II

(Besluiten waarvan de publikatie niet voorwaarde is voor de toepassing)

RAAD

RICHTLIJN VAN DE RAAD

van 26 oktober 1983

houdende wijziging van de Richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten

(83/570/EEG)

DE RAAD VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap, inzonderheid op artikel 100,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Europese Parlement (1),

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité (2),

Overwegende dat de richtlijnen betreffende de aanpassing van de wetgevingen inzake farmaceutische specialiteiten dienen te worden aangepast aan de vooruitgang van de wetenschap en rekening dienen te houden met de sinds de aanname ervan opgedane ervaring;

Overwegende dat in artikel 15, lid 2, van de Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (3) is bepaald dat de Commissie uiterlijk 4 jaar na het van kracht worden van deze richtlijn aan de Raad een voorstel voorlegt, bevattende alle passende maatregelen tot opheffing van de nog bestaande belemmeringen voor het vrije verkeer van farmaceutische specialiteiten;

Overwegende dat het met het oog op de volksgezondheid en het vrije verkeer van geneesmiddelen nodig is dat de bevoegde instanties kunnen beschikken over alle nuttige gegevens met betrekking tot de specialiteiten waarvoor een vergunning is verleend, in het bijzonder op basis van de in de andere Lid-Staten aangenomen samenvattingen van de kenmerken van de produkten;

Overwegende dat het nodig is sommige bepalingen inzake fysisch-chemische, biologische of microbiologische proeven op farmaceutische specialiteiten nader toe te lichten en het beginsel van onderzoek naar biologische beschikbaarheid en mutagene werking in te voeren ten einde de volksgezondheid te beschermen;

(1) PB nr. C 287 van 9. 11. 1981, blz. 127.
(2) PB nr. C 189 van 30. 7. 1981, blz. 39.
(3) PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 13.

Overwegende dat de aanpassing van de wetgeving op dit gebied tot gevolg moet hebben, dat een specialiteit die in één Lid-Staat wordt vervaardigd en in de handel gebracht op grond van geharmoniseerde bepalingen, kan worden toegelaten in de andere Lid-Staten, waarbij naar behoren rekening wordt gehouden met de oorspronkelijke vergunning, zulks met uitzondering van bijzondere gevallen die worden onderworpen aan het oordeel van het Comité voor farmaceutische specialiteiten, ingesteld bij Richtlijn 75/319/EEG,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten [1] wordt als volgt gewijzigd:

1. in artikel 4, tweede alinea:

   a) punt 6, vervallen de woorden „wanneer deze minder dan drie jaar is";

   b) punt 8, sub a), van de Engelse versie, worden de woorden „a list of published references" vervangen door „a bibliography";

   c) wordt punt 9 als volgt gelezen:

   „9. Een samenvatting van de kenmerken van het produkt, overeenkomstig artikel 4 bis, één of meer monsters of modellen van het handelsspecimen van de farmaceutische specialiteit en de bijsluiter, indien deze dient te worden bijgevoegd.";

2. volgend artikel wordt ingevoegd:

   „Artikel 4 bis

   De in artikel 4, tweede alinea, punt 9, vermelde samenvatting van de kenmerken van het produkt bevat de volgende inlichtingen:

   1. naam van de specialiteit;

   2. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame bestanddelen en aan bestanddelen van het excipiëns waarvan de kennis onmisbaar is voor de juiste toediening van het geneesmiddel; de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benamingen worden gebruikt wanneer zulke benamingen bestaan, dan wel, bij het ontbreken hiervan, de algemeen gebruikelijke benamingen of de scheikundige benamingen;

   3. farmaceutische vorm;

   4. farmacologische eigenschappen en, voor zover van belang voor de therapeutische toepassing, farmacokinetische gegevens;

   5. klinische gegevens:

      5.1. therapeutische indicaties
      5.2. contra-indicaties
      5.3. ongewenste bijwerkingen (frequentie en ernst)
      5.4. bijzondere voorzorgen bij gebruik
      5.5. gebruik tijdens zwangerschap en lactatie
      5.6. onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen of stoffen
      5.7. dosering en wijze van toediening voor volwassenen en, voor zover noodzakelijk, voor kinderen

(1) PB nr. 22 van 9. 2. 1965, blz. 369/65.

5.8. overdosering (symptomen, behandeling in noodgevallen, tegengiffen)
5.9. bijzondere waarschuwingen
5.10. invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en om machines te gebruiken;

6. farmaceutische gegevens:

6.1. (voornaamste) gevallen van onverenigbaarheid
6.2. houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het produkt of wanneer de verpakking voor de eerste maal wordt geopend
6.3. bijzondere maatregelen bij opslag
6.4. aard en inhoud van de verpakking
6.5. naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.";

3. volgend artikel wordt ingevoegd:

„Artikel 4 ter

Bij het verlenen van de in artikel 3 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen, delen de bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staat aan degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, de samenvatting van de kenmerken van het produkt in de door hen goedgekeurde vorm mede. De bevoegde instanties treffen alle nodige maatregelen opdat de gegevens in de samenvatting in overeenstemming zijn met de tijdens of na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen verkregen gegevens.";

4. volgend artikel wordt ingevoegd:

„Artikel 9 bis

Degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen moet, na afgifte van de vergunning, voor wat de in artikel 4, tweede alinea, punt 7, genoemde controlemethoden betreft, rekening houden met de vooruitgang van wetenschap en techniek, en de veranderingen aanbrengen die nodig zijn om ervoor te zorgen dat de farmaceutische specialiteit wordt gecontroleerd volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden. Deze veranderingen moeten door de bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staat worden aanvaard.";

5. artikel 10 wordt als volgt gelezen:

„Artikel 10

De vergunning is geldig voor een periode van vijf jaar en zij wordt op verzoek van de houder, ingediend minstens drie maanden vóór het verstrijken van de termijn, telkens voor vijf jaar verlengd.";

6. artikel 11, tweede alinea, wordt als volgt gelezen:

„De vergunning wordt eveneens geschorst of ingetrokken, wanneer blijkt dat de krachtens de artikelen 4 en 4 bis in het dossier voorkomende gegevens onjuist zijn, of niet zijn gewijzigd in overeenstemming met artikel 9 bis, of wanneer de in artikel 8 van deze richtlijn of in artikel 27 van de Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten [1] genoemde controles niet zijn uitgevoerd.

---

[1] PB nr. L 147 van 3. 6. 1975, blz. 13.";

7. in artikel 13, eerste alinea, worden de punten 1, 2 en 7 als volgt gelezen:

„1. Benaming van de specialiteit, die een fantasienaam of een algemeen gebruikelijke benaming, met vermelding van een merk of de naam van de fabrikant, of een wetenschappelijke benaming met vermelding van een merk of de naam van de fabrikant, kan zijn.

Wordt voor een geneesmiddel dat slechts één werkzaam bestanddeel bevat, een fantasienaam gebruikt, dan dient deze duidelijk te worden gevolgd door de algemene internationale benaming aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie, wanneer deze benaming bestaat, of bij gebreke daarvan, de algemeen gebruikelijke benaming.";

„2. De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame bestanddelen per gebruikseenheid of, naar gelang van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of een bepaald gewicht, waarbij de algemene internationale benaming aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie, wordt gebruikt, wanneer deze bestaat of, bij gebreke daarvan, de algemeen gebruikelijke benaming.";

„7. Begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum.".

Artikel 2

De bijlage bij Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (1) wordt als volgt gewijzigd:

1. in deel I, onder C, punt 1, wordt de zevende alinea als volgt gelezen:

„De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.";

de achtste alinea wordt aldus aangevuld:

„Zij stellen hiervan de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties op de hoogte.";

2. in deel I, onder C, wordt onderstaand punt toegevoegd:

„3. **Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden**

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in de farmacopees opgenomen werkzame bestanddelen moeten als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame bestanddelen worden vermeld, indien deze de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel beïnvloeden:

— kristalvorm en oplosbaarheidscoëfficiënten,

— afmeting van de deeltjes, eventueel na verpulvering,

— hydratatietoestand,

— verdelingscoëfficiënt voor olie/water (1).

De eerste drie streepjes zijn niet van toepassing op stoffen die uitsluitend in opgeloste vorm worden gebruikt.

(1) De bevoegde instanties kunnen ook de pK/pH-waarden vragen, indien zij deze gegevens onontbeerlijk achten.";

3. in deel I, onder E, wordt de volgende eerste alinea ingevoegd:

„Voor de controle van het eindprodukt omvat een charge van een farmaceutische specialiteit alle eenheden in een bepaalde farmaceutische bereiding die zijn ver-

(1) PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 1.

vaardigd uit één basismassa en zijn onderworpen aan één reeks fabricagewerkzaamheden of aan één vorm van sterilisatie of, in geval van een continu produktieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdspanne zijn vervaardigd.";

4. aan deel I, onder E, punt 1, wordt de volgende alinea toegevoegd:

„Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplossnelheid van het werkzame bestanddeel of bestanddelen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staat dit nodig achten. De testomstandigheden, de gebruikte apparatuur en de normen worden nauwkeurig beschreven zolang zij niet voorkomen in de Europese farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in de genoemde farmacopees bedoelde methoden niet van toepassing zijn.";

5. in deel I, onder E, punt 2, wordt de volgende tekst na de tweede alinea ingevoegd:

„De maximaal toelaatbare afwijkingen van de werkzame bestanddelen in het eindprodukt mogen, tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, op het moment van de fabricage niet groter zijn dan ± 5 %.

Op basis van stabiliteitsproeven moet de fabrikant de maximaal in het eindprodukt toelaatbare afwijkingen in gehalte van de werkzame bestanddelen die van kracht zijn tot aan het einde van de voorgestelde geldigheidsperiode, voorstellen en rechtvaardigen.";

6. in deel I, onder E, punt 3, wordt de derde alinea als volgt gelezen:

„De bepaling van de bovenste grenswaarde is verplicht voor conserveringsmiddelen en voor alle andere bestanddelen van het excipiëns die het functioneren van de organen ongunstig kunnen beïnvloeden; de bepaling van de bovenste en onderste grenswaarden voor het excipiëns is verplicht als het de biologische beschikbaarheid van een werkzaam bestanddeel kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere passende proeven wordt gewaarborgd.";

7. in deel I, onder E, punt 5,

— wordt de eerste alinea als volgt gelezen:

„Indien in de Europese farmacopee of, bij gebreke daarvan, in de nationale farmacopees van de Lid-Staten algemene artikelen voorkomen over farmaceutische bereidingen, moeten de eindprodukten aan de daarin gestelde eisen voldoen. Indien de bereidingen niet in de farmacopees voorkomen, moeten de eigenschappen van het eindprodukt, wanneer zulks voor de formulering nodig is, als volgt worden bepaald.";

— wordt de negende alinea als volgt gewijzigd en worden de twaalfde, dertiende en vijftiende alinea respectievelijk als volgt gelezen:

Injectiepreparaten: „10 milliliter" wordt vervangen door „15 milliliter";

„*Zalven, crèmes, enz.:* kleur en consistentie; afmeting van de deeltjes van de werkzame bestanddelen, toegelaten gewicht en marge; aard van de verpakking; zo nodig, microbiologische controle.";

„*Suspensies:* kleur; sedimentatiesnelheid; resuspendeerbaarheid na sedimentatie.";

„*Zetpillen en ovula:* kleur; afmeting van de deeltjes van de werkzame bestanddelen; gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; smelttemperatuur of uiteenvaltijd, met vermelding van de methoden voor het bepalen daarvan.";

8. in deel II, hoofdstuk I, wordt de volgende tekst ingevoegd:

„D bis. MUTAGENE WERKING

Het onderzoek van de mutagene werking heeft tot doel veranderingen aan het licht te brengen, die door een substantie teweeg worden gebracht in het erfelijke materiaal van individuen of cellen, met als gevolg dat de nakomelingen hiervan blijvende, erfelijke verschillen met hun voorgangers vertonen. Dit onderzoek is verplicht voor elke nieuwe substantie.

Het aantal, de soorten en de criteria voor de evaluatie van de resultaten worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.";

9. deel II, hoofdstuk I, onder E, wordt als volgt gelezen:

„E. CARCINOGENE WERKING

Proeven waarbij een eventuele carcinogene werking blijkt, is in de regel verplicht bij:

1. produkten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij carcinogeen of medecarcinogeen zijn;

2. produkten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht;

3. produkten die verdachte resultaten hebben opgeleverd bij tests in verband met de mutagene werking of bij andere kortlopende tests in verband met carcinogene werking.

Ook kunnen dergelijke proeven worden verlangd voor produkten die mogelijk gedurende een lange levensperiode regelmatig zullen worden toegediend.

Bij de vaststelling van de wijze waarop de proeven worden uitgevoerd, wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van het dossier.";

10. in deel II, hoofdstuk I, onder G, wordt na de vierde alinea de volgende tekst ingevoegd:

„Bij geneesmiddelen, waarvoor een bepaling van de biologische beschikbaarheid is vereist, moet bij de gegevens rekening worden gehouden met de evolutie van de resultaten als functie van de tijd en moet aan de gegevens, meer in het algemeen, informatie kunnen worden ontleend over de biologische beschikbaarheid van het produkt of zijn metabolieten.";

11. deel III, hoofdstuk II, onder A, wordt als volgt gewijzigd:

— de titel wordt als volgt gelezen:

„A. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS (HUMANE FARMACOLOGIE EN BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID)";

— het volgende punt wordt toegevoegd:

„5. De biologische beschikbaarheid moet worden onderzocht in alle gevallen, waarin deze voor de patiënt van belang is, bij voorbeeld indien de therapeutische marge gering is, of wanneer uit voorafgaande proeven afwijkingen zijn gebleken die kunnen berusten op een onregelmatige absorptie of wel, indien zulks nodig blijkt, voor de in artikel 4, punt 8, van Richtlijn 65/65/EEG bedoelde farmaceutische specialiteiten.".

Artikel 3

Hoofdstuk III van Richtlijn 75/319/EEG wordt als volgt gelezen:

„HOOFDSTUK III

Comité voor farmaceutische specialiteiten

Artikel 8

1. Ten einde het aannemen van een gezamenlijke houding der Lid-Staten inzake de besluiten tot afgifte van vergunningen voor het in de handel brengen te vergemakkelijken en aldus het vrije verkeer van farmaceutische specialiteiten te bevorderen, wordt een Comité voor farmaceutische specialiteiten ingesteld, hierna „Comité" genoemd, samengesteld uit vertegenwoordigers van de Lid-Staten en de Commissie.

2. Het Comité heeft tot taak om met inachtneming van de artikelen 9 tot en met 14 de problemen te behandelen die hem door een Lid-Staat of de Commissie worden voorgelegd met betrekking tot de toepassing van de artikelen 5, 11 of 20 van Richtlijn 65/65/EEG.

3. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast.

Artikel 9

1. Ten einde het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen in ten minste twee andere Lid-Staten te vergemakkelijken, naar behoren rekening houdend met een vergunning die in een Lid-Staat krachtens artikel 3 van Richtlijn 65/65/EEG is afgegeven, kan de houder van deze vergunning bij de bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staat een aanvraag indienen, vergezeld van de in de artikelen 4, 4 bis en 4 ter van Richtlijn 65/65/EEG bedoelde inlichtingen en documenten. Hij bevestigt dat dit dossier geheel gelijk is aan het door de eerste Lid-Staat aanvaarde dossier, wijst op de eventuele aanvullingen die het bevat en verklaart dat alle in het kader van deze procedure voorgelegde dossiers geheel gelijk zijn.

2. De houder van de vergunning brengt het Comité van die aanvraag op de hoogte, laat het Comité weten welke de betrokken Lid-Staten zijn en zendt het een kopie toe van de vergunning. Hij stelt ook de Lid-Staat die hem de eerste vergunning heeft toegekend daarvan in kennis en zendt hem de eventuele aanvullingen van het oorspronkelijke dossier toe; deze Lid-Staat kan van de houder alle inlichtingen en documenten verlangen aan de hand waarvan kan worden nagegaan of de dossiers die zijn voorgelegd, geheel gelijk zijn aan het dossier waarover hij een besluit heeft genomen.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen geeft kennis van de data waarop de dossiers aan de betrokken Lid-Staten zijn toegezonden. Zodra het Comité verneemt dat alle betrokken Lid-Staten in het bezit zijn van het dossier, deelt het alle Lid-Staten en de aanvrager mede op welke datum de laatste betrokken Lid-Staat het dossier heeft ontvangen. De betrokken Lid-Staten verlenen de voor hun markt geldende vergunning binnen een termijn van 120 dagen vanaf bovengenoemde datum, naar behoren rekening houdend met de vergunning die in de zin van lid 1 is afgegeven, of doen mededeling van hun met redenen omklede bezwaren.

Artikel 10

1. Indien een Lid-Staat meent de vergunning voor het in de handel brengen niet te kunnen verlenen, zendt hij, binnen de termijnen bedoeld in artikel 9, lid 3, van

de onderhavige richtlijn, zijn overeenkomstig artikel 5 van Richtlijn 65/65/EEG gemotiveerde bezwaren aan het Comité en aan degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van de farmaceutische specialiteit.

2. Na afloop van deze termijn wordt de zaak aan het Comité voorgelegd en wordt de in artikel 14 genoemde procedure toegepast.

3. Zodra degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen de gemotiveerde bezwaren bedoeld in lid 1 heeft ontvangen, legt hij onverwijld aan het Comité een kopie voor van de in artikel 9, lid 1, bedoelde gegevens en documenten.

Artikel 11

Indien voor een farmaceutische specialiteit verschillende aanvragen volgens de artikelen 4 en 4 bis van Richtlijn 65/65/EEG voor een vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend en een of meer Lid-Staten die vergunning hebben verleend, terwijl een of meer andere Lid-Staten deze hebben geweigerd, kan een van de betrokken Lid-Staten of de Commissie de zaak aan het Comité voorleggen, ten einde de in artikel 14 van de onderhavige richtlijn genoemde procedure toe te passen.

Hetzelfde geldt wanneer een of meer Lid-Staten een vergunning voor het in de handel brengen hebben geschorst of ingetrokken, terwijl een of meer Lid-Staten niet tot een dergelijke schorsing of intrekking zijn overgegaan.

In beide gevallen wordt degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van de farmaceutische specialiteit, op de hoogte gebracht van elk besluit van het Comité om de procedure van artikel 14 toe te passen.

Artikel 12

De bevoegde instanties van de Lid-Staten kunnen, in bijzondere gevallen van gemeenschappelijk belang, de zaak aan het Comité voorleggen, alvorens te beslissen over een aanvraag voor, of een schorsing of intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 13

1. De bevoegde instanties stellen een evaluatieverslag met een toelichting van het dossier op over de resultaten van de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische proeven die zijn uitgevoerd op elke specialiteit die een nieuw werkzaam bestanddeel bevat, waarvoor voor de eerste keer een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in de betrokken Lid-Staat wordt ingediend.

2. Onmiddellijk na ontvangst van de in artikel 9 bedoelde kennisgeving delen de bevoegde instanties aan de betrokken Lid-Staten elk evaluatieverslag mede met een samenvatting van het dossier over dezelfde specialiteit. Dit verslag wordt ook toegezonden aan het Comité, indien de zaak krachtens artikel 10 aan het Comité wordt voorgelegd.

Bovendien wordt het evaluatieverslag toegezonden aan de overige betrokken Lid-Staten en aan het Comité zodra de zaak daaraan is voorgelegd krachtens de procedure van artikel 11. Het aldus toegezonden evaluatieverslag blijft vertrouwelijk.

De bevoegde instantie werkt het evaluatieverslag bij zodra zij in het bezit is van gegevens die van belang zijn om de verhouding tussen het nut en de risico's te kunnen beoordelen.

Artikel 14

1. Wanneer een beroep wordt gedaan op de procedure die in dit artikel wordt beschreven, beraadslaagt het Comité en brengt het een met redenen omkleed advies uit binnen een termijn van 60 dagen nadat de zaak aan het Comité is voorgelegd.

In de gevallen bedoeld onder artikel 10 kan degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, op zijn verzoek mondeling of schriftelijk toelichting geven alvorens het Comité advies uitbrengt. Het Comité kan de in de eerste alinea genoemde termijn verlengen om de aanvrager de tijd te geven mondeling of schriftelijk toelichting te geven.

In het in artikel 11 bedoelde geval kan degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, worden verzocht om mondeling of schriftelijk toelichting te geven.

2. Het advies van het Comité heeft betrekking op de gronden tot bezwaar, als bedoeld in artikel 10, lid 1, en op de gronden waarop de vergunning voor het in de handel brengen is geweigerd, opgeschort of ingetrokken in de in artikel 11 genoemde gevallen.

Het Comité deelt zijn advies of, in geval van uiteenlopende meningen, dat van zijn leden, onmiddellijk mee aan de betrokken Lid-Staat of Lid-Staten en aan degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen.

3. De betrokken Lid-Staat of Lid-Staten doen binnen een termijn van 60 dagen na de in lid 2 genoemde mededeling uitspraak over de gevolgen die zij aan het advies van het Comité verbinden. Zij stellen het Comité onmiddellijk van hun besluit in kennis.

Artikel 15

1. De Commissie brengt om de twee jaar aan de Raad verslag uit over de werking van de in dit hoofdstuk aangegeven procedure en de invloed ervan op de ontwikkeling van het intracommunautaire handelsverkeer.

2. Op grond van de opgedane ervaring legt de Commissie uiterlijk vier jaar na het van kracht worden van deze richtlijn een voorstel voor bevattende alle passende maatregelen tot opheffing van de nog bestaande belemmeringen voor het vrije verkeer van farmaceutische specialiteiten.

3. De Raad spreekt zich uit over het voorstel van de Commissie uiterlijk één jaar nadat het hem is voorgelegd.".

Artikel 4

De Lid-Staten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om binnen 24 maanden na kennisgeving aan deze richtlijn te voldoen (1). Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

De verzoeken om een vergunning voor het in de handel brengen die aan het einde van de in de eerste alinea genoemde termijn worden ingediend, moeten in overeenstemming zijn met deze richtlijn.

(1) De kennisgeving van de onderhavige richtlijn aan de Lid-Staten heeft op 31 oktober 1983 plaatsgevonden.

De artikelen 1 en 2 van deze richtlijn worden in voorkomend geval geleidelijk uitgebreid tot de farmaceutische specialiteiten die vóór het einde van de in artikel 39, lid 2, van Richtlijn 75/319/EEG vastgestelde periode bestaan.

De Lid-Staten delen de Commissie de tekst van alle bepalingen van intern recht mede die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

Artikel 5

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Luxemburg, 26 oktober 1983.

Voor de Raad
De Voorzitter
G. MORAITIS