελεσματική επιβολή εντός της επικράτειάς τους των κανόνων που αναφέρονται στο στοιχείο α), μέσω, μεταξύ άλλων, επιθεωρήσεων και ελέγχων των κατόχων αδειών κυκλοφορίας, των κατόχων αδειών παρασκευής και των διανομέων χονδρικής που βρίσκονται εντός των επικρατειών τους, καθώς και μέσω επιτόπιων ελέγχων στους χώρους τους σε σχέση με την άσκηση των κανονιστικών λειτουργιών που αναφέρονται στο στοιχείο α).

▼M16

2. Εάν η Επιτροπή διαπιστώσει ότι αφενός το επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας που διασφαλίζει το Ηνωμένο Βασίλειο μέσω των κανόνων που διέπουν την παραγωγή, διανομή και χρήση των φαρμάκων και αφετέρου ο βαθμός αποτελεσματικότητας της επιβολής των εν λόγω κανόνων δεν είναι πλέον κατ' ουσίαν ισοδύναμα με το επίπεδο που εγγυάται η Ένωση, ή εάν η Επιτροπή δεν έχει στη διάθεσή της επαρκείς πληροφορίες προκειμένου να μπορεί να εκτιμήσει εάν το Ηνωμένο Βασίλειο διασφαλίζει ένα κατ' ουσίαν ισοδύναμο επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας, η Επιτροπή κοινοποιεί εγγράφως στο Ηνωμένο Βασίλειο τη διαπίστωση αυτή παραθέτοντας λεπτομερή αιτιολόγησή της.

Για χρονικό διάστημα έξι μηνών μετά τη γραπτή κοινοποίηση σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο, η Επιτροπή διαβουλεύεται με το Ηνωμένο Βασίλειο με στόχο τη διόρθωση της κατάστασης που οδήγησε στην αποστολή της εν λόγω γραπτής κοινοποίησης. Σε αιτιολογημένες περιπτώσεις, η Επιτροπή μπορεί να παρατείνει την εν λόγω περίοδο κατά τρεις μήνες.

3. Εάν η κατάσταση που οδήγησε στην αποστολή της γραπτής κοινοποίησης σύμφωνα με την παράγραφο 2 πρώτο εδάφιο δεν διορθωθεί εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο, η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να εκδώσει κατ' εξουσιοδότηση πράξη στην οποία καθορίζονται οι διατάξεις, μεταξύ αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 1, των οποίων αναστέλλεται η ισχύς.

4. Σε περίπτωση έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξης σύμφωνα με την παράγραφο 3, οι διατάξεις που αναφέρονται στην εισαγωγική περίοδο της παραγράφου 1 όπως καθορίζονται στην κατ' εξουσιοδότηση πράξη παύουν να ισχύουν από την πρώτη ημέρα του μήνα που έπεται της έναρξης ισχύος της κατ' εξουσιοδότηση πράξης.

5. Εάν η κατάσταση που οδήγησε στην έκδοση της κατ' εξουσιοδότηση πράξης σύμφωνα με την παράγραφο 3 έχει διορθωθεί, η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξη στην οποία καθορίζονται οι αναστα-λείσες διατάξεις που επανατίθενται σε ισχύ. Σε αυτή την περίπτωση, οι διατάξεις που καθορίζονται στην κατ' εξουσιοδότηση πράξη σύμφωνα με την παρούσα παράγραφο επανατίθενται σε ισχύ από την πρώτη ημέρα του μήνα που έπεται της έναρξης ισχύος της κατ' εξουσιοδότηση πράξης που αναφέρεται στην παρούσα παράγραφο.

▼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.

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,

▼B

— 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.

▼M10

Άρθρο 116

Οι αρμόδιες αρχές αναστέλλουν, ανακαλούν ή τροποποιούν μια άδεια κυκλοφορίας, όταν κρίνεται ότι το φάρμακο είναι επιβλαβές ή ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα ή ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους δεν είναι ευνοϊκή ή ότι το φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση. Το φάρμακο θεωρείται ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, όταν συμπεραίνεται ότι δεν μπορούν να ληφθούν θεραπευτικά αποτελέσματα από το φάρμακο.

▼M10

►C2 Άδεια κυκλοφορίας δύναται επίσης να αναστέλλεται, να ανακαλείται ή να τροποποιείται όταν τα στοιχεία στα οποία στηρίζεται η αίτηση, όπως προβλέπεται στα άρθρα 8, 10, 10α, 10β, 10γ ή 11, ◄ είναι λανθασμένα ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 23, ή όταν τυχόν όροι που αναφέρονται στα άρθρα 21α, 22 ή 22α δεν έχουν ικανοποιηθεί ή όταν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 112 δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

▼M11

Η δεύτερη παράγραφος του παρόντος άρθρου εφαρμόζεται επίσης σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η παραγωγή του φαρμάκου δεν πραγματοποιείται τηρώντας τις ενδείξεις που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο δ) ή κατά τις οποίες οι έλεγχοι δεν διενεργούνται κατά τις μεθόδους ελέγχου που περιγράφονται σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο η).

▼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:

▼M10

α) το φάρμακο είναι επιβλαβές· ή

▼M4

β) η θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου είναι ανύπαρκτη, ή

▼M10

γ) η σχέση κινδύνου-οφέλους δεν είναι ευνοϊκή· ή

▼M4

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.

▼M10

3. Η αρμόδια αρχή δύναται, για φάρμακο του οποίου η προμήθεια έχει απαγορευθεί, ή το οποίο έχει αποσυρθεί από την αγορά σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2 και σε εξαιρετικές περιπτώσεις κατά τη διάρκεια μεταβατικής περιόδου, να επιτρέψει την παροχή του φαρμάκου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ήδη το φάρμακο.

▼M11

Άρθρο 117α

1. Τα κράτη μέλη διαθέτουν σύστημα το οποίο αποσκοπεί στο να αποτρέπει να περιέρχονται στον ασθενή φάρμακα για τα οποία υπάρχουν υπόνοιες ότι αποτελούν κίνδυνο υγείας.

▼M11

2. Το σύστημα της παραγράφου 1 καλύπτει την παραλαβή και διεκπεραίωση των κοινοποιήσεων φαρμάκων για τα οποία υπάρχουν υποψίες ότι είναι ψευδεπίγραφα, καθώς και ελαττωμάτων ποιότητας που ενδέχεται να αφορούν κάποια φάρμακα. Το σύστημα καλύπτει επίσης αποσύρσεις φαρμάκων από κατόχους άδειας κυκλοφορίας ή αποσύρσεις φαρμάκων από την αγορά, τις οποίες διατάσσουν οι εθνικές αρμόδιες αρχές από όλους τους σχετικούς παράγοντες της αλυσίδας εφοδιασμού, τόσο κατά τη διάρκεια, όσο και εκτός του κανονικού ωραρίου εργασίας. Το σύστημα καθιστά επίσης δυνατό να αποσύρονται φάρμακα από ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αυτά τα προϊόντα, όπου χρειάζεται και με τη βοήθεια των επαγγελματιών του τομέα της υγείας.

3. Εάν υπάρχουν υποψίες ότι το εν λόγω φάρμακο παρουσιάζει σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο το προϊόν αυτό εντοπίσθηκε για πρώτη φορά διαβιβάζει, χωρίς καθυστέρηση, κοινοποίηση έγκαιρης προειδοποίησης σε όλα τα κράτη μέλη και όλους τους παράγοντες της αλυσίδας εφοδιασμού στο εν λόγω κράτος μέλος. Στην περίπτωση που θεωρείται ότι τέτοια φάρμακα έχουν περιέλθει στους ασθενείς, εκδίδονται επείγουσες δημόσιες αναγγελίες εντός 24 ωρών, προκειμένου να αποσυρθούν τα εν λόγω φάρμακα από τους ασθενείς. Αυτές οι αναγγελίες περιέχουν επαρκείς πληροφορίες για το εικαζόμενο ελάττωμα ποιότητας ή παραποίηση και για τους σχετικούς κινδύνους.

4. Τα κράτη μέλη, έως τις 22 Ιουλίου 2013, κοινοποιούν στην Επιτροπή λεπτομερή στοιχεία των αντίστοιχων εθνικών συστημάτων τους που αναφέρονται στο παρόν άρθρο.

▼B

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.

▼M11

Άρθρο 118α

1. Τα κράτη μέλη καθορίζουν τους κανόνες για τις κυρώσεις που εφαρμόζονται σε περίπτωση παράβασης των εθνικών διατάξεων που θεσπίζονται δυνάμει την παρούσας οδηγίας και λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσουν την επιβολή των εν λόγω κυρώσεων. Οι κυρώσεις πρέπει να είναι αποτελεσματικές, αναλογικές και αποτρεπτικές.

Οι κυρώσεις αυτές δεν είναι κατώτερες από εκείνες που εφαρμόζονται για παραβάσεις εθνικής νομοθεσίας παρόμοιας φύσης και σημασίας.

2. Οι κανόνες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 επιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, των εξής:

α) της παραγωγής, διανομής, πρακτόρευσης, εισαγωγής και εξαγωγής ψευδεπίγραφων φαρμάκων, περιλαμβανομένης της πώλησης εξ αποστάσεως ψευδεπίγραφων φαρμάκων στο κοινό μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας,

▼M11

β) της μη συμμόρφωσης προς τις διατάξεις που καθορίζονται στην παρούσα οδηγία για την παραγωγή, διανομή, εισαγωγή και εξαγωγή δραστικών ουσιών,

γ) της μη συμμόρφωσης προς τις διατάξεις που καθορίζονται στην παρούσα οδηγία για τη χρήση εκδόχων.

Όπου αρμόζει, οι κυρώσεις λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο που συνεπάγεται για τη δημόσια υγεία η παραποίηση φαρμάκων.

3. Τα κράτη μέλη κοινοποιούν τις εθνικές διατάξεις που θεσπίζονται κατ' εφαρμογή της παρούσας οδηγίας στην Επιτροπή έως τις 2 Ιανουαρίου 2013 και ενημερώνουν χωρίς καθυστέρηση για τυχόν τροποποιήσεις αυτών των διατάξεων.

Έως τις 2 Ιανουαρίου 2018, η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο που παρέχει επισκόπηση των μέτρων που έλαβαν τα κράτη μέλη για τη μεταφορά στο εθνικό δίκαιο της οδηγίας όσον αφορά το παρόν άρθρο, παράλληλα με αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων αυτών.

Άρθρο 118β

Τα κράτη μέλη οργανώνουν συναντήσεις με τη συμμετοχή οργανώσεων ασθενών και καταναλωτών και, εφόσον χρειάζεται, των υπηρεσιών επιβολής της νομοθεσίας των κρατών μελών, με σκοπό να γνωστοποιήσουν στο κοινό πληροφορίες σχετικά με τις ενέργειες που αναλήφθηκαν στον τομέα της πρόληψης και της επιβολής της νομοθεσίας με στόχο την καταπολέμηση της παραποίησης φαρμάκων.

Άρθρο 118γ

Τα κράτη μέλη, κατά την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας, λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσουν τη συνεργασία μεταξύ των αρμόδιων αρχών για τα φάρμακα και των τελωνειακών αρχών.

▼M4

Άρθρο 119

Οι διατάξεις του παρόντος Τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ XII

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

▼M15

Άρθρο 120

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 121α, ώστε να τροποποιεί το παράρτημα Ι προκειμένου να λαμβάνει υπόψη την επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο.

▼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.

▼M4

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.

▼M15

———————

▼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.

▼M15

Άρθρο 121α

1. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις υπό τους όρους του παρόντος άρθρου.

2. Η προβλεπόμενη στο άρθρο 14 παράγραφος 1, στο άρθρο 22β, στο άρθρο 23β, στο άρθρο 46α, στο άρθρο 47, στο άρθρο 52β, στο άρθρο 54α και στο άρθρο 120 εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων, ανατίθεται στην Επιτροπή για περίοδο πέντε ετών από τις 26 Ιουλίου 2019. Η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση σχετικά με τις εξουσίες που της έχουν ανατεθεί το αργότερο εννέα μήνες πριν από τη λήξη της πενταετούς περιόδου. Η εξουσιοδότηση ανανεώνεται σιωπηρά για περιόδους ίδιας διάρκειας, εκτός αν το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο προβάλουν αντιρρήσεις το αργότερο εντός τριών μηνών πριν από τη λήξη της κάθε περιόδου.

▼M16

Η προβλεπόμενη στο άρθρο 111γ παράγραφοι 3 και 5 εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων ανατίθεται στην Επιτροπή για αόριστη διάρκεια από τις 20 Απριλίου 2022.

3. Η εξουσιοδότηση που προβλέπεται στο άρθρο 14 παράγραφος 1, στα άρθρα 22β, 23β, 46α, 47, 52β και 54α, στο άρθρο 111γ παράγραφοι 3 και 5 και στο άρθρο 120 μπορεί να ανακληθεί ανά πάσα στιγμή από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο. Η απόφαση ανάκλησης περατώνει την εξουσιοδότηση που προσδιορίζεται στην εν λόγω απόφαση. Αρχίζει να ισχύει την επομένη της δημοσίευσης της απόφασης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* ή σε μεταγενέστερη ημερομηνία που ορίζεται σε αυτήν. Δεν θίγει το κύρος των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων που ισχύουν ήδη.

▼M15

4. Πριν από την έκδοση μια κατ' εξουσιοδότηση πράξης, η Επιτροπή διεξάγει διαβουλεύσεις με εμπειρογνώμονες που ορίζουν τα κράτη μέλη σύμφωνα με τις αρχές της διοργανικής συμφωνίας της 13ης Απριλίου 2016 για τη βελτίωση του νομοθετικού έργου ([1]).

5. Μόλις εκδώσει μια κατ' εξουσιοδότηση πράξη, η Επιτροπή την κοινοποιεί ταυτόχρονα στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο.

([1]) ΕΕ L 123 της 12.5.2016, σ. 1.

▼M16

6. Η κατ' εξουσιοδότηση πράξη που εκδίδεται δυνάμει του άρθρου 14 παράγραφος 1, των άρθρων 22β, 23β, 46α, 47, 52β ή 54α, του άρθρου 111γ παράγραφος 3 ή 5 ή του άρθρου 120 τίθεται σε ισχύ μόνον εφόσον δεν έχει διατυπωθεί αντίρρηση από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο εντός δύο μηνών από την ημέρα που η πράξη κοινοποιείται στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο ή αν, πριν λήξει αυτή η περίοδος, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο ενημερώσουν αμφότερα την Επιτροπή ότι δεν θα προβάλουν αντιρρήσεις. Η προθεσμία αυτή παρατείνεται κατά δύο μήνες κατόπιν πρωτοβουλίας του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ή του Συμβουλίου.

▼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.

▼M10

2. Κατόπιν αιτιολογημένου αιτήματος, τα κράτη μέλη αποστέλλουν σε ηλεκτρονική μορφή τις αναφερόμενες στο άρθρο 111, παράγραφος 3 εκθέσεις στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους ή στον Οργανισμό.

▼M4

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

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.

▼M12

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου είναι υποχρεωμένος να ενημερώνει αμέσως τα οικεία κράτη μέλη για οποιαδήποτε ενέργεια του κατόχου που αφορά την αναστολή της εμπορίας ενός φαρμάκου, την απόσυρση ενός φαρμάκου από την αγορά, να ζητά την απόσυρση άδειας κυκλοφορίας ή να μην υποβάλει αίτηση για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ειδικότερα δηλώνει αν η ενέργεια αυτή βασίζεται σε οιονδήποτε από τους λόγους που προβλέπονται στο άρθρο 116 ή στο άρθρο 117 παράγραφος 1.

2α. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει επίσης σύμφωνα με την παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου στις περιπτώσεις που το μέτρο λαμβάνεται σε τρίτη χώρα και όταν η ενέργεια αυτή βασίζεται σε κάποιον από τους λόγους που παρατίθενται στο άρθρο 116 ή στο άρθρο 117 παράγραφος 1.

2β. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει επιπλέον τον Οργανισμό όταν η ενέργεια που αναφέρεται στην παράγραφο 2 ή 2α του παρόντος άρθρου βασίζεται σε κάποιον από τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 116 ή στο άρθρο 117 παράγραφος 1.

2γ. Ο Οργανισμός διαβιβάζει τις κοινοποιήσεις που λαμβάνει σύμφωνα με την παράγραφο 2β σε όλα τα κράτη μέλη χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση.

▼B

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.

▼M12

4. Ο Οργανισμός δημοσιοποιεί κάθε χρόνο κατάλογο των φαρμάκων των οποίων η αίτηση άδειας κυκλοφορίας απερρίφθη, ανεκλήθη ή ανεστάλη στην Ένωση, των φαρμάκων των οποίων η προμήθεια απαγορεύθηκε, ή των φαρμάκων τα οποία αποσύρθηκαν από την αγορά, περιλαμβανομένων και των λόγων που οδήγησαν στην ενέργεια αυτή.

▼B

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.

▼M10

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. Τα κράτη μέλη δύνανται να λάβουν απόφαση περί μη εφαρμογής των άρθρων 63 παράγραφοι 1 και 2 στα φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με την παράγραφο 1.

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

α) κοινοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, στο κράτος μέλος στο οποίο είναι εγκεκριμένο το συγκεκριμένο φάρμακο, την πρόταση να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας δυνάμει του παρόντος άρθρου για το συγκεκριμένο φάρμακο·

β) δύναται να ζητήσει από την αρμόδια αρχή αυτού του κράτους μέλους να υποβάλει αντίγραφα της έκθεσης αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 21 παράγραφος 4, καθώς και της άδειας κυκλοφορίας που ισχύει για το συγκεκριμένο φάρμακο. Εφόσον ζητηθεί, η αρμόδια αρχή αυτού του κράτους παρέχει, εντός 30 ημερών από την παραλαβή του αιτήματος, αντίγραφο της έκθεσης αξιολόγησης και της άδειας κυκλοφορίας για το συγκεκριμένο φάρμακο.

▼M4

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.

▼**M4**

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.

▼**M16**

Άρθρο 126γ

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 126α, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, ελλείψει άδειας κυκλοφορίας ή εκκρεμούσης αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου και της Μάλτας δύνανται, για λόγους δημόσιας υγείας, να χορηγούν άδεια κυκλοφορίας στην εθνική αγορά τους για φάρμακο που έχει εγκριθεί σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου και της Μάλτας δύνανται επίσης να διατηρούν σε ισχύ ή, έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, να παρατείνουν άδειες κυκλοφορίας που χορηγήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 126α πριν από τις 20 Απριλίου 2022 με τις οποίες επιτρέπεται η διάθεση στην εθνική αγορά τους φαρμάκου που έχει εγκριθεί σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

Οι άδειες που χορηγούνται, παρατείνονται ή διατηρούνται σε ισχύ δυνάμει του πρώτου ή του δεύτερου εδαφίου δεν είναι έγκυρες μετά τις 31 Δεκεμβρίου 2026.

2. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8 παράγραφος 2, οι αρμόδιες αρχές της Μάλτας και της Κύπρου δύνανται να χορηγούν άδειες κυκλοφορίας όπως ορίζεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου σε κατόχους αδειών κυκλοφορίας που είναι εγκατεστημένοι σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας.

3. Όταν οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου ή της Μάλτας χορηγούν ή παρατείνουν μια άδεια κυκλοφορίας όπως ορίζεται στην παράγραφο 1, διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της παρούσας οδηγίας.

4. Πριν χορηγήσουν άδεια κυκλοφορίας δυνάμει της παραγράφου 1, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου ή της Μάλτας:

α) ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σε τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου πλην της Βόρειας Ιρλανδίας σχετικά με την πρόταση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή παράτασης άδειας κυκλοφορίας δυνάμει του παρόντος άρθρου για το συγκεκριμένο φάρμακο,

β) δύνανται να ζητήσουν από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου να υποβάλει τις σχετικές πληροφορίες για την άδεια κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμάκου.

▼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.

▼M10

Άρθρο 127α

Όταν ένα φάρμακο πρόκειται να εγκριθεί σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και στη γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης αναφέρονται συνιστώμενοι όροι ή περιορισμοί όπως ορίζεται στο άρθρο 9 παράγραφος 4 στοιχεία γ), γα), γβ) ή γγ), η Επιτροπή δύναται να εκδώσει απόφαση που να απευθύνεται στα κράτη μέλη, σύμφωνα με τα άρθρα 33 και 34 της παρούσας οδηγίας, για την εφαρμογή των εν λόγω όρων ή περιορισμών.

▼M4

Άρθρο 127β

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

▼M16

Άρθρο 127γ

Οι παρεκκλίσεις που θεσπίζονται στο άρθρο 8 παράγραφοι 2α και 2β, στο άρθρο 18α, στο άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο, στο άρθρο 40 παράγραφοι 1α και 3α, στο άρθρο 48 παράγραφος 3, στο άρθρο 104 παράγραφος 3α και στο άρθρο 126γ δεν επηρεάζουν τις υποχρεώσεις του κατόχου άδειας κυκλοφορίας να μεριμνά για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου που κυκλοφορεί στις αγορές της Κύπρου, της Ιρλανδίας, της Μάλτας ή της Βόρειας Ιρλανδίας όπως ορίζονται στην παρούσα οδηγία.

Άρθρο 127δ

1. Έως τις 20 Μαΐου 2022, οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας, της Μάλτας και του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία συντάσσουν, κοινοποιούν στην Επιτροπή και δημοσιεύουν στον δικτυακό τόπο τους κατάλογο φαρμάκων για τα οποία έχουν υποβάλει ή προτίθενται να υποβάλουν αίτηση για υπαγωγή στις παρεκκλίσεις που θεσπίζονται στην παρούσα οδηγία.

2. Οι αρμόδιες αρχές της Κύπρου, της Ιρλανδίας, της Μάλτας και του Ηνωμένου Βασιλείου σε σχέση με τη Βόρεια Ιρλανδία μεριμνούν για την επικαιροποίηση και την ανεξάρτητη διαχείριση του καταλόγου που αναφέρεται στην παράγραφο 1, τουλάχιστον ανά εξάμηνο.

▼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*.

Άρθρο 130

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

▼**M2**

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I

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

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή και γενικές αρχές

Μέρος I: Απαιτήσεις για τον τυποποιημένο φάκελο άδειας κυκλοφορίας

1. Ενότητα 1: Διοικητικές πληροφορίες

1.1. Πίνακας περιεχομένων

1.2. Έντυπο αίτησης

1.3. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.1. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

1.3.2. Σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.3. Μακέτες και δείγματα

1.3.4. Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη

1.4. Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες

1.5. Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων

1.6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

2. Ενότητα 2: Περιλήψεις

2.1. Γενικός πίνακας περιεχομένων

2.2. Εισαγωγή

2.3. Γενική περίληψη ποιότητας

2.4. Μη κλινική επισκόπηση

2.5. Κλινική επισκόπηση

2.6. Μη κλινική περίληψη

2.7. Κλινική περίληψη

3. Ενότητα 3: Χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χημικές 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

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

▼**M2**

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: Φαρμακευτικα προϊοντα προηγμενησ θεραπειασ

1. Εισαγωγη

2. Ορισμοι

2.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας

2.2. Θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων

3. Ειδικες απαιτησεις οσον αφορα την ενοτητα 3

3.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

3.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

3.2.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά

3.2.1.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει αλληλουχία(-ες) ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο(-ους) μικροοργανισμό(-ούς) ή ιό(-ούς)

3.2.1.2. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Ειδικές απαιτήσεις

3.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

3.3.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά

3.3.2. Ειδικές απαιτήσεις

3.3.2.1. Αρχικά υλικά

3.3.2.2. Διαδικασία παρασκευής

3.3.2.3. Χαρακτηρισμός και στρατηγική ελέγχου

3.3.2.4. Έκδοχα

3.3.2.5. Μελέτες επί της ανάπτυξης

3.3.2.6. Υλικά αναφοράς

3.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα

3.4.1. Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007

3.4.2. Συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007

4. Ειδικες απαιτησεις οσον αφορα την ενοτητα 4

4.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

4.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

4.2.1. Φαρμακολογία

4.2.2. Φαρμακοκινητική

4.2.3. Τοξικολογία

4.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

4.3.1. Φαρμακολογία

4.3.2. Φαρμακοκινητική

4.3.3. Τοξικολογία

5. Ειδικες απαιτησεις οσον αφορα την ενοτητα 5

5.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

5.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

5.2.1. Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο

5.2.2. Μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο

5.2.3. Μελέτες ασφάλειας

5.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων

5.3.1. Θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων, ο τρόπος δράσης των οποίων βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων

5.3.2. Κατανομή στον οργανισμό, παραμονή και μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων

5.3.3. Μελέτες ασφάλειας

5.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής

5.4.1. Μελέτες φαρμακοκινητικής

5.4.2. Μελέτες φαρμακοδυναμικής

5.4.3. Μελέτες ασφάλειας

▼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.

([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

(8) Όλες οι κλινικές δοκιμές, που έχουν διεξαχθεί στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, πρέπει να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο ([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 φαρμοκοεπαγρύπνηση πρέπει να υποβάλλονται στην αρμόδια αρχή. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, οποιαδήποτε μεταβολή των δεδομένων που περιέχονται στον φάκελο πρέπει να υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με τις απαιτήσεις των κανονισμών (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 ([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.

([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

— Το μέρος IV καλύπτει τα «προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα» και αφορά τις ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα για γονιδιακές θεραπείες (χρησιμοποιώντας ανθρώπινο αυτόλογο ή αλλογονιδιακό σύστημα, ή ξενογονιδιακό σύστημα) και φαρμακευτικά προϊόντα για κυτταρική θεραπεία τόσο ανθρώπινης όσο και ζωικής προέλευσης και φαρμακευτικά προϊόντα για ξενογονιδιακές μεταμοσχεύσεις.

ΜΕΡΟΣ I

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.

▼M2

1.3.4. *Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη*

Στα διοικητικά δεδομένα του έντυπου αίτησης πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τα άρθρα 11 και 21 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη, αν ισχύει αυτό, και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

1.4. **Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες**

Σύμφωνα με το άρθρο 12 (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·

([1]) ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1.

▼M2

— μια έκθεση αξιολόγησης περιβαλλοντικών κινδύνων (ΑΠΚ) συνταχθείσα βάσει των πληροφοριών που ορίζονται στα Παραρτήματα ΙΙΙ και IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ και σύμφωνα με το Παράρτημα ΙΙ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ·

— λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω πληροφορίες και την ΑΠΚ, ένα συμπέρασμα που θα προτείνει μια κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης κινδύνων που θα περιλαμβάνει, όσον αφορά τον εν λόγω ΓΤΟ και το εν λόγω προϊόν, ένα σχέδιο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και την επισήμανση τυχόν ειδικών πληροφοριακών στοιχείων που πρέπει να εμφανίζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, τη σήμανση και το φύλλο οδηγιών·

— κατάλληλα μέτρα για την πληροφόρηση του κοινού.

Πρέπει να περιλαμβάνεται ημερομηνία και υπογραφή του συντάκτη, πληροφορίες για την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική εμπειρία του συντάκτη, και δήλωση της σχέσης του συντάκτη με τον αιτούντα.

2. ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Η Ενότητα αυτή σκοπό έχει να συνοψίσει τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα, τα μη κλινικά δεδομένα και τα κλινικά δεδομένα που παρουσιάζονται στις Ενότητες 3, 4 και 5 του φακέλου για άδεια κυκλοφορίας, και να παρουσιάσει τις εκθέσεις/επισκοπήσεις που περιγράφονται στο άρθρο 12 της παρούσας οδηγίας.

Πρέπει να καλύπτονται και να αναλύονται τα κρίσιμα σημεία. Πρέπει να παρέχονται πραγματολογικές περιλήψεις που θα περιλαμβάνουν στοιχεία με την μορφή πίνακα. Οι εκθέσεις αυτές πρέπει να παρέχουν παραπομπές σε πίνακες ή στις πληροφορίες που περιέχονται στην κύρια τεκμηρίωση που παρουσιάζεται στην Ενότητα 3 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση), στην Ενότητα 4 (μη κλινική τεκμηρίωση) και στην Ενότητα 5 (κλινική τεκμηρίωση).

Οι πληροφορίες που περιέχονται στην Ενότητα 2 πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τη μορφή, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που ορίζονται στον τόμο 2 της σημείωσης για την υποβολή αίτησης. Οι επισκοπήσεις και οι περιλήψεις πρέπει να είναι σύμφωνες με τις βασικές αρχές και απαιτήσεις που ορίζονται παρακάτω:

2.1. **Γενικός πίνακας περιεχομένων**

Η Ενότητα 2 πρέπει να περιέχει πίνακα περιεχομένων της επιστημονικής τεκμηρίωσης που υποβάλλεται στις Ενότητες 2 έως 5.

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.

▼M2

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να αξιολογείται η συγκρισιμότητα του υλικού που χρησιμοποιείται σε μη κλινικές μελέτες, κλινικές μελέτες, και το φαρμακευτικό προϊόν.

Τυχόν νέα έκδοχα θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ειδικής αξιολόγησης ασφαλείας.

Πρέπει να ορίζονται τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως εμφανίζονται από τις μη κλινικές μελέτες, και να εξετάζονται οι συνέπειες των ευρημάτων για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για την προβλεπόμενη κλινική χρήση σε ανθρώπους.

2.5. **Κλινική επισκόπηση**

Η κλινική επισκόπηση σκοπό έχει να παρουσιάσει μια κριτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων που περιλαμβάνονται στην κλινική περίληψη και στην Ενότητα 5. Πρέπει να παρουσιάζεται η προσέγγιση στην κλινική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, όπου θα περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός των κριτικών μελετών, οι αποφάσεις που σχετίζονται με τις μελέτες και οι επιπτώσεις των μελετών.

Πρέπει να παρουσιάζεται μια σύντομη κλινική επισκόπηση των κλινικών ευρημάτων, όπου θα περιλαμβάνονται οι σημαντικοί περιορισμοί καθώς και μια αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων με βάση τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών. Απαιτείται η ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο τα ευρήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υποστηρίζουν την προτεινόμενη δόση και τις ενδείξεις του στόχου και απαιτείται επίσης αξιολόγηση του πως θα βελτιστοποιήσει τα οφέλη και θα διαχειριστεί τους κινδύνους η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και οι λοιπές προσεγγίσεις.

Πρέπει να εξηγείται η αποτελεσματικότητα ή τα ζητήματα ασφαλείας που ανέκυψαν κατά την ανάπτυξη καθώς και τα ζητήματα που δεν έχουν επιλυθεί.

2.6. **Μη κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών και τοξικολογικών μελετών που διενεργήθηκαν σε ζώα in vitro, ως πραγματολογικές γραπτές και πινακοποιημένες περιλήψεις, με την ακόλουθη σειρά:

— Εισαγωγή

— Φαρμακολογική γραπτή περίληψη

— Φαρμακολογική πινακοποιημένη περίληψη

— Φαρμακοκινητική γραπτή περίληψη

— Φαρμακοκινητική πινακοποιημένη περίληψη

— Τοξικολογική γραπτή περίληψη

— Τοξικολογική πινακοποιημένη περίληψη.

2.7. **Κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζεται μια αναλυτική, πραγματολογική περίληψη των κλινικών πληροφοριών σχετικά με το φαρμακολογικό προϊόν που περιλαμβάνονται στην Ενότητα 5. Αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα όλων των βιοφαρμακευτικών μελετών, των κλινικών φαρμακολογικών μελετών, και των κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Απαιτείται μια σύνοψη των επιμέρους μελετών.

Οι περιληπτικές κλινικές πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά:

— Περίληψη των βιοφαρμακευτικών και συναφών αναλυτικών μεθόδων

— Περίληψη των κλινικών φαρμακολογικών μελετών

— Περίληψη της κλινικής αποτελεσματικότητας

— Περίληψη της κλινικής ασφαλείας

— Συνόψεις των επιμέρους μελετών

▼**M2**

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

— 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

▼M2

— 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 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).

▼M2

(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 διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμακευτικών Ουσιών.

(8) Για μια κατάλληλα ορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ή ο αιτών μπορεί να μεριμνήσει για την υποβολή των παρακάτω

(i) αναλυτική περιγραφή της διεργασίας παρασκευής,

(ii) ποιοτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και

(iii) επικύρωση της διεργασίας

σε ένα ξεχωριστό έγγραφο απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως Κύριο Αρχείο Δραστικής Ουσίας.

Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής θα πρέπει εν τούτοις να διαθέσει στον αιτούντα όλα τα δεδομένα, που μπορεί να είναι απαραίτητα για να αναλάβει αυτός την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής πρέπει να επιβεβαιώσει γραπτώς στον αιτούντα ότι θα διασφαλίσει τη συνέπεια από την μια παρτίδα στην άλλη και δεν θα τροποποιήσει την διεργασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να πληροφορήσει τον αιτούντα. Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση για μια τέτοια μεταβολή πρέπει να υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές· αυτά τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία παρέχονται επίσης στον αιτούντα όταν αφορούν το ανοικτό μέρος του κυρίου αρχείου.

(9) Ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών (υλικά που προέρχονται από μηρυκαστικά): σε κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει τη συμμόρφωση των υλικών που χρησιμοποιούνται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Καθοδηγητικό Σημείωμα πραγματοποιείται είτε, κατά προτίμηση, με την υποβολή πιστοποιητικού καταλληλότητας στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση αυτή.

(10) Για τους αυτοφυείς παράγοντες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αξιολογούν τον κίνδυνο όσον αφορά τη δυνητική μόλυνση από αυτοφυείς παράγοντες, ιούς ή όχι, όπως ορίζονται στις γενικές κατευθυντήριες γραμμές καθώς και στη σχετική γενική μονογραφία και το σχετικό γενικό κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(11) Τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός, που μπορεί να χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής και των πράξεων ελέγχου του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες.

▼M13

(12) Στις περιπτώσεις που, σύμφωνα με το άρθρο 1 παράγραφος 8 δεύτερο εδάφιο ή το άρθρο 1 παράγραφος 9 δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([1]), ένα προϊόν διέπεται από την παρούσα οδηγία, ο φάκελος της άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει, εφόσον τα στοιχεία αυτά είναι διαθέσιμα, τα αποτελέσματα της εκτίμησης της συμμόρφωσης του μέρους που συνιστά το τεχνολογικό προϊόν με τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι του εν λόγω κανονισμού, τα οποία περιέχονται στη δήλωση συμμόρφωσης ΕΕ του κατασκευαστή ή στο σχετικό πιστοποιητικό που εκδίδεται από κοινοποιημένο οργανισμό και επιτρέπει στον κατασκευαστή να θέσει τη σήμανση CE στο ιατροτεχνολογικό προϊόν.

Αν ο φάκελος δεν περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της εκτίμησης της συμμόρφωσης που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο και όταν, για την εκτίμηση της συμμόρφωσης του τεχνολογικού προϊόντος, εάν χρησιμοποιείται χωριστά, πρέπει, σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/745, να συμμετέχει κοινοποιημένος οργανισμός, η αρχή απαιτεί από τον αιτούντα να προσκομίσει γνώμη σχετικά με τη συμμόρφωση του μέρους που συνιστά το τεχνολογικό προϊόν με τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι του εν λόγω κανονισμού, εκδοθείσα από κοινοποιημένο οργανισμό ο οποίος ορίστηκε σύμφωνα με τον ίδιο κανονισμό για το συγκεκριμένο είδος τεχνολογικού προϊόντος.

▼M2

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.

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.

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

▼M2

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 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.

▼M2

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.

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.,

▼M2

— 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,

— 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.

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

▼**M2**

3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Το παρόν κεφάλαιο θα είναι αφιερωμένο στις πληροφορίες για τις μελέτες ανάπτυξης που διενεργήθηκαν για να διευκρινιστεί ότι η μορφή της δοσολογίας, η τυποποίηση, η διεργασία παρασκευής, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη, τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά και οι οδηγίες χρησιμοποίησης είναι κατάλληλες για την προβλεπόμενη χρήση που ορίζεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

Οι μελέτες που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο είναι ξεχωριστές από τις συνήθεις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται οι κρίσιμες παράμετροι της τυποποίησης και τα χαρακτηριστικά της διεργασίας που μπορούν να επηρεάσουν την δυνατότητα αναπαραγωγής των παρτίδων, τις επιδόσεις του φαρμακευτικού προϊόντος και την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα συμπληρωματικά δεδομένα υποστήριξης, όπου ισχύει αυτό πρέπει να έχουν παραπομπές στα σχετικά κεφάλαια της Ενότητας 4 (εκθέσεις μη κλινικών μελετών) και της Ενότητας 5 (εκθέσεις κλινικών μελετών) του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

α) Πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα καθώς και τα βασικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας που μπορούν να επηρεάσουν τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος ή τη συμβατότητα των διαφορετικών δραστικών ουσιών μεταξύ τους στην περίπτωση συνδυασμένων προϊόντων.

β) Πρέπει να τεκμηριώνεται η επιλογή των εκδόχων, ιδίως όσον αφορά τις αντίστοιχες λειτουργίες και τη συγκέντρωσή τους.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή της ανάπτυξης του τελικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τον προτεινόμενο τρόπο χορήγησης και τη χρησιμοποίηση.

δ) Πρέπει να τεκμηριώνονται τυχόν περίσσειες στην τυποποίηση.

ε) Όσον αφορά τις φυσικοχημικές και τις βιολογικές ιδιότητες, πρέπει να καλύπτεται και να τεκμηριώνεται κάθε παράμετρος που αφορά τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος.

στ) Πρέπει να παρέχεται η επιλογή και πιστοποίηση της διεργασίας παρασκευής καθώς και οι διαφορές μεταξύ των διαδικασιών παρασκευής που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή βασικών κλινικών παρτίδων καθώς και η διεργασία που θα χρησιμοποιείται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος.

ζ) Πρέπει να τεκμηριώνεται η καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση, τη μεταφορά και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Θα πρέπει ενδεχομένως να εξεταστεί η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του περιέκτη.

η) Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της μορφής της δοσολογίας σε σχέση με μη αποστειρωμένα και αποστειρωμένα προϊόντα πρέπει να συμφωνούν και να τεκμηριώνονται όπως ορίζεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

θ) Για να παρέχονται κατάλληλες και χρήσιμες πληροφορίες για τη σήμανση πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα του τελικού προϊόντος με το ή τα διαλυτικά ανασύνθεσης ή τις συσκευές δοσολογίας.

3.2.2.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που θα συνοδεύει την αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 8 (3) (δ), πρέπει να έχει συνταχθεί με τρόπο ώστε να παρέχει μια ικανοποιητική σύνοψη της φύσης των ενεργειών που χρησιμοποιούνται.

▼M2

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.

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.

▼**M2**

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.

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.

▼M2

3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, όπου θα περιλαμβάνεται η ταυτότητα του κάθε υλικού άμεσης συσκευασίας και των προδιαγραφών τους. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν περιγραφή και ταυτοποίηση. Εάν χρειάζεται, πρέπει να περιλαμβάνονται οι μέθοδοι εκτός φαρμακοποιίας (με επικύρωση).

Για μη λειτουργικά υλικά εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχεται μόνο μια σύντομη περιγραφή. Για τα λειτουργικά υλικά της εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικές πληροφορίες.

3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα χρησιμοποιηθέντα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των μελετών·

β) Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας, που θα περιλαμβάνουν πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των δεδομένων και επικύρωση των διαδικασιών αυτών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή· στην περίπτωση των εμβολίων, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σωρευτική σταθερότητα, όπου ενδείκνυται·

γ) Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας.

4. ΕΝΟΤΗΤΑ 4: ΜΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ

4.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 4 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων

— Εκθέσεις μελετών

  — *Φαρμακολογία*

    — Πρωτογενής φαρμακοδυναμική

    — Δευτερογενής φαρμακοδυναμική

    — Φαρμακολογία ασφαλείας

    — Φαρμακοδυναμικές αλληλοεπιδράσεις

  — *Φαρμακοκινητική*

    — Αναλυτικές μέθοδοι και εκθέσεις επικύρωσης

    — Απορρόφηση

    — Διανομή

    — Μεταβολισμός

    — Αποβολή

    — Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (μη κλινικές)

    — Λοιπές φαρμακοκινητικές μελέτες

  — *Τοξικολογία*

    — Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης

    — Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

    — Γονιδιοτοξικότητα

      — In vitro

      — In vivo (περιλαμβανομένων συνοδευτικών τοξικοκινητικών αξιολογήσεων)

    — Καρκινογόνες ιδιότητες

      — Μακροπρόθεσμες μελέτες

      — Βραχυπρόθεσμες ή μεσοπρόθεσμες μελέτες

▼M2

— 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 επιμέρους προϊόντα· επομένως, το πρόγραμμα δοκιμών που θα εφαρμοστεί πρέπει να αιτιολογείται από τον αιτούντα.

Για την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

Όλες οι δοκιμές που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος πρέπει να σχεδιαστούν έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή εμφάνιση αντισωμάτων και την παρέμβασή τους·

θα πρέπει να καλύπτεται η εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας, του μεταλλαξιογόνου δυναμικού και του καρκινογόνου δυναμικού. Όταν θεωρούνται υπεύθυνα τα συστατικά εκτός της δραστικής ουσίας, η μελέτη μπορεί να αντικατασταθεί από την επικύρωση της αφαίρεσής τους.

▼M2

(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 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).

▼M2

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

▼M2

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.

▼M2

Για χημικές ουσίες που εφαρμόζονται στο δέρμα (π.χ. δερματικές, πρωκτικές, κολπικές) πρέπει να αξιολογείται το δυναμικό ευαισθητοποίησης σε ένα τουλάχιστον από τα συστήματα δοκιμών που είναι διαθέσιμα σήμερα (αξιολόγηση ινδικού χοιριδίου ή αξιολόγηση τοπικού λεμφικού κόμβου).

5. ΕΝΟΤΗΤΑ 5: ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

5.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 5 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

▼M2

— 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 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.

▼M2

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 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.

▼M2

στ) Οι κλινικές παρατηρήσεις πρέπει να συνοψίζονται για κάθε δοκιμή, αναφέροντας τα εξής:

1) τον αριθμό και το φύλο των υποκειμένων που δέχθηκαν την αγωγή·

2) την επιλογή και την ηλιακή κατανομή των ομάδων ασθενών που ερευνώνται και τις συγκριτικές δοκιμές·

3) τον αριθμό των ασθενών που αποχώρησαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους αυτής της αποχώρησης·

4) όταν διεξήχθησαν ελεγχόμενες δοκιμές υπό τις ανωτέρω συνθήκες, εάν στην ομάδα ελέγχου:

— δεν χορηγήθηκε αγωγή

— χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο

— χορηγήθηκε άλλο φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό αποτέλεσμα

— χορηγήθηκε άλλη αγωγή, εκτός από θεραπεία με χρήση φαρμακευτικών προϊόντων

5) η συχνότητα των παρατηρηθεισών αρνητικών αντιδράσεων·

6) πληροφορίες σχετικά με ασθένειες που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο, π.χ. ηλικιωμένα άτομα, παιδιά, γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της περιόδου, ή που χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή λόγω της φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασής τους·

7) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα με βάση τις παραμέτρους αυτές·

8) μια στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όταν αυτό είναι απαραίτητο λόγω του σχεδιασμού των δοκιμών και τους σχετικούς μεταβλητούς συντελεστές.

ζ) Επιπλέον, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να αναφέρει τις παρατηρήσεις του σχετικά με τα εξής:

1) τυχόν σημεία εθισμού, εξάρτησης ή δυσκολίας διακοπής της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους των ασθενών·

2) τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα·

3) τα κριτήρια που καθορίζουν τον αποκλεισμό ορισμένων ασθενών από τις δοκιμές·

4) τυχόν θανάτους που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή κατά την ακόλουθη περίοδο.

η) Τα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με έναν νέο συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών πρέπει να είναι τα ίδια με αυτά που απαιτούνται για νέα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

θ) Πρέπει να αιτιολογείται η ολική ή μερική 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).

▼M2

5.2.2. *Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιοϋλικών*

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, τα ανθρώπινα βιοϋλικά σημαίνουν οποιεσδήποτε πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστούς και συναφή υλικά που προέρχονται από ανθρώπινες πηγές και τα οποία χρησιμοποιούνται in vitro ή ex vivo για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών ουσιών.

Στο πλαίσιο αυτό, πρέπει να παρέχονται εκθέσεις της μελέτης δέσμευσης πρωτεΐνης πλάσματος, των μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης δραστικών ουσιών και μελέτες που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά.

5.2.3. *Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους*

α) Πρέπει να περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

— απορρόφηση (ρυθμός και έκταση),

— διανομή,

— μεταβολισμός,

— αποβολή.

Πρέπει να περιγράφονται τα κλινικώς σημαντικά χαρακτηριστικά όπου περιλαμβάνονται οι συνέπειες των κινητικών δεδομένων για το καθεστώς δοσολογίας ιδιαίτερα για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, και οι διαφορές μεταξύ ανθρώπων και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται στις προκλινικές μελέτες.

Επιπλέον των τυποποιημένων φαρμακοκινητικών μελετών πολλαπλού δείγματος, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση αραιή δειγματοληψία κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μπορούν επίσης να καλύπτουν ζητήματα σχετικά με τις συμβολές εγγενών και εξωγενών παραγόντων στη μεταβλητότητα της σχέσης απόκρισης δόσης — φαρμακοκινητικής. Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις για φαρμακοκινητικές μελέτες και μελέτες αρχικής ανεκτικότητας σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς, εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων εγγενών και εξωγενών παραγόντων, και εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών πληθυσμού.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να 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.

▼M2

Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.5. *Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας*

5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη

Γενικά, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται ως «ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές» αν είναι δυνατόν, να έχουν τυχαίο χαρακτήρα και, κατά περίπτωση έναντι ενός εικονικού φαρμάκου και έναντι ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος με αποδεδειγμένη φαρμακευτική αξία· κάθε άλλος σχεδιασμός πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή των ομάδων ελέγχου πρέπει να διαφέρει από τη μία περίπτωση στην άλλη και πρέπει επίσης να εξαρτάται από ζητήματα δεοντολογίας και τον θεραπευτικό τομέα· έτσι μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι πιο κατάλληλη η σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με την αποτελεσματικότητα ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος αποδεδειγμένης θεραπευτικής αξίας και όχι με το αποτέλεσμα ενός εικονικού φαρμάκου.

(1) Όσον το δυνατόν περισσότερο, και ιδιαίτερα σε δοκιμές στις οποίες το αποτέλεσμα του προϊόντος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της μεροληψίας, όπου θα περιλαμβάνονται μέθοδοι τυχαίας επιλογής και τυφλής δοκιμής.

(2) Το πρωτόκολλο της δοκιμής πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό και τους λόγους επιλογής των ασθενών (όπου θα περιλαμβάνονται υπολογισμοί της ισχύος της δοκιμής), το επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί και μια περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή μεροληψίας, ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής, πρέπει να τεκμηριώνονται. Η επιλογή μεγάλου αριθμού υποκειμένων για μια δοκιμή δεν πρέπει να θεωρείται ως επαρκές υποκατάστατο για μια σωστά ελεγχόμενη δοκιμή.

Η ανασκόπηση των δεδομένων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύει η Επιτροπή, με ιδιαίτερη προσοχή σε συμβάντα που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δόσης ή την ανάγκη ταυτόχρονης χορήγησης άλλου φαρμάκου, σοβαρά δυσμενή συμβάντα, συμβάντα που οδήγησαν σε αποχώρηση, και θανάτους. Πρέπει να επισημαίνονται όλοι οι ασθενείς ή οι ομάδες ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε δυνητικά ευπαθείς ασθενείς που ενδεχομένως υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς, π.χ. παιδιά, έγκυες γυναίκες, ευπαθείς ηλικιωμένοι, άτομα με σημαντικές ανωμαλίες μεταβολισμού ή της αποβολής, κ.λπ. Πρέπει να περιγράφονται οι συνέπειες της αξιολόγησης ασφαλείας για τις πιθανές χρήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών

Πρέπει να παρέχονται αυτές οι εκθέσεις.

5.2.6. *Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας σε τρίτες χώρες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες όσον αφορά δυσμενείς αντιδράσεις του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, σε σχέση με τους ρυθμούς χρησιμοποίησης αν είναι δυνατόν.

▼M2

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:

— 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.

▼M2

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·

— 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.

▼M2

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 I, παράγραφος 3.2 του παρόντος παραρτήματος, που αναφέρεται σε ένα αρχικό φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα, υποβάλλεται για άδεια κυκλοφορίας από ανεξάρτητο ενδιαφερόμενο μετά τη λήξη της περιόδου προστασίας των δεδομένων, πρέπει να εφαρμόζεται η ακόλουθη προσέγγιση.

— Οι πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται δεν περιορίζονται στις Ενότητες 1, 2 και 3 (φαρμακευτικά, χημικά και βιολογικά δεδομένα), συμπληρωμένες από δεδομένα βιο-ισοδυναμίας και βιο-διαθεσιμότητας. Ο τύπος και ο όγκος των συμπληρωματικών συγκριτικών δεδομένων (δηλαδή τοξικολογικών και άλλων μη κλινικών και κατάλληλων κλινικών δεδομένων) θα καθορίζεται κατά περίπτωση σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές.

— Λόγω της ποικιλομορφίας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ανάγκη συγκεκριμένων μελετών που προβλέπονται στις Ενότητες 4 και 5, θα απαιτείται από την αρμόδια αρχή, λαμβάνοντας υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε επιμέρους φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι γενικές αρχές που πρέπει να εφαρμόζονται καλύπτονται από μια κατευθυντήρια γραμμή που λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά του σχετικού βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, και εκδίδεται από τον οργανισμό. Σε περίπτωση που το αρχικά ενδεδειγμένο φαρμακευτικό προϊόν έχει περισσότερες από μια ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος που υποστηρίζεται ότι είναι παρεμφερές πρέπει να αιτιολογείται ή, αν είναι απαραίτητο να αποδεικνύεται ξεχωριστά για κάθε μια από τις υποστηριζόμενες ενδείξεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΑΓΙΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

Οι αιτήσεις με βάση το άρθρο 10 (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,

▼M2

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.

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].

[1] ΕΕ L 313 της 13.12.2000, σ. 22.

▼M2

— 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.

(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.

▼M2

(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 ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων ([2]). 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.

([1]) ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 15.
([2]) ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1.

▼M2

— 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

4. Ποιοτικός έλεγχος της δραστικής ουσίας

5. Πρότυπα και υλικά αναφοράς

6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας.

▼M2

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 προδιαγραφές του ραδιονουκλεΐδίου πρέπει να περιγράφονται σύμφωνα, κατά περίπτωση, με τη γενική μονογραφία ή τις ειδικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Επιπλέον, πρέπει να περιγράφονται όλες οι ενώσεις που έχουν ουσιαστική σημασία για τη ραδιοσήμανση. Πρέπει επίσης να περιγράφεται η δομή της ραδιοσημασμένης ένωσης.

▼M2

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 απαραίτητη η παρουσίαση σχετικών πληροφοριών που αφορούν επαγγελματικούς κινδύνους, δηλαδή έκθεση σε ραδιενέργεια για το νοσοκομειακό προσωπικό και το περιβάλλον.

▼M2

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.

▼M2

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για όλα τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες καθώς και τις ενδιάμεσες βαθμίδες της διεργασίας παρασκευής μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αν είναι δυνατόν, απαιτείται δοκιμασία αν υπάρχουν τοξικά συστατικά και αν δεν μπορεί να ελεγχθεί η ποιότητα της τελικής αραίωσης που θα ενσωματωθεί λόγω του υψηλού βαθμού αραίωσης. Η κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής από τα αρχικά υλικά μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να περιγράφεται πλήρως.

Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραίωσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε μια επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

γ) Δοκιμές ελέγχου του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για τα ομοιοπαθητικά τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, ενώ κάθε εξαίρεση θα πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον αιτούντα.

Πρέπει να διενεργείται ταυτοποίηση και δοκιμασία όλων των συστατικών που αφορούν την τοξικολογία. Εάν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση 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.

▼M2

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 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.

▼M2

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.

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.

▼M9

ΜΕΡΟΣ IV

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΗΓΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο στοιχείο α) του άρθρου 2 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, πρέπει να ακολουθούν τις απαιτήσεις μορφοτύπου (ενότητες 1, 2, 3, 4 και 5) που περιγράφονται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος.

Όσον αφορά τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν οι τεχνικές απαιτήσεις των ενοτήτων 3, 4 και 5, όπως περιγράφονται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Οι συγκεκριμένες απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιγράφονται στα τμήματα 3, 4 και 5 του παρόντος μέρους εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους Ι στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Επιπλέον, εφόσον χρειάζεται και λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζονται πρόσθετες απαιτήσεις.

Εξαιτίας της ιδιαίτερης φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, μπορεί να εφαρμόζεται μια προσέγγιση με βάση τους κινδύνους προκειμένου να καθορίζονται τα ποιοτικά, μη κλινικά και κλινικά δεδομένα που πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τις επιστημονικές προδιαγραφές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο σημείο 4 του τμήματος «Εισαγωγή και γενικές αρχές».

Η ανάλυση των κινδύνων μπορεί να καλύπτει ολόκληρη την ανάπτυξη. Οι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να εξετάζονται περιλαμβάνουν: την προέλευση των κυττάρων (αυτόλογα, αλλογενή, ξενογενή), την ικανότητα πολλαπλασιασμού ή/και διαφοροποίησης, καθώς και την ικανότητα να επάγουν ανοσολογική απόκριση, το βαθμό τροποποίησης των κυττάρων, το συνδυασμό κυττάρων με βιοδραστικά μόρια ή δομικά υλικά, τη φύση των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας, το βαθμό της ικανότητας πολλαπλασιασμού των ιών και των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται in vivo, το βαθμό ενσωμάτωσης αλληλουχιών νουκλεϊνικού οξέος ή γονιδίων στο γονιδίωμα, τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα, τον κίνδυνο ογκογένεσης, καθώς και τον τρόπο χορήγησης ή χρήσης.

Κατά την ανάλυση των κινδύνων μπορούν επίσης να λαμβάνονται υπόψη σχετικά διαθέσιμα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα ή πείρα αναφορικά με άλλα συναφή φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας.

Κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος πρέπει να αιτιολογείται επιστημονικά στην ενότητα 2 του φακέλου αίτησης. Στην ενότητα 2 πρέπει επίσης να περιλαμβάνεται και να περιγράφεται η ανάλυση των κινδύνων που περιγράφεται παραπάνω, εφόσον πραγματοποιείται. Σ' αυτήν την περίπτωση, για το πρόγραμμα ανάπτυξης και αξιολόγησης πρέπει να εξετάζονται η ακολουθηθείσα μεθοδολογία, η φύση των προσδιοριζόμενων κινδύνων και οι συνέπειες της προσέγγισης με βάση τους κινδύνους και πρέπει να περιγράφεται κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος η οποία είναι απόρροια της ανάλυσης των κινδύνων.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, και επιπλέον από τους ορισμούς που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, εφαρμόζονται οι ορισμοί που παρατίθενται στα τμήματα 2.1 και 2.2.

2.1. **Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας**

Ως φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) περιέχει μια δραστική ουσία που περιέχει ή αποτελείται από ανασυνδυασμένο νουκλεϊνικό οξύ το οποίο χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ανθρώπους με σκοπό τη ρύθμιση, την επιδιόρθωση, την αντικατάσταση, την προσθήκη ή τη διαγραφή μιας γενετικής αλληλουχίας·

▼M9

β) ο θεραπευτικός, προφυλακτικός ή διαγνωστικός του σκοπός έχει άμεση σχέση με την αλληλουχία ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος που περιέχει, ή με το προϊόν της γενετικής έκφρασης αυτής της αλληλουχίας.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας δεν περιλαμβάνουν τα εμβόλια κατά λοιμωδών νοσημάτων.

2.2. **Θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων**

Ως θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

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

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

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

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 3

3.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του συστήματος ιχνηλασιμότητας, το οποίο ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σκοπεύει να καθιερώσει και να διατηρήσει προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι το συγκεκριμένο προϊόν καθώς και τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες του, συμπεριλαμβανομένων όλων των ουσιών που έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα ή τους ιστούς που ενδέχεται να περιέχει, μπορούν να ιχνηλατηθούν κατά την προμήθεια, την παρασκευή, τη συσκευασία, την αποθήκευση, τη μεταφορά και την παράδοση στο νοσοκομείο, στο ίδρυμα ή στο ιδιωτικό ιατρείο όπου χρησιμοποιείται το προϊόν.

Το σύστημα ιχνηλασιμότητας είναι συμπληρωματικό και συνάδει με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου [1] όσον αφορά τους ανθρώπινους ιστούς και κύτταρα εκτός από τα έμμορφα συστατικά του αίματος, καθώς και στην οδηγία 2002/98/ΕΚ, όσον αφορά τα έμμορφα συστατικά του ανθρώπινου αίματος.

3.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

3.2.1. *Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά*

3.2.1.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει αλληλουχία(-ες) ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο(-ους) μικροοργανισμό(-ούς) ή ιό(-ούς).

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει αλληλουχία/ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/ους μικροοργανισμό/ούς ή ιό/ούς που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

[1] ΕΕ L 102 της 7.4.2004, σ. 48.

▼M9

Η δραστική ουσία συνίσταται από αλληλουχία/ες νουκλεϊνικού οξέος ή από γενετικώς τροποποιημένο(-ους) μικροοργανισμό(-ούς) ή ιό(-ούς).

3.2.1.2. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα.

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα που έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση από ένα από τα προϊόντα που περιγράφονται στο τμήμα 3.2.1.1 ανωτέρω.

3.2.1.3. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν ιούς ή ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά από τα οποία λαμβάνεται ο ιικός φορέας, ήτοι το πρότυπο δείγμα σπόρων του ιού/του ιικού φορέα, ή τα πλασμίδια που χρησιμοποιούνται για τη διαμόλυνση των κυττάρων συσκευασίας και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων της κυτταρικής σειράς συσκευασίας.

3.2.1.4. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν πλασμίδια, μη ιικούς φορείς και γενετικώς τροποποιημένο(-ους) μικροοργανισμό(-ούς) εκτός από ιούς και ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του παραγωγού κυττάρου, ήτοι το πλασμίδιο, τα βακτήρια-ξενιστές και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων των ανασυνδυασμένων μικροβιακών κυττάρων.

3.2.1.5. Στην περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθούν τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, ήτοι τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθεί ο φορέας, ο ίδιος ο φορέας και τα ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα. Σε όλα τα στάδια της διαδικασίας, από το σύστημα τράπεζας που χρησιμοποιείται για να ληφθεί ο φορέας και μετά, ισχύουν οι αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

3.2.2. *Ειδικές απαιτήσεις*

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι κατωτέρω απαιτήσεις:

α) πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με όλα τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που απαιτούνται για τη γενετική τροποποίηση των ανθρώπινων ή των ζωικών κυττάρων και, κατά περίπτωση, της επακόλουθης καλλιέργειας και διατήρησης των γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, λαμβανομένης υπόψη της πιθανής απουσίας σταδίων κάθαρσης·

β) όσον αφορά τα προϊόντα που περιέχουν μικροοργανισμό ή ιό, πρέπει να παρέχονται δεδομένα σχετικά με τη γενετική τροποποίηση, την ανάλυση των αλληλουχιών, την εξασθένιση της λοιμοτοξικότητας, τον τροπισμό προς συγκεκριμένα είδη ιστών και κυττάρων, την εξάρτηση του μικροοργανισμού ή του ιού από τον κυτταρικό κύκλο, την παθογονικότητα και τα χαρακτηριστικά του μητρικού στελέχους·

γ) οι σχετικοί με τη διεργασία και το προϊόν επιμολυντές πρέπει να περιγράφονται στα κατάλληλα τμήματα του φακέλου, και ειδικότερα οι επιμολυντές που συνίστανται από ικανούς προς πολλαπλασιασμό ιούς, εάν ο φορέας πρόκειται να είναι ανίκανος προς πολλαπλασιασμό·

δ) όσον αφορά τα πλασμίδια, πρέπει να πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός των διαφόρων πλασμιδιακών μορφών καθόλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος·

ε) όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, πρέπει διενεργούνται δοκιμές για τα χαρακτηριστικά των κυττάρων πριν και μετά τη γενετική τροποποίηση, καθώς και πριν και μετά κάθε επακόλουθη διαδικασία κατάψυξης/αποθήκευσης.

Όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, εκτός από τις ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, εφαρμόζονται και οι απαιτήσεις για την ποιότητα των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων και των προϊόντων ιστομηχανικής (βλέπε τμήμα 3.3).

▼M9

3.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής**

3.3.1. *Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά*

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν συνίσταται από τη δραστική ουσία μορφοποιημένη στον άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση και στον τελικό της συνδυασμό που προβλέπεται ως συνδυασμένο φαρμακευτικό προϊόν προηγμένης θεραπείας.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα ή/και ιστούς που λαμβάνονται με γενετική μηχανική.

Οι πρόσθετες ουσίες (π.χ. ικριώματα, μήτρες, τεχνολογικά προϊόντα, βιοϋλικά, βιομόρια ή/και άλλα συστατικά) οι οποίες συνδυάζονται με τα τροποποιημένα κύτταρα των οποίων αποτελούν αναπόσπαστο μέρος θεωρούνται αρχικά υλικά, ακόμη και αν δεν είναι βιολογικής προέλευσης.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας (π.χ. θρεπτικά μέσα, αυξητικοί παράγοντες) και τα οποία δεν πρόκειται να αποτελέσουν τμήμα της δραστικής ουσίας θεωρούνται πρώτες ύλες.

3.3.2. *Ειδικές απαιτήσεις*

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι ακόλουθες απαιτήσεις:

3.3.2.1. Αρχικά υλικά

α) Πρέπει να παρέχονται συνοπτικές πληροφορίες σχετικά με τη δωρεά, την προμήθεια και τη διεξαγωγή δοκιμών επί ανθρώπινων ιστών και κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά και πραγματοποιούνται σύμφωνα με την οδηγία 2004/23/ΕΚ. Εάν ως αρχικά υλικά χρησιμοποιούνται μη υγιή κύτταρα ή ιστοί (π.χ. καρκινικοί ιστοί), η χρήση αυτή πρέπει να αιτιολογείται.

β) Εάν ομαδοποιούνται πληθυσμοί αλλογενών κυττάρων, πρέπει να περιγράφονται οι στρατηγικές ομαδοποίησης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για την εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας.

γ) Η πιθανή ποικιλομορφία που εισάγεται μέσω των ανθρώπινων ή ζωικών ιστών και κυττάρων εξετάζεται ως μέρος της επικύρωσης της διαδικασίας παρασκευής, του χαρακτηρισμού της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος, της ανάπτυξης των δοκιμών και του προσδιορισμού των προδιαγραφών και της σταθερότητας.

δ) Όσον αφορά προϊόντα με βάση ξενογενή κύτταρα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πηγή προέλευσης των ζώων (π.χ. γεωγραφική προέλευση, ζωοτεχνία, ηλικία), τα ειδικά κριτήρια αποδοχής, τα μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα-πηγές/δότες, τις δοκιμασίες που διεξάγονται στα ζώα για λοιμογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των καθέτως μεταδιδόμενων μικροοργανισμών και ιών, και τα αποδεικτικά στοιχεία καταλληλότητας των εγκαταστάσεων ζώων.

ε) Όσον αφορά τα προϊόντα με βάση κύτταρα που παράγονται από γενετικώς τροποποιημένα ζώα, πρέπει να περιγράφονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των κυττάρων που έχουν σχέση με τη γενετική τροποποίηση. Επίσης πρέπει να παρέχεται διεξοδική περιγραφή της μεθόδου δημιουργίας καθώς και του χαρακτηρισμού του διαγονιδιακού ζώου.

στ) Όσον αφορά τη γενετική τροποποίηση των κυττάρων, εφαρμόζονται οι τεχνικές απαιτήσεις που καθορίζονται στο τμήμα 3.2.

ζ) Πρέπει να περιγράφεται και να αιτιολογείται το πρόγραμμα των δοκιμών κάθε πρόσθετης ουσίας (ικριωμάτων, μητρών, τεχνολογικών προϊόντων, βιοϋλικών, βιομορίων ή άλλων συστατικών) που συνδυάζεται με κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί με γενετική μηχανική των οποίων αποτελεί αναπόσπαστο μέρος.

▼M9

η) Όσον αφορά τα ικριώματα, τις μήτρες και τα τεχνολογικά προϊόντα που εμπίπτουν στον ορισμό των ιατροτεχνολογικών προϊόντων ή των ενεργών εμφυτεύσιμων ιατρικών βοηθημάτων, πρέπει να παρέχονται οι πληροφορίες που προβλέπονται στο τμήμα 3.4 για την αξιολόγηση των συνδυασμένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας.

3.3.2.2. Διαδικασία παρασκευής

α) Η διαδικασία παρασκευής πρέπει να επικυρώνεται ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα των παρτίδων και της διαδικασίας, η λειτουργική αρτιότητα των κυττάρων καθ' όλη τη διάρκεια της παρασκευής και της μεταφοράς μέχρι τη στιγμή της εφαρμογής ή της χορήγησης, καθώς και το κατάλληλο επίπεδο διαφοροποίησης.

β) Εάν τα κύτταρα καλλιεργούνται άμεσα εντός ή επί μήτρας, ικριώματος ή τεχνολογικού προϊόντος, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την επικύρωση της διαδικασίας της κυτταρικής καλλιέργειας όσον αφορά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη λειτουργία και την αρτιότητα του συνδυασμού.

3.3.2.3. Χαρακτηρισμός και στρατηγική ελέγχου

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το χαρακτηρισμό του κυτταρικού πληθυσμού ή του μείγματος κυττάρων όσον αφορά την ταυτότητα, την καθαρότητα (π.χ. σχετικά με τυχαίους μικροβιακούς παράγοντες και επιμολυντές κυτταρικής προέλευσης), τη βιωσιμότητα, την ισχύ, την ανάλυση του καρυοτύπου, το ογκογόνο δυναμικό και την καταλληλότητα για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Πρέπει επίσης να καταδεικνύεται η γενετική σταθερότητα των κυττάρων.

β) Πρέπει να παρέχονται ποιοτικές και, όταν είναι δυνατόν, ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τους επιμολυντές που σχετίζονται με το προϊόν και την ακολουθούμενη διαδικασία, καθώς και σχετικά με κάθε υλικό εξαιτίας του οποίου μπορεί να εισαχθούν προϊόντα αποδόμησης κατά την παραγωγή. Ο βαθμός προσδιορισμού των επιμολυντών πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Εάν δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν ορισμένες διαδικασίες αποδέσμευσης επί της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος, αλλά οι δοκιμασίες αυτές μπορούν να διεξαχθούν μόνον για βασικά ενδιάμεσα προϊόντα ή/και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, πρέπει να παρέχεται η σχετική αιτιολόγηση.

δ) Όταν ως συστατικά του προϊόντος με βάση κύτταρα υπάρχουν βιολογικώς δραστικά μόρια (όπως αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες), πρέπει να χαρακτηρίζονται ο αντίκτυπος και η αλληλεπίδρασή τους με άλλα συστατικά της δραστικής ουσίας.

ε) Όταν στην προβλεπόμενη λειτουργία συμμετέχει μια τρισδιάστατη δομή, το στάδιο διαφοροποίησης, η δομική και λειτουργική οργάνωση των κυττάρων και, κατά περίπτωση, η παραγόμενη εξωκυττάρια μήτρα αποτελούν τμήμα του χαρακτηρισμού αυτών των προϊόντων με βάση κύτταρα. Όποτε χρειάζεται, ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός πρέπει να συμπληρώνεται με μη κλινικές διερευνήσεις.

3.3.2.4. Έκδοχα

Όσον αφορά το ή τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση κύτταρα ή ιστούς (π.χ. στα συστατικά του μέσου μεταφοράς), εφαρμόζονται οι απαιτήσεις για τα νέα έκδοχα, όπως ορίζονται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος, εκτός εάν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων ή των ιστών και των εκδόχων.

3.3.2.5. Μελέτες επί της ανάπτυξης

Η περιγραφή του προγράμματος μελετών επί της ανάπτυξης πρέπει να εξετάζει την επιλογή των υλικών και των διαδικασιών. Ειδικότερα, πρέπει να εξετάζεται η αρτιότητα του κυτταρικού πληθυσμού στο τελικό προϊόν.

3.3.2.6. Υλικά αναφοράς

Πρέπει να τεκμηριώνεται και να χαρακτηρίζεται ένα πρότυπο αναφοράς το οποίο θα είναι σχετικό και ειδικό για τη δραστική ουσία ή/και για το τελικό προϊόν.

▼M9

3.4. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα**

3.4.1. *Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007*

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των φυσικών χαρακτηριστικών και της απόδοσης του προϊόντος καθώς και περιγραφή των μεθόδων σχεδιασμού του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των αλληλεπιδράσεων και της συμβατότητας των γονιδίων, κυττάρων ή/και ιστών με τα δομικά συστατικά.

3.4.2. *Συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007*

Όσον αφορά το τμήμα του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας που αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς, εφαρμόζονται οι ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και για τα προϊόντα ιστομηχανικής που ορίζονται στο τμήμα 3.3 καθώς επίσης και, σε περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, οι ειδικές απαιτήσεις που ορίζονται στο τμήμα 3.2 για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας.

Το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα μπορεί να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας. Σε περίπτωση που κατά τη στιγμή της παρασκευής ή της εφαρμογής ή της χορήγησης των τελικών προϊόντων, το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα συνδυάζεται με κύτταρα, τα κύτταρα αυτά θεωρούνται αναπόσπαστο μέρος του τελικού προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα (το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος) οι οποίες έχουν σημασία για την αξιολόγηση του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν:

α) πληροφορίες σχετικά με την επιλογή και την προβλεπόμενη λειτουργία του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος καθώς και τεκμηρίωση της συμβατότητας του ιατρικού προϊόντος με τα λοιπά συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος·

β) αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα Ι της οδηγίας 93/42/ΕΟΚ του Συμβουλίου [1], ή της συμμόρφωσης του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί τμήμα του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα 1 της οδηγίας 90/385/ΕΟΚ του Συμβουλίου [2].

γ) εάν χρειάζεται, αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος με τις απαιτήσεις σχετικά με τη ΣΕΒ/τις ΜΣΕ που καθορίζονται στην οδηγία 2003/32/ΕΚ της Επιτροπής [3].

δ) τα αποτελέσματα, εάν υπάρχουν, κάθε αξιολόγησης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος ή του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος στην οποία έχει προβεί ένας κοινοποιημένος οργανισμός, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ.

Ο κοινοποιημένος οργανισμός ο οποίος διενήργησε την αξιολόγηση που αναφέρεται στο στοιχείο δ) του παρόντος τμήματος πρέπει να παρέχει, έπειτα από αίτημα της οικείας για την αξιολόγηση της αίτησης αρχής, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ. Στις εν λόγω πληροφορίες μπορεί να περιλαμβάνονται πληροφορίες και έγγραφα που περιέχονται στις σχετικές αιτήσεις αξιολόγησης της συμμόρφωσης, εφόσον αυτό απαιτείται για την αξιολόγηση του συνδυασμένου προϊόντος προηγμένης θεραπείας ως συνόλου.

[1] ΕΕ L 169 της 12.7.1993, σ. 1.
[2] ΕΕ L 189 της 20.7.1990, σ. 17.
[3] ΕΕ L 105 της 26.4.2003, σ. 18.

▼M9

4. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 4

4.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

Οι απαιτήσεις του μέρους Ι, ενότητα 4 του παρόντος παραρτήματος σχετικά με τις φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί μην είναι πάντοτε οι κατάλληλες εξαιτίας των μοναδικών και ποικίλων δομικών και βιολογικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας. Οι τεχνικές απαιτήσεις που περιγράφονται στα τμήματα 4.1, 4.2 και 4.3 κατωτέρω εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Όταν χρειάζεται, και λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζονται πρόσθετες απαιτήσεις.

Η λογική για τη μη κλινική ανάπτυξη και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των σχετικών ειδών και μοντέλων (in vitro και in vivo) πρέπει να εξετάζονται και να αιτιολογούνται στη μη κλινική επισκόπηση. Το ή τα επιλεγέντα ζωικά μοντέλα μπορεί να περιλαμβάνουν ανοσοκατεσταλμένα ζώα, ζώα στα οποία έχει ανασταλεί η έκφραση ενός γονιδίου (ζώα knockout), ανθρωποποιημένα ή διαγονιδιακά ζώα. Πρέπει επίσης να εξετάζεται η χρήση ομόλογων μοντέλων (π.χ. κύτταρα ποντικού που αναλύονται σε ποντικούς) ή μοντέλων προσομοίωσης νοσημάτων, ιδίως όσον αφορά τις μελέτες ανοσογονικότητας και ανοσοτοξικότητας.

Εκτός από τις απαιτήσεις του μέρους Ι, πρέπει να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια, την καταλληλότητα και τη βιοσυμβατότητα όλων των δομικών συστατικών (όπως μήτρες, ικριώματα και τεχνολογικά προϊόντα) καθώς και κάθε πρόσθετης ουσίας (όπως κυτταρικά προϊόντα, βιομόρια, βιοϋλικά και χημικές ουσίες) που υπάρχουν στο τελικό προϊόν και θα λαμβάνονται υπόψη οι φυσικές, μηχανικές, χημικές και βιολογικές τους ιδιότητες.

4.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

Για να προσδιοριστεί η έκταση και το είδος των μη κλινικών μελετών που απαιτούνται για τον προσδιορισμό του κατάλληλου επιπέδου των μη κλινικών δεδομένων ασφάλειας, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο σχεδιασμός και το είδος του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.

4.2.1. *Φαρμακολογία*

α) Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες in vitro και in vivo για τις δράσεις που έχουν σχέση με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση (ήτοι μελέτες απόδειξης της ορθότητας των εικαζόμενων φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών) με τη χρήση μοντέλων και σχετικών ειδών ζώων, προκειμένου να καταδεικνύεται ότι η αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος επιτυγχάνει τον επιδιωκόμενο στόχο (όργανο-στόχος ή κύτταρα-στόχοι) και επιτελεί την προβλεπόμενη λειτουργία της (επίπεδο έκφρασης και λειτουργική δραστηριότητα). Στις κλινικές μελέτες πρέπει επίσης να αναφέρονται η διάρκεια λειτουργίας της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος και το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα.

β) Επιλεκτικότητα ως προς το στόχο: όταν το φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρόκειται να έχει επιλεκτική λειτουργικότητα ή περιορισμένη με βάση το στόχο λειτουργικότητα, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες για την επιβεβαίωση της ειδικότητας καθώς της διάρκειας της λειτουργικότητας και της δραστηριότητάς του στα κύτταρα και ιστούς-στόχους.

4.2.2. *Φαρμακοκινητική*

α) Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει να περιλαμβάνουν διερεύνηση της παραμονής, της κάθαρσης και της κινητοποίησης. Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει επίσης να εξετάζουν τον κίνδυνο μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

β) Μαζί με αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων, πρέπει να υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση λοιμογόνων στοιχείων από τον οργανισμό και τον κίνδυνο μετάδοσης σε τρίτους, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση με βάση το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

▼M9

4.2.3. *Τοξικολογία*

α) Πρέπει να αξιολογείται η τοξικότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας. Επιπλέον, και ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμές της δραστικής ουσίας και των εκδόχων, και να αξιολογείται η in vivo δράση των προϊόντων που σχετίζονται με την εκφραζόμενη αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος και τα οποία δεν έχουν σχέση με τη φυσιολογική λειτουργία του προϊόντος.

β) Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης μπορούν να συνδυάζονται με φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας και μελέτες φαρμακοκινητικής, π.χ. για τη διερεύνηση της παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος.

γ) Όταν προβλέπεται η χορήγηση πολλαπλών δόσεων στον άνθρωπο, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Ο τρόπος και το σχήμα χορήγησης πρέπει να αντανακλούν πιστά τη σχεδιασθείσα κλινική δοσολογία. Όταν η χορήγηση εφάπαξ δόσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη λειτουργικότητα στον άνθρωπο της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Η διάρκεια των μελετών αυτών μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνήθων μελετών τοξικότητας, ανάλογα με τη διάρκεια παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας και τους προβλεπόμενους δυνητικούς κινδύνους. Η διάρκεια των μελετών πρέπει επίσης να αιτιολογείται.

δ) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες γονιδιοτοξικότητας. Ωστόσο, συνήθεις μελέτες γονιδιοτοξικότητας διεξάγονται μόνον όταν οι μελέτες αυτές είναι απαραίτητες για τη δοκιμασία συγκεκριμένης επιμόλυνσης ή συγκεκριμένου συστατικού του συστήματος αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας.

ε) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες καρκινογένεσης. Δεν απαιτείται η διεξαγωγή των συνήθων μελετών διά βίου καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Ωστόσο, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να αξιολογείται το ογκογόνο δυναμικό σε σχετικά μοντέλα in vivo/in vitro.

στ) Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στην ανάπτυξη. Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες σχετικά με τα αποτελέσματα επί της γονιμότητας και της γενικής αναπαραγωγικής λειτουργίας. Εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος, πρέπει να υποβάλλονται και μελέτες εμβρυϊκής και περιγεννητικής τοξικότητας καθώς και μελέτες μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

ζ) Πρόσθετες μελέτες τοξικότητας

— Μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου: για κάθε φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρέπει να υποβάλλονται μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου, εκτός εάν η μη διεξαγωγή τους μπορεί να δικαιολογηθεί επιστημονικά, π.χ. επειδή οι αλληλουχίες νουκλεϊνικού οξέος δεν εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας τα οποία δεν αναμένεται να διαθέτουν ικανότητα ενσωμάτωσης, πρέπει να διεξάγονται μελέτες ενσωμάτωσης εάν από τα δεδομένα σχετικά με την κατανομή στον οργανισμό προκύπτει ότι υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

— Ανοσογονικότητα και ανοσοτοξικότητα: πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

4.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής**

4.3.1. *Φαρμακολογία*

α) Οι πρωτεύουσες φαρμακολογικές μελέτες πρέπει να μπορούν να αποδεικνύουν την ορθότητα της αρχής. Πρέπει επίσης να μελετώνται οι αλληλεπιδράσεις των προϊόντων με βάση κύτταρα με τους περιβάλλοντες ιστούς.

β) Πρέπει να προσδιορίζεται η ποσότητα του προϊόντος που απαιτείται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος/η αποτελεσματική δόση και, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να προσδιορίζεται και η συχνότητα χορήγησης των δόσεων.

▼M9

γ) Για την αξιολόγηση των δυνητικών φυσιολογικών αποτελεσμάτων τα οποία δεν έχουν σχέση με το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα του θεραπευτικού φαρμακευτικού προϊόντος σωματικών κυττάρων, του προϊόντος ιστομηχανικής ή πρόσθετων ουσιών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη δευτερεύουσες φαρμακολογικές μελέτες, επειδή μπορεί να εκκρίνονται βιολογικώς δραστικά μόρια, εκτός από τις πρωτεΐνες που αποτελούν το αντικείμενο ενδιαφέροντος, ή επειδή οι εν λόγω πρωτεΐνες μπορεί να στοχεύουν μη επιθυμητά σημεία.

4.3.2. *Φαρμακοκινητική*

α) Δεν απαιτείται η διεξαγωγή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής για τη διερεύνηση της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της αποβολής. Ωστόσο, πρέπει να διερευνώνται παράμετροι όπως η βιωσιμότητα, η μακροβιότητα, η κατανομή, η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση και η μετανάστευση, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

β) Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής τα οποία παράγουν βιομόρια με συστημική δράση, πρέπει να μελετώνται η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός έκφρασης των μορίων αυτών.

4.3.3. *Τοξικολογία*

α) Πρέπει να γίνεται εκτίμηση της τοξικότητας του τελικού προϊόντος και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμασίες της ή των δραστικών ουσιών, των εκδόχων, των πρόσθετων ουσιών και κάθε επιμολυντή που έχει σχέση με τη διαδικασία.

β) Η διάρκεια των παρατηρήσεων μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνήθων μελετών τοξικότητας και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προβλεπόμενη διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος, μαζί με τα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά του χαρακτηριστικά. Η διάρκεια των παρατηρήσεων πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Με εξαίρεση ό,τι αφορά το ογκογόνο δυναμικό του προϊόντος, δεν απαιτούνται συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης και γονιδιοτοξικότητας.

δ) Πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

ε) Σε περίπτωση προϊόντων με βάση κύτταρα που περιέχουν ζωικά κύτταρα, πρέπει να εξετάζονται τα σχετικά ειδικά προβλήματα ασφάλειας, όπως η μετάδοση ξενογενών παθογόνων στον άνθρωπο.

5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 5

5.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

5.1.1. Οι ειδικές απαιτήσεις που παρατίθενται στο παρόν τμήμα του μέρους IV είναι συμπληρωματικές εκείνων που παρατίθενται στην ενότητα 5 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος.

5.1.2. Όταν η κλινική εφαρμογή των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας προϋποθέτει την πραγματοποίηση ειδικής συνοδού θεραπείας και χειρουργικών επεμβάσεων, πρέπει να διερευνάται και να περιγράφεται η θεραπευτική διαδικασία ως σύνολο, πρέπει δε να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την τυποποίηση και τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών αυτών κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Όταν κατά τις χειρουργικές διαδικασίες για την εφαρμογή, την εμφύτευση ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας χρησιμοποιούνται ιατροτεχνολογικά προϊόντα που μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα εν λόγω ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

Πρέπει να καθορίζεται η ειδική εμπειρογνωμοσύνη που απαιτείται για την εκτέλεση της εφαρμογής, της εμφύτευσης, της χορήγησης ή των δραστηριοτήτων παρακολούθησης. Όταν χρειάζεται, πρέπει να υποβάλλονται το πρόγραμμα κατάρτισης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας στις διαδικασίες χρήσης, εφαρμογής, εμφύτευσης ή χορήγησης των προϊόντων αυτών.

▼M9

5.1.3. Δεδομένου ότι, λόγω της φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, κατά την κλινική ανάπτυξη των προϊόντων η διαδικασία παρασκευής τους μπορεί να τροποποιείται, μπορεί να απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την απόδειξη της συγκρισιμότητας.

5.1.4. Κατά την κλινική ανάπτυξη πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι που προκύπτουν από δυνητικούς λοιμογόνους παράγοντες ή τη χρήση υλικών ζωικής προέλευσης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για τη μείωση αυτών των κινδύνων.

5.1.5. Η επιλογή της δόσης και το σχήμα χρήσης πρέπει να καθορίζονται σε μελέτες προσδιορισμού της δόσης.

5.1.6. Η αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων ενδείξεων πρέπει να υποστηρίζεται με σχετικά αποτελέσματα κλινικών μελετών στις οποίες θα έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικώς σημαντικά τελικά σημεία για την προβλεπόμενη χρήση. Για ορισμένες κλινικές συνθήκες μπορεί να απαιτείται και η απόδειξη της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υποβάλλεται και η στρατηγική για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας.

5.1.7. Στο σχέδιο διαχείρισης των κινδύνων πρέπει να περιλαμβάνεται στρατηγική για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

5.1.8. Όσον αφορά τα συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας πρέπει να σχεδιάζονται και να διενεργούνται για το συνδυασμένο προϊόν ως σύνολο.

5.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

5.2.1. *Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο*

Οι μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο θα περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πτυχές:

α) μελέτες απέκκρισης για τη μελέτη της αποβολής των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας·

β) μελέτες κατανομής στον οργανισμό·

γ) μελέτες φαρμακοκινητικής του φαρμακευτικού προϊόντος και των λειτουργικών ομάδων που είναι υπεύθυνες για τη γονιδιακή έκφραση (π.χ. εκφραζόμενες πρωτεΐνες ή γονιδιακές υπογραφές).

5.2.2. *Μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο*

Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο πρέπει να εξετάζουν την έκφραση και τη λειτουργία της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.

5.2.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:

α) την εμφάνιση ικανού προς πολλαπλασιασμό φορέα·

β) την εμφάνιση νέων στελεχών·

γ) την ανακατάταξη υφιστάμενων γονιδιωματικών αλληλουχιών·

δ) τη νεοπλασματική εξεργασία που οφείλεται στο μεταλλαξιογόνο δυναμικό του ενσωματωθέντος γενετικού υλικού.

5.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων**

5.3.1. *Θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων, ο τρόπος δράσης των οποίων βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων*

Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων των οποίων ο τρόπος δράσης βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων, πρέπει να εξετάζονται, εάν είναι εφικτό, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά (και ειδικότερα η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός της έκφρασης) αυτών των μορίων.

▼**M9**

5.3.2. *Κατανομή στον οργανισμό, παραμονή και μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων*

Η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.

5.3.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:

α) την κατανομή και την εμφύτευση μετά τη χορήγηση·

β) την έκτοπη εμφύτευση·

γ) τον ογκογόνο μετασχηματισμό και την πιστότητα της κυτταρικής/ιστικής σειράς.

5.4. **Ειδικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής**

5.4.1. *Μελέτες φαρμακοκινητικής*

Όταν οι συμβατικές μελέτες φαρμακοκινητικής δεν είναι κατάλληλες για τα προϊόντα ιστομηχανικής, η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η αποδόμηση των συστατικών του προϊόντος ιστομηχανικής πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.

5.4.2. *Μελέτες φαρμακοδυναμικής*

Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής πρέπει να σχεδιάζονται και να προσαρμόζονται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των προϊόντων ιστομηχανικής. Πρέπει να αποδεικνύεται η ορθότητα της αρχής και να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την κινητική του προϊόντος, προκειμένου να επιτευχθεί η προβλεπόμενη αναγέννηση, επιδιόρθωση ή αντικατάσταση. Πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη κατάλληλοι φαρμακοδυναμικοί δείκτες που έχουν σχέση με την προβλεπόμενη λειτουργία ή λειτουργίες και τη δομή του προϊόντος.

5.4.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Εφαρμόζονται τα προβλεπόμενα στο τμήμα 5.3.3.

▼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 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 ([2]) 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]) 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								
Άρθρο 1 σημείο 28			Άρθρο 10 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 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										
Άρθρο 6 παράγραφος 1	Άρθρο 3 εδάφιο 1										
Άρθρο 6 παράγραφος 2					Άρθρο 2 1η φράση						

▼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 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								

▼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 21	Άρθρο 4β										
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								
Άρθρο 34			Άρθρο 14 παράγραφος 2 έως 4								
Άρθρο 35			Άρθρο 15								

▼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 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								
Άρθρο 51 παράγραφος 3			Άρθρο 22 παράγραφος 2								
Άρθρο 52			Άρθρο 25								
Άρθρο 53											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 54									Άρθρο 2 παράγρα-φος 1		
Άρθρο 55									Άρθρο 3		
Άρθρο 56									Άρθρο 4 παράγρα-φος 1		
Άρθρο 57									Άρθρο 5 παράγρα-φος 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 παράγραφος 3		
Άρθρο 63 παράγραφος 1									Άρθρο 4 παράγρα-φος 2		
Άρθρο 63 παράγραφος 2									Άρθρο 8		
Άρθρο 63 παράγραφος 3									Άρθρο 10 παράγραφος 5		

▼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 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			
Άρθρο 75								Άρθρο 6 παράγραφος 2			
Άρθρο 76							Άρθρο 2				
Άρθρο 77							Άρθρο 3				
Άρθρο 78							Άρθρο 4 παράγραφος 1				
Άρθρο 79							Άρθρο 5				

▼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 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	
Άρθρο 95										Άρθρο 10	
Άρθρο 96										Άρθρο 11	
Άρθρο 97 παράγραφος 1 έως 4										Άρθρο 12 παράγραφος 1 και 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 97 παράγραφος 5										Άρθρο 12 παράγραφος 4	
Άρθρο 98										Άρθρο 13	
Άρθρο 99										Άρθρο 14	
Άρθρο 100											Άρθρο 6 παράγρα-φος 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								

▼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 122			Άρθρο 30								
Άρθρο 123			Άρθρο 33								
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	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—