383L0570

28.11.83 *EUROOPAN YHTEISÖJEN VIRALLINEN LEHTI* N:o L 332/1

NEUVOSTON DIREKTIIVI,

annettu 26 päivänä lokakuuta 1983,

lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annettujen direktiivien 65/65/ETY, 75/318/ETY ja 75/319/ETY muuttamisesta

(83/570/ETY)

EUROOPAN YHTEISÖJEN NEUVOSTO, joka

ottaa huomioon Euroopan talousyhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 100 artiklan,

ottaa huomioon komission ehdotuksen,

ottaa huomioon Euroopan parlamentin lausunnon[1],

ottaa huomioon talous- ja sosiaalikomitean lausunnon[2],

sekä katsoo, että

lääkevalmisteita koskevan lainsäädännön lähentämiseen liittyvät direktiivit on mukautettava tieteen kehitykseen sekä otettava huomioon niiden antamisen jälkeen saatu kokemus,

lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annetun toisen neuvoston direktiivin 75/319/ETY[3] 15 artiklan 2 kohdassa säädetään, että komissio antaa neuvostolle viimeistään neljän vuoden kuluttua siitä, kun edellä mainittu direktiivi tuli sovellettavaksi, ehdotuksen tarpeellisiksi toimenpiteiksi lääkevalmisteiden vapaan liikkuvuuden jäljellä olevien esteiden poistamiseksi,

kansanterveyden ja lääkkeiden vapaan liikkuvuuden kannalta on välttämätöntä, että toimivaltaisilla viranomaisilla on käytettävissään kaikki tarpeelliset, markkinoille saattamista koskevan luvan saaneita lääkevalmisteita koskevat tiedot, jotka perustuvat erityisesti yhteenvetoihin muissa jäsenvaltioissa hyväksyttyjen valmisteiden ominaisuuksista,

on tarpeen täsmentää yksityiskohtaisesti tietyt lääkevalmisteiden fysikaalis-kemiallisia, biologisia tai mikrobiologisia kokeita koskevat säännökset ja ottaa kansanterveyden turvaamiseksi käyttöön biologisen hyväksikäytettävyyden periaate ja mutageenisuuskokeet, ja

---

(1) EYVL N:o C 287, 9.11.1981, s. 127
(2) EYVL N:o C 189, 30.7.1981, s. 39
(3) EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 13

tällä tavoin aikaansaadun lainsäädännön lähentämisellä olisi luotava mahdollisuudet, että yhdenmukaistettujen säännösten perusteella yhdessä jäsenvaltiossa valmistettu ja markkinoille saatettu lääkevalmiste sallitaan toisessa jäsenvaltiossa, ottamalla alkuperäinen markkinoille saattamista koskeva lupa asianmukaisesti huomioon, paitsi poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa edellytetään direktiivillä 75/319/ETY perustetun lääkevalmistekomitean lausunto,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

1 artikla

Muutetaan lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 26 päivänä tammikuuta 1965 annettu neuvoston direktiiviä 65/65/ETY[1] seuraavasti:

1. Muutetaan 4 artiklan toista kohtaa seuraavasti:

   a) poistetaan 6 alakohdasta sanat "jos se on alle kolme vuotta";

   b) korvataan englanninkielisessä toisinnossa 8 alakohdan a alakohdassa sanat "List of published references" sanalla "a bibliography"; sekä

   c) korvataan 9 alakohta seuraavasti:

      "9. yhteenveto valmisteen ominaisuuksista, joka on laadittu 4 a artiklan mukaisesti, yksi tai useampi näyte tai vedos lääkevalmisteen pakkauksesta sekä pakkausseloste, milloin tällainen on säädetty valmisteeseen liitettäväksi."

2. Lisätään 4 a artikla seuraavasti:

   "4 a artikla

   Edellä 4 artiklan toisen kohdan 9 alakohdassa tarkoitetussa yhteenvedossa valmisteen ominaisuuksista tulee olla seuraavat tiedot:

   1. lääkevalmisteen nimitys;

   2. vaikuttavien aineiden ja apuaineiden ainesosien koostumus laadun ja määrän suhteen, lääkkeen oikean annostelun kannalta olennaiset tiedot; Maailman terveysjärjestön suosittelemaa kansainvälistä yleistä nimeä on käytettävä, mikäli tällainen on olemassa, tai kun tämä ei ole mahdollista, tavallista yleisnimeä tai kemiallista kuvausta;

   3. lääkemuoto;

   4. farmakologiset ominaisuudet sikäli kuin tämä tieto on hyödyllistä hoidollisiin tarkoituksiin, farmakokineettiset erityistiedot;

   5. kliiniset tiedot:

      5.1 terapeuttiset käyttötarkoitukset,

      5.2 vastaoireet,

      5.3 epätoivotut vaikutukset (esiintymistiheys ja vakavuus),

      5.4 käyttöön liittyvät erityiset varotoimenpiteet,

      5.5 käyttö raskauden ja imetyksen aikana,

      5.6 yhteisvaikutukset muun lääkityksen kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset,

      5.7 aikuisille ja, milloin tarpeen, lapsille tarkoitettu annostus ja antotapa

[1] EYVL N:o 22, 9.2.1965, s. 369/65

5.8 yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vasta-aineet),

5.9 erityisvaroitukset,

5.10 vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita; sekä

6. farmaseuttiset tiedot:

6.1 yhteensopimattomuudet (pääasialliset),

6.2 kestävyysaika, tarvittaessa valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun pakkaus avataan ensimmäisen kerran,

6.3 erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,

6.4 pakkaustyyppi ja koostumus,

6.5 markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimi tai toiminimi ja kotipaikka."

3. Lisätään 4 b artikla seuraavasti:

"4 b artikla

Kun 3 artiklassa tarkoitettu markkinoille saattamista koskeva lupa on myönnetty, tulee sen jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten, jota asia koskee, toimittaa markkinoille saattamisesta vastaavalle henkilölle tieto valmisteen ominaisuuksia koskevasta yhteenvedosta. Toimivaltaisten viranomaisten on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että yhteenvedossa esitetyt tiedot ovat markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen yhteydessä tai myöhemmin esitettyjen tietojen mukaisia."

4. Lisätään 9 a artikla seuraavasti:

"9 a artikla

Sen jälkeen kun lupa on myönnetty, on markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön otettava 4 artiklan 7 alakohdassa säädettyjen tarkastusmenetelmien osalta huomioon tekniikan ja tieteen kehitys ja esitettävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotka ovat tarpeen sen mahdollistamiseksi, että lääkevalmisteet tarkastetaan yleisesti hyväksytyin tieteellisin menetelmin. Sen jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten, joita asia koskee, on hyväksyttävä nämä muutokset."

5. Muutetaan 10 artiklaa seuraavasti:

"10 artikla

Lupa on voimassa viisi vuotta ja se on luvan haltijan hakemuksesta uudistettavissa viideksi vuodeksi kerrallaan; hakemus on tehtävä viimeistään kolme kuukautta ennen luvan päättymistä."

6. Muutetaan 11 artiklan toinen kohta seuraavasti:

"Markkinoille saattamista koskeva lupa on keskeytettävä tai peruutettava, jos ilmenee, että 4 ja 4 a artiklan mukaisesti toimitetuissa asiakirjoissa esitetyt tiedot ovat virheellisiä tai niitä ei ole muutettu 9 a artiklan mukaisesti, taikka jos tämän direktiivin 8 artiklassa tai lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annetun toisen neuvoston direktiivin 75/319/ETY [1] 27 artiklassa tarkoitettuja tutkimuksia ei ole suoritettu.

---

[1] EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 13"

7. Muutetaan 13 artiklan ensimmäisen kohdan 1, 2 ja 7 alakohtaa seuraavasti:

"1. lääkevalmisteen nimitys, joka voi olla kuvitteellinen nimi taikka yleisnimi, johon liittyy tavaramerkki tai valmistajan nimi, taikka tieteellinen nimitys, johon liittyy tavaramerkki tai valmistajan nimi.

Milloin ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävän lääkkeen erityisnimi on kuvitteellinen nimi, on tämän jälkeen liitettävä helposti luettavin kirjaimin Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleinen nimitys silloin, kun tällainen nimitys on olemassa, tai milloin tällaista nimitystä ei ole, tavanomainen yleisnimi;

2. selostus vaikuttavien aineiden laadusta ja määrästä annosyksikköä kohden tai antomuodon mukaisesti tarkkaa tilavuutta tai painoa kohden, käyttäen Maailman terveysjärjestön suosittelemia kansainvälisiä yleisiä nimiä silloin, kun tällaiset nimitykset ovat olemassa, tai milloin tällaisia nimitystä ei ole, tavanomaisia yleisnimiä;"

"7. viimeinen käyttöpäivämäärä selväkielisesti;"

2 artikla

Lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyviä analyyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annetun neuvoston direktiivin 75/318/ETY(1) liitettä muutetaan seuraavasti:

1) Korvataan 1 osan C jakson 1 kohdan seitsemäs alakohta seuraavasti:

"Lähtöaineiden jokaisesta erästä suoritettavat rutiinimaiset kokeet on mainittava markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät tuon farmakopean laatuvaatimukset."

Lisätään 8 kohtaan seuraava lause:

"Toimivaltaisten viranomaisten tulee ilmoittaa tästä kyseessä olevasta farmakopeasta vastuussa oleville viranomaisille."

2) Lisätään 1 osan C jaksoon kohta seuraavasti:

"3. **Biologiseen hyväksikäytettävyyteen vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet**

Jäljempänä luetellut vaikuttavia aineita koskevat tiedot, riippumatta siitä, sisältyvätkö ne farmakopeaan, on toimitettava osana vaikuttavia ainesosia koskevaa yleistä kuvausta, jos lääkkeen biologinen hyötyosuus riippuu niistä:

— kidemuoto ja liukoisuuskertoimet,

— hiukkaskoko, soveltuvissa tapauksissa jauhamisen jälkeen,

— hydrataatiotila,

— öljy/vesi jakaantumiskerroin (1).

Kolmea ensimmäistä luetelmakohtaa ei sovelleta aineisiin, joita käytetään ainoastaan liuoksina.

(1) Toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myös pK- ja pH-arvot, jos he pitävät tätä tietoa olennaisena."

3) Lisätään 1 osan E jaksoon ensimmäinen kohta seuraavasti:

"Lääkevalmiste-erä käsittää, lopputuotteen tarkastusta varten, kaikki lääkemuotoon kuuluvat yksiköt, jotka on tehty samasta alkuperäisestä ainemassasta ja jotka ovat läpikäyneet yksittäisen valmistustoimintajakson tai yksittäisen sterilointitoiminnon tai,

(1) EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 1

kun on kyse jatkuvasta tuotantoprosessista, kaikki määrättynä aikana valmistetut yksiköt."

4) Lisätään 1 osan E jakson 1 kohtaan neljäs alakohta seuraavasti:

"Lisäksi suun kautta annosteltavista kiinteistä lääkemuodoista tulee suorittaa *in vitro* tutkimukset vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden vapautumisesta ja liukenevuusnopeudesta; nämä tutkimukset tulee suorittaa myös silloin, kun annostelu tapahtuu muulla tavoin, jos kyseessä olevan jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset katsovat tämän tarpeelliseksi. Koeolosuhteet, käytetyt laitteet ja standardit tulee selostaa riittävän yksityiskohtaisesti sikäli kuin niitä ei ole vahvistettu Euroopan farmakopeassa tai jäsenvaltioiden kansallisissa farmakopeoissa. Sama koskee tapauksia, joissa tällaisten farmakopeoiden mukaisia menetelmiä ei voi soveltaa."

5) Lisätään 1 osan E jakson 2 kohtaan toisen ja kolmannen alakohdan väliin alakohdat seuraavasti:

"Ilman asianmukaisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa olla valmistushetkellä suurempi kuin +/- 5 %.

Säilyvyystutkimusten perusteella valmistajan on esitettävä ja perusteltava lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuuden suurimmat hyväksyttävät poikkeamat esitetyn kelpoisuusajan loppuun saakka."

6) Korvataan 1 osan E jakson 3 kohdassa kolmas alakohta seuraavasti:

"Ylärajakoe on pakollinen sellaisten säilytysaineiden ja minkä tahansa muiden apuaineiden osalta, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin. Ylä- ja alarajakoe on pakollinen apuaineen suhteen, jos se saattaa vaikuttaa vaikuttavan aineen biologiseen hyötyosuuteen, jollei biologista hyötyosuutta voida taata muunlaisin sopivin kokein."

7) Direktiivin 1 osan E jakson 5 kohdassa:

— korvataan ensimmäinen alakohta seuraavasti:

"Jos lääkemuodon yleinen monografia esitetään Euroopan farmakopeassa tai, jos näin ei ole, jäsenvaltioiden kansallisissa farmakopeoissa, on lopputuotteiden täytettävä niissä esitetyt vaatimukset. Jos monografiaa ei ole, lopputuotteen laatuvaatimuksiin tulisi sisältyä seuraavat kokeet sikäli kuin se on lääkemuodon kohdalla tarkoituksenmukaista."

— muutetaan yhdeksättä, kahdettatoista, kolmattatoista ja viidettätoista alakohtaa seuraavasti:

"Ruiskeena annettavat valmisteet: "10 ml" korvataan "15 ml":lla.

"Voiteet, emulsiovoiteet, jne.: väri ja konsistenssi; vaikuttavien aineiden hiukkaskoko; paino ja hyväksyttävä vaihteluraja; pakkauksen luonne; mikrobiologiset tarkastuskokeet, jos tarpeen."

"Lietteet: väri, sedimentaationopeus; mikäli sedimentti muodostuu, miten helposti lietemuoto voidaan palauttaa."

"Peräpuikot ja kohtupuikot: väri, vaikuttavien aineiden hiukkaskoko; paino ja hyväksyttävä vaihtelu yksikköpainossa; sulamislämpötila tai hajoamisaika, sekä näiden määrittämiseen käytettävät menetelmät."

8) Lisätään 2 osan I lukuun jakso otsikoiden D ja E väliin seuraavasti:

"D a. MUTAGEENINEN POTENTIAALI

Mutageenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen geneettiseen materiaaliin ja jotka tekevät jälkeläiset pysyvästi tai perinnöllisesti erilaisiksi kuin edeltäjänsä. Tämä tutkimus on pakollinen kaikille uusille aineille.

Tulosten lukumäärä ja tyyppi sekä niiden arvioinnin perusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemuksen jättämishetkellä."

9) Korvataan 2 osan I luvun E jakso seuraavasti:

"E. KARSINOGEENINEN POTENTIAALI

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. aineista, jotka ovat läheisiä kemiallisia analogeja tunnettujen karsinogeenisten tai karsinogeenisia vaikutuksia edistävien yhdisteiden kanssa;

2. aineista, jotka ovat aiheuttaneet epäiltyjen muutosten lisääntymistä toksikologisissa pitkäaikaistutkimuksissa;

3. aineista, jotka ovat aiheuttaneet epäiltyjen muutosten lisääntymistä mutageenisuuskokeissa tai muissa lyhytaikaisissa karsinogeenisuuskokeissa.

Tällaiset kokeet voidaan vaatia myös aineista, jotka sisältyvät lääkevalmisteeseen, jota annetaan todennäköisesti säännöllisesti pitkänä potilaan elämän jaksona.

Kokeiden yksityiskohtia määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila hakemuksen jättöhetkellä."

10) Lisätään 2 osan I luvun G jaksoon uusi kohta neljännen ja viidennen alakohdan väliin seuraavasti:

"Lääkkeistä, joista on suoritettava biologisen hyötyosuuden arviointi, on tietojen sisällettävä muutokset tuloksissa ajan funktiona ja, yleisemmin, osoitettava valmisteen tai sen metaboliittien biologinen hyötyosuus."

11) Muutetaan 3 osan II luku seuraavasti:

— korvataan otsikko seuraavasti:

"A. FARMAKOLOGISET ILMOITUKSET (Kliininen farmakologia ja biologinen hyötyosuus)"

— lisätään kohta seuraavasti:

"5. Biologisen hyötyosuuden arviointi on suoritettava kaikissa tapauksissa, joissa se on olennaista potilaiden edun kannalta, esimerkiksi jos terapeuttinen turvallisuusindeksiluku on alhainen tai jos aikaisemmat kokeet ovat paljastaneet epäsäännöllisyyksiä, jotka voivat liittyä vaihtelevaan imeytymiseen, tai jos tämä menettely on tarpeen direktiivin 65/65/EEC 4 artiklan 8 alakohdassa tarkoitetuille lääkevalmisteille."

3 artikla

Korvataan direktiivin 75/319/ETY III luku seuraavasti:

"III LUKU

Lääkevalmistekomitea

8 artikla

1. Markkinoille saattamista koskevien lupien myöntämispäätöksiä koskevan jäsenvaltioiden yhteisen kannan omaksumisen helpottamiseksi ja siten lääkevalmisteiden vapaan liikkuvuuden edistämiseksi perustetaan lääkevalmistekomitea, jäljempänä 'komitea'. Komiteassa on jäsenvaltioiden ja komission edustajat.

2. Komitean tehtävänä on jäsenvaltion tai komission pyynnöstä tutkia 9–14 artiklan mukaisesti kysymykset direktiivin 65/65/ETY 5, 11 tai 20 artiklan soveltamisesta.

3. Komitea vahvistaa työjärjestyksensä.

9 artikla

1. Helpottaakseen markkinoille saattamista koskevan luvan saamista ainakin kahdessa muussa jäsenvaltiossa siten, että yhdessä jäsenvaltiossa direktiivin 65/65/EEC 3 artiklan mukaisesti myönnetty lupa otetaan aiheellisella tavalla huomioon, mainittu luvan haltija voi esittää hakemuksen niiden jäsenvaltioiden, joita asia koskee, toimivaltaisille viranomaisille yhdessä direktiivin 65/65/ETY 4, 4 a, ja 4 b artiklassa tarkoitettujen ilmoitusten ja asiakirjojen kanssa. Hänen tulee vakuuttaa tämän yhdenmukaisuus ensimmäisen jäsenvaltion hyväksymän markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvän aineiston kanssa, eritellen siihen mahdollisesti sisältyvät lisäykset, ja osoittaa, että kaikki osana tätä menettelyä jätetty markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvä aineisto on yhdenmukaista.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan tulee antaa tämä hakemus komitean tietoon, ilmoittaa sille jäsenvaltioista, joita asia koskee, ja lähettää sille jäljennös luvastaan. Hänen tulee ilmoittaa asiasta myös sille jäsenvaltiolle, joka myönsi hänelle alkuperäisen luvan ja antaa sille tiedoksi mahdolliset lisäykset alkuperäiseen markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvään aineistoon; tuo jäsenvaltio voi vaatia hakijaa toimittamaan sille kaikki tarpeelliset ilmoitukset ja asiakirjat, jotta se voisi tarkastaa jätetyn markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvän aineiston yhdenmukaisuuden sen markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvän aineiston suhteen, josta se teki päätöksensä.

3. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan tulee antaa tiedoksi päivämäärät, jolloin markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvät aineistot lähetettiin kyseessä oleville jäsenvaltioille. Heti kun komitea on saanut tietoonsa, että kaikilla kyseessä olevilla jäsenvaltioilla on markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvä aineisto, sen tulee viipymättä ilmoittaa kaikille jäsenvaltioille ja hakijalle se päivämäärä, jolloin viimeinen jäsenvaltio, jota asia koskee, vastaanotti markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvän aineiston. Kyseessä olevan/olevien jäsenvaltio(ide)n tulee joko myöntää markkinoille saattamista koskeva lupa 120 päivän kuluessa edellä mainitusta päivämäärästä, ottaen asianmukaisesti huomioon 1 kohdan mukaisesti myönnetty lupa, tai perustella päinvastainen kantansa.

10 artikla

1. Jos jäsenvaltio toteaa, että se ei voi myöntää markkinoille saattamista koskevaa lupaa, tulee sen toimittaa komitealle ja lääkevalmisteen markkinoille saattamisesta vastaavalle

henkilölle tämän direktiivin 9 artiklan 3 kohdassa säädetyissä määräajoissa perusteltu kielteinen kantansa direktiivin 65/65/ETY 5 artiklan mukaisesti.

2. Tämän määräajan päätyttyä asia saatetaan komitean käsiteltäväksi ja 14 artiklassa tarkoitettua menettelyä sovelletaan.

3. Vastaanotettuaan 1 kohdassa tarkoitetun perustellun kielteisen kannan, tulee valmisteen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön välittömästi lähettää komitealle jäljennös 9 artiklan 1 kohdassa luetelluista ilmoituksista ja asiakirjoista.

11 artikla

Jos tietystä lääkevalmisteesta on direktiivin 65/65/ETY 4 ja 4 a artiklan mukaisesti jätetty useita markkinoille saattamista koskevia lupahakemuksia ja yksi tai useampi jäsenvaltio on myöntänyt markkinoille saattamista koskevan luvan, kun taas yksi tai useampi jäsenvaltio on evännyt hakemuksen, voi jäsenvaltio, jota asia koskee, tai komissio siirtää asian komitealle, tämän direktiivin 14 artiklassa tarkoitettua menettelyä soveltaen.

Edellä mainittua sovelletaan myös tilanteessa, jossa yksi tai useampi jäsenvaltio on keskeyttänyt markkinoille saattamista koskevan luvan tai peruuttanut sen, kun taas yksi tai useampi jäsenvaltio ei ole tätä tehnyt.

Molemmissa tapauksissa lääkevalmisteen markkinoille saattamisesta vastaavalle henkilölle tulee ilmoittaa jokaisesta komitean päätöksestä, joka koskee 14 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamista.

12 artikla

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat yhteisön etua koskevissa erityistapauksissa, saattaa asian komitean käsiteltäväksi ennen kuin ne tekevät päätöksen markkinoille saattamista koskevaa lupaa koskevasta hakemuksesta tai luvan keskeyttämisestä tai peruuttamisesta.

13 artikla

1. Toimivaltaisten viranomaisten tulee laatia arviointikertomus ja kannanottonsa jokaisen uutta vaikuttavaa ainetta sisältävän lääkevalmisteen, jolle haetaan ensimmäisen kerran markkinoille saattamista koskevaa lupaa asianomaisissa jäsenvaltioissa, markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvästä aineistosta analyyttisten, farmakologis-toksikologisten kokeiden ja kliinisten lääketutkimusten tulosten osalta.

2. Heti kun 9 artiklassa tarkoitettu tiedoksianto on vastaanotettu, tulee toimivaltaisten viranomaisten välittömästi toimittaa niille jäsenvaltioille, joita asia koskee, kaikki kyseiseen lääkevalmisteeseen liittyvät arviointikertomukset sekä yhteenveto markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvästä aineistosta. Tämä kertomus tulee toimittaa myös komitealle, jos asia toimitetaan komitean käsiteltäväksi 10 artiklan nojalla.

Arviointikertomus tulee toimittaa myös muille jäsenvaltioille, joita asia koskee, ja komitealle heti kun asia on 11 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti saatettu komitean käsiteltäväksi. Näin toimitettu arviointikertomus on luottamuksellinen.

Toimivaltaisten viranomaisten tulee saattaa arviointikertomus ajan tasalle heti kun niillä on hallussaan sellaista tietoa, jolla on merkitystä tehon ja haittojen välisen suhteen arvioinnille.

14 artikla

1. Jos tässä artiklassa tarkoitettuun menettelyyn viitataan, komitean on päätettävä asiasta ja annettava perusteltu lausunto 60 päivän kuluessa siitä päivästä, jona asia saatettiin sen käsiteltäväksi.

Edellä 10 artiklassa tarkoitetuissa tapauksissa valmisteen markkinoille saattamisesta vastaavaa henkilöä voidaan hänen pyynnöstään kuulla suullisesti tai kirjallisesti ennen kuin komitea antaa lausuntonsa. Komitea voi pidentää edellisessä kohdassa tarkoitettua määräaikaa antaakseen hakijalle aikaa tulla kuulluksi suullisesti tai kirjallisesti.

Edellä 11 artiklassa tarkoitetussa tapauksessa valmisteen markkinoille saattamisesta vastaavaa henkilöä voidaan pyytää tulemaan suullisesti tai kirjallisesti kuultavaksi.

2. Komitean lausunnon tulee koskea niitä 10 artiklan 1 kohdassa säädetyn eriävän mielipiteen perusteita ja perusteita, joilla markkinoille saattamista koskeva lupahakemus on evätty tai keskeytetty taikka peruutettu 11 artiklassa tarkoitetuissa tapauksissa.

Komitean on ilmoitettava välittömästi jäsenvaltioille, joita asia koskee, ja valmisteen markkinoille saattamisesta vastaavalle henkilölle lausunnostaan tai jäsentensä mielipiteistä, jos asiassa on erilaisia kantoja.

3. Kyseessä olevien jäsenvaltioiden on 60 päivän kuluessa 2 kohdassa tarkoitetun tiedon vastaanottamisesta päättää mitkä toimenpiteet ne aikovat toteuttaa komitean lausunnon johdosta. Niiden tulee välittömästi ilmoittaa komitealle päätöksestään.

15 artikla

1. Komissio antaa joka toinen vuosi neuvostolle kertomuksen tässä luvussa säädetyn menettelyn toiminnasta ja sen vaikutuksista yhteisön sisäisen kaupan kehittymiseen.

2. Komissio antaa saatujen kokemusten perusteella viimeistään neljän vuoden kuluttua siitä, kun tämä direktiivi tuli sovellettavaksi, neuvostolle ehdotuksen aiheelliseksi toimenpiteiksi lääkevalmisteiden vapaata liikkuvuutta koskevien jäljellä olevien esteiden poistamiseksi.

3. Neuvosto päättää komission ehdotuksesta viimeistään vuoden kuluttua siitä, kun se saatettiin neuvoston käsiteltäväksi."

4 artikla

Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan 24 kuukauden kuluessa sen tiedoksi antamisesta ([1]). Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä.

Ensimmäisessä kohdassa tarkoitetun määräajan päätyttyä esitettyjen markkinoille saattamista koskevien lupahakemusten on oltava tämän direktiivin säännösten mukaisia.

([1]) Tämä direktiivi on annettu tiedoksi jäsenvaltioille 31 päivänä lokakuuta 1983.

Tämän direktiivin 1 ja 2 artiklaa tulee tarvittaessa asteittain laajentaa koskemaan olemassa olevia lääkevalmisteita direktiivin 75/319/ETY 39 artiklan 2 kohdassa säädetyn ajan loppuun mennessä.

Jäsenvaltioiden on toimitettava tässä direktiivissä tarkoitetuista kysymyksistä antamansa keskeiset kansalliset säännökset kirjallisina komissiolle.

5 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Luxemburgissa 26 päivänä lokakuuta 1983.

Neuvoston puolesta
G. MORAITIS
Puheenjohtaja