II

(Πράξεις για την ισχύ των οποίων δεν απαιτείται δημοσίευση)

ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

για την τροποποίηση των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ, 75/318//ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ σχετικά με την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα

(83/570/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 100,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου (1),

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής (2),

Εκτιμώντας:

ότι οι οδηγίες σχετικά με την προσέγγιση των νομοθεσιών που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα πρέπει να προσαρμόζονται στην επιστημονική πρόοδο και να λαμβάνουν υπόψη την εμπειρία που αποκτήθηκε από την έκδοσή τους·

ότι η δεύτερη οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (3) προβλέπει, στο άρθρο 15 παράγραφος 2, ότι η Επιτροπή υποβάλλει στο Συμβούλιο πρόταση που περιλαμβάνει όλα τα κατάλληλα μέτρα, τα οποία αποσκοπούν στην εξάλειψη των εμποδίων που υπάρχουν ακόμα στην ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, το αργότερο 4 έτη μετά την έναρξη εφαρμογής της προαναφερθείσας οδηγίας·

ότι είναι αναγκαίο, από την άποψη της δημόσιας υγείας και της ελεύθερης κυκλοφορίας των φαρμάκων, οι αρμόδιες αρχές να έχουν στη διάθεσή τους όλες τις χρήσιμες πληροφορίες για τα ιδιοσκευάσματα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας, βασιζόμενες κυρίως στις συνοπτικές περιγραφές των χαρακτηριστικών τών προϊόντων που υιοθέτησαν τα άλλα κράτη μέλη·

ότι είναι αναγκαίο να διευκρινισθούν ορισμένες διατάξεις σχετικά με τις φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και να ισχύσει η αρχή των δοκιμών βιοδιαθεσιμότητας και μεταλλαξιογόνων αποτελεσμάτων για την προστασία της δημόσιας υγείας·

---

(1) ΕΕ αριθ. C 287 της 9. 11. 1981, σ. 127.
(2) ΕΕ αριθ. C 189 της 30. 7. 1981, σ. 39.
(3) ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13.

ότι η προσέγγιση των νομοθεσιών σχετικά με το θέμα αυτό πρέπει να επιτρέπει την εισδοχή στα άλλα κράτη μέλη κάθε ιδιοσκευάσματος που έχει παραχθεί και τεθεί σε κυκλοφορία σε κάποιο κράτος μέλος βάσει των εναρμονισμένων διατάξεων, λαμβάνοντας δεόντως υπόψη την αρχική άδεια, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις που θα υποβάλλονται για γνωμοδότηση στην Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων που συνεστήθη με την οδηγία 75/319/ΕΟΚ,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Η οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 26ης Ιανουαρίου 1965 περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα [1] τροποποιείται ως εξής:

1. Στο άρθρο 4 δεύτερο εδάφιο:

   α) σημείο 6, η πρόταση «αν η διάρκεια αυτή είναι μικρότερη των τριών ετών» διαγράφεται·

   β) σημείο 8 στοιχείο α) του αγγλικού κειμένου, οι λέξεις «a List of published references» αντικαθίστανται από τις λέξεις «a bibliography»·

   γ) το σημείο 9 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

   «9. Μια συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 4α, ένα ή περισσότερα δείγματα ή ομοιώματα του προς πώληση πρωτοτύπου του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος και το πληροφοριακό έντυπο, εάν προβλέπεται ότι θα πρέπει να εσωκλείεται.»

2. Παρεμβάλλεται το ακόλουθο άρθρο 4α:

   «Άρθρο 4α

   Η αναφερόμενη στο άρθρο 4 δεύτερο εδάφιο σημείο 9 συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνει τις εξής πληροφορίες:

   1. Ονομασία του ιδιοσκευάσματος.

   2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά, σε συστατικά του εκδόχου, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμάκου· χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχουν, ή, αν δεν υπάρχουν, οι συνήθεις κοινές ονομασίες ή οι χημικές ονομασίες.

   3. Φαρμακοτεχνική μορφή.

   4. Φαρμακολογικές ιδιότητες και, στο μέτρο που οι πληροφορίες αυτές είναι χρήσιμες για τη θεραπευτική αγωγή, στοιχεία φαρμακοκινητικής.

   5. Κλινικές πληροφορίες:

      5.1. θεραπευτικές ενδείξεις,
      5.2. αντενδείξεις,
      5.3. παρενέργειες (συχνότητα και βαρύτητα),
      5.4. ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση,
      5.5. χορήγηση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού,
      5.6. αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες,
      5.7. δοσολογία και τρόπος χορήγησης για τους ενήλικες, καθώς επίσης, στο μέτρο

(1) ΕΕ αριθ. 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65.

του αναγκαίου για τα παιδιά,
5.8. υπέρβαση της δοσολογίας (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντίδοτα),
5.9. ειδικές προειδοποιήσεις,
5.10. επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών.

6. Φαρμακευτικές πληροφορίες:

6.1. ασυμβατότητες (σοβαρές),
6.2. διάρκεια σταθερότητας, εάν είναι απαραίτητο μετά την ανασύσταση του προϊόντος ή αφού έχει πρωτοανοιχτεί ο περιέκτης,
6.3. ιδιαίτερες προφυλάξεις διατήρησης,
6.4. φύση και περιεχόμενο του περιέκτη,
6.5. όνομα ή εταιρική επωνυμία και κατοικία ή εταιρική έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.»

3. Παρεμβάλλεται το ακόλουθο άρθρο 4β:

«Άρθρο 4β

Κατά τη χορήγηση της αδείας κυκλοφορίας που αναφέρεται στο άρθρο 3, οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους κοινοποιούν στον υπεύθυνο για τη θέση σε κυκλοφορία τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος έτσι ακριβώς όπως την εγκρίνουν. Οι αρμόδιες αρχές θεσπίζουν κάθε χρήσιμη διάταξη προκειμένου τα πληροφοριακά στοιχεία που περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή να είναι σύμφωνα με εκείνα που ελήφθησαν υπόψη κατά την έκδοση της αδείας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.»

4. Παρεμβάλλεται το ακόλουθο άρθρο 9α:

«Άρθρο 9α

Ο υπεύθυνος για τη θέση σε κυκλοφορία οφείλει, μετά την έκδοση της αδείας, να λαμβάνει υπόψη του, όσον αφορά τις μεθόδους ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 4 σημείο 7, τις τεχνικές εξελίξεις και την πρόοδο της επιστήμης, και να εισάγει τις απαραίτητες τροποποιήσεις ώστε το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους. Οι τροποποιήσεις αυτές πρέπει να γίνονται αποδεκτές από τις αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.»

5. Το κείμενο του άρθρου 10 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Άρθρο 10

Η άδεια κυκλοφορίας ισχύει για πέντε έτη και μπορεί να ανανεώνεται ανά πενταετία ύστερα από αίτηση του δικαιούχου που υποβάλλεται τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από τη λήξη της αδείας.»

6. Στο άρθρο 11, το δεύτερο εδάφιο αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Ομοίως, η άδεια κυκλοφορίας αναστέλλεται ή ανακαλείται εφόσον διαπιστώνεται ότι τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελο δυνάμει των άρθρων 4 και 4α είναι λανθασμένα ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 9α, ή όταν δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 8 της παρούσας οδηγίας ή στο άρθρο 27 της δεύτερης οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα [1].

---

[1] ΕΕ αριθ. L 147 της 3. 6. 1975, σ. 13.»

7. Στο άρθρο 13 πρώτο εδάφιο, τα σημεία 1, 2 και 7 αντικαθίστανται από τα ακόλουθα κείμενα:

«1. Ονομασία του ιδιοσκευάσματος, που μπορεί να είναι η εμπορική "φανταστική" ονομασία, ή κοινή ονομασία συνοδευόμενη από σήμα ή από το όνομα του παραγωγού, ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από σήμα ή από το όνομα του παραγωγού.

Όταν η ειδική ονομασία ενός φαρμάκου που περιέχει μόνο μία δραστική ουσία είναι φανταστική ονομασία, θα πρέπει να συνοδεύεται ευκρινώς από τη διεθνή κοινή ονομασία που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχει, ή, όταν δεν υπάρχει, από τη συνήθη κοινή ονομασία.

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά ανά μονάδα λήψεως ή ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης κατά καθορισμένο όγκο ή βάρος, χρησιμοποιώντας τις διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχουν, ή, όταν δεν υπάρχουν, τη συνήθη κοινή ονομασία.»

«7. Ημερομηνία λήξης. Αυτή η ένδειξη πρέπει να είναι κατανοητή από τον καταναλωτή και όχι κωδικοποιημένη.»

Άρθρο 2

Το παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων [1] τροποποιείται ως εξής:

1. Στο μέρος 1, παράγραφος Γ, σημείο 1, το έβδομο εδάφιο αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Οι συνηθισμένες δοκιμές κάθε παρτίδας πρώτων υλών πρέπει να δηλώνονται κατά την αίτηση άδειας κυκλοφορίας. Εάν γίνονται άλλες δοκιμές εκτός από αυτές που αναφέρονται στη φαρμακοποιία, πρέπει να παρέχεται η απόδειξη ότι οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.»

Το όγδοο εδάφιο συμπληρώνεται με την ακόλουθη πρόταση:

«Ενημερώνουν σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας.»

2. Στο μέρος 1, παράγραφος Γ, προστίθεται το ακόλουθο σημείο:

«3. **Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσιμότητα.**

Οι παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τα δραστικά συστατικά, είτε αυτά περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες είτε όχι, παρέχονται ως στοιχεία της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών εφόσον ρυθμίζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου:

— κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,

— μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κοινοποίηση,

— κατάσταση ενυδάτωσης,

— συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος [1].

Οι τρεις πρώτες παύλες δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

---

[1] Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητούν επίσης τις τιμές pK/pH εάν θεωρούν ότι οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες.»

3. Στο μέρος 1, παράγραφος Ε, παρεμβάλλεται το εξής πρώτο εδάφιο:

«Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την

---

[1] ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1.

ίδια αρχική μάζα και έχουν παρασκευασθεί ή αποστειρωθεί μαζί ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγικής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.»

4. Στο μέρος 1, παράγραφος Ε, σημείο 1, προστίθεται το ακόλουθο εδάφιο:

«Εξάλλου, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες in vitro της ελευθέρωσης και της ταχύτητας διάλυσης του ή των δραστικών συστατικών· αυτές οι μελέτες διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, εάν οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους το κρίνουν αναγκαίο. Οι συνθήκες του πειράματος, τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές περιγράφονται λεπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών· το ίδιο γίνεται και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.»

5. Στο μέρος 1, παράγραφος Ε, σημείο 2, το ακόλουθο εδάφιο παρεμβάλλεται μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου εδάφιου:

«Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν δεν μπορεί να υπερβαίνει το ± 5 % κατά τη στιγμή της παρασκευής.

Με βάση τις δοκιμές σταθερότητας, ο παρασκευαστής πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τις μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος.»

6. Στο μέρος 1, παράγραφος Ε, σημείο 3, το τρίτο εδάφιο αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμή για το ανώτατο όριο τα συντηρητικά και όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στις οργανικές λειτουργίες· το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμή για το ανώτατο και το κατώτατο όριο, εάν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα κάποιας δραστικής ουσίας, εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα έχει εξασφαλιστεί από άλλες κατάλληλες δοκιμές.»

7. Στο μέρος 1, παράγραφος Ε, σημείο 5, το πρώτο εδάφιο αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Εάν υπάρχουν γενικές μονογραφίες φαρμακοτεχνικών μορφών στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, ελλείψει αυτών, στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών, τα τελικά προϊόντα πρέπει να ικανοποιούν τις απαιτήσεις που περιλαμβάνονται στις μονογραφίες αυτές. Στην αντίθετη περίπτωση, τα χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος πρέπει, εφόσον είναι αναγκαίο για τη διατύπωση, να υπόκεινται στους παρακάτω προσδιορισμούς.»

Εξάλλου, τα εδάφια ένατο, δωδέκατο, δέκατο τρίτο και δέκατο πέμπτο τροποποιούνται ως εξής:

«*Ενέσιμα παρασκευάσματα:* ο αριθμός των "10 ml" αντικαθίσταται με τον αριθμό "15 ml".»

«*Αλοιφές, κρέμες, κλπ.:* χρώμα και υφή· μέγεθος των σωματιδίων των δραστικών συστατικών· βάρος και ανεκτά όρια· φύση του περιέκτη· μικροβιολογικός έλεγχος, εάν χρειάζεται.»

«*Εναιωρήματα:* χρώμα· ταχύτητα καθίζησης· εάν σχηματίζεται ίζημα, ευκολία επαναφοράς με μορφή εναιωρήματος.»

«*Υπόθετα και κολπικά υπόθετα:* χρώμα· μέγεθος των σωματιδίων των δραστικών συστατικών· βάρος και ανεκτές αποκλίσεις του κατά μονάδα βάρους· θερμοκρασία τήξης ή χρόνος αποσάθρωσης με μέθοδο προσδιορισμού.»

8. Στο κεφάλαιο I μέρος 2 παρεμβάλλεται η ακόλουθη παράγραφος:

«Δα. ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η μελέτη των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων αποσκοπεί στην αποκάλυψη των μεταβολών που προκαλούνται από κάποια ουσία στο γενετικό υλικό ατόμων ή κυττάρων, με αποτέλεσμα οι απόγονοι να διαφέρουν από τους προγόνους κατά τρόπο μόνιμο και κληρονομικό. Η μελέτη αυτή απαιτείται για κάθε νέα ουσία.

Ο αριθμός, οι τύποι και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.»

9. Στο κεφάλαιο I μέρος 2 η παράγραφος Ε αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Ε. ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Πειραματισμοί για την αποκάλυψη καρκινογόνων ιδιοτήτων απαιτούνται συνήθως:

1. για τα προϊόντα που παρουσιάζουν στενή χημική αναλογία με αναγνωρισμένες καρκινογόνες ή συγκαρκινογόνες ενώσεις·

2. για τα προϊόντα που έχουν προκαλέσει ύποπτες εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια των μακροχρονίων τοξικολογικών δοκιμασιών·

3. για τα προϊόντα που έχουν δώσει ύποπτα αποτελέσματα στις δοκιμές των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων ή σε άλλες βραχυχρόνιες δοκιμές καρκινογόνων ιδιοτήτων.

Τέτοιοι πειραματισμοί δύνανται επίσης να απαιτούνται για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στη σύνθεση των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που ενδέχεται να χορηγούνται τακτικά για μακρά περίοδο της ζωής.

Οι μέθοδοι διεξαγωγής των πειραματισμών καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.»

10. Στο κεφάλαιο I μέρος 2 παράγραφος Ζ παρεμβάλλεται το ακόλουθο εδάφιο μεταξύ του τέταρτου και του πέμπτου εδαφίου:

«Για τα φάρμακα των οποίων πρέπει να εκτιμηθεί η βιοδιαθεσιμότητα, οι παρεχόμενες πληροφορίες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη διαχρονική εξέλιξη των αποτελεσμάτων και, γενικότερα, να δίνουν στοιχεία για τη βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος ή των μεταβολιτών του.»

11. Στο κεφάλαιο II μέρος 3 η παράγραφος Α τροποποιείται ως εξής:

— η επικεφαλίδα αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Α. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ
(ανθρώπινη φαρμακολογία και βιοδιαθεσιμότητα)»

— προστίθεται το ακόλουθο σημείο:

«5. Η εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση που απαιτείται προς το συμφέρον των ασθενών, π.χ. όταν τα θεραπευτικά περιθώρια είναι μικρά ή όταν προηγούμενες δοκιμές έχουν δείξει την ύπαρξη ανωμαλιών, που μπορεί να συσχετίζονται με κυμαινόμενη απορρόφηση ή ακόμα, εάν χρειάζεται, στα φαρμακευτικά ιδιοκευάσματα που αναφέρονται στο σημείο 8 του άρθρου 4 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.»

Άρθρο 3

Το κεφάλαιο III της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων

Άρθρο 8

1. Προκειμένου να διευκολυνθεί η υιοθέτηση κοινής στάσης από τα κράτη μέλη όσον αφορά τις αποφάσεις για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας και για να ευνοηθεί έτσι η ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, συνιστάται Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων, η οποία καλείται στο εξής «επιτροπή» και η οποία αποτελείται από αντιπροσώπους των κρατών μελών και της Επιτροπής.

2. Η επιτροπή, ύστερα από αίτηση κράτους μέλους ή της Επιτροπής, επιφορτίζεται με την εξέταση, σύμφωνα με τα άρθρα 9 έως 14, των θεμάτων που έχουν σχέση με την εφαρμογή των άρθρων 5, 11 ή 20 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.

3. Η επιτροπή θεσπίζει τον εσωτερικό της κανονισμό.

Άρθρο 9

1. Για να διευκολυνθεί η απόκτηση αδείας κυκλοφορίας σε δύο τουλάχιστον άλλα κράτη μέλη, λαμβάνοντας δεόντως υπόψη την άδεια που έχει χορηγηθεί σε ένα κράτος μέλος σύμφωνα με το άρθρο 3 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, ο κάτοχος αυτής της αδείας μπορεί να υποβάλει αίτηση στις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών, η οποία να συνοδεύεται με τις πληροφορίες και τα έγγραφα που αναφέρονται στα άρθρα 4, 4α και 4β της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ. Βεβαιώνει ότι ο φάκελος αυτός είναι ίδιος με εκείνον που έγινε δεκτός από το πρώτο κράτος μέλος, διευκρινίζοντας τις ενδεχόμενες προσθήκες, και βεβαιώνει ότι όλοι οι φάκελοι που υποβλήθηκαν στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής είναι ίδιοι.

2. Ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας ειδοποιεί την επιτροπή για την αίτηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, την ενημερώνει σχετικά με το ποια είναι τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και της διαβιβάζει αντίγραφο της αδείας. Επίσης, ενημερώνει σχετικά και το κράτος μέλος που του χορήγησε την πρώτη άδεια και του διαβιβάζει τις ενδεχόμενες προσθήκες στον αρχικό φάκελο· το κράτος αυτό μπορεί να απαιτήσει από τον κάτοχο της αδείας όλα τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που του χρειάζονται για να μπορέσει να ελέγξει ότι οι φάκελοι είναι ίδιοι με το φάκελο για τον οποίο είχε αποφανθεί.

3. Ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας κοινοποιεί τις ημερομηνίες αποστολής των φακέλων στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Μόλις η επιτροπή λάβει γνώση ότι όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη έχουν το φάκελο, ενημερώνει αμέσως όλα τα κράτη μέλη και τον αιτούντα για την ημερομηνία που το τελευταίο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος έλαβε το φάκελο. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη είτε χορηγούν άδεια που να ισχύει στην αγορά τους, μέσα σε προθεσμία 120 ημερών από την προαναφερόμενη ημερομηνία — λαμβάνοντας δεόντως υπόψη τη χορηγηθείσα άδεια σύμφωνα με την παράγραφο 1 — είτε διατυπώνουν αιτιολογημένη αντίρρηση.

Άρθρο 10

1. Όταν κράτος μέλος κρίνει ότι δεν μπορεί να χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας, διαβιβάζει στην επιτροπή και στον υπεύθυνο για τη θέση σε κυκλοφορία του φαρμακευτικού ιδιο-

σκευάσματος αιτιολογημένη αντίρρηση, σύμφωνα με το άρθρο 5 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, μέσα στις προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 9 παράγραφος 3 της παρούσας οδηγίας.

2. Με τη λήξη της εν λόγω προθεσμίας το θέμα παραπέμπεται στην επιτροπή και εφαρμόζεται η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 14.

3. Μόλις λάβει την αιτιολογημένη αντίρρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, ο υπεύθυνος για τη θέση σε κυκλοφορία μεταβιβάζει αμέσως στην επιτροπή αντίγραφα των πληροφοριακών στοιχείων και των εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 9 παράγραφος 1.

Άρθρο 11

Όταν για ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα έχουν γίνει πολλές αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας, οι οποίες έχουν υποβληθεί σύμφωνα με τα άρθρα 4 και 4α της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, και όταν ένα ή περισσότερα κράτη μέλη έχουν χορηγήσει την άδεια ενώ ένα ή περισσότερα άλλα κράτη μέλη έχουν αρνηθεί να τη χορηγήσουν, ένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ή η Επιτροπή μπορούν να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή προκειμένου να εφαρμοσθεί η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 14 της παρούσας οδηγίας.

Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση που ένα ή περισσότερα κράτη μέλη έχουν αναστείλει ή ανακαλέσει μια άδεια κυκλοφορίας, ενώ ένα ή περισσότερα κράτη μέλη δεν έχουν προβεί στην εν λόγω αναστολή ή ανάκληση.

Και στις δύο περιπτώσεις, ο υπεύθυνος για τη θέση σε κυκλοφορία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος ενημερώνεται για κάθε απόφαση της επιτροπής να εφαρμόσει τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 14.

Άρθρο 12

Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν, σε ειδικές περιπτώσεις που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την Κοινότητα, να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή προτού αποφασίσουν σχετικά με αίτηση, αναστολή ή ανάκληση αδείας κυκλοφορίας.

Άρθρο 13

1. Οι αρμόδιες αρχές συντάσσουν έκθεση αξιολόγησης και σχόλια του φακέλου με βάση τα αποτελέσματα των αναλυτικών τοξικοφαρμακολογικών και κλινικών δοκιμών κάθε ιδιοσκευάσματος που περιέχει νέα δραστική ουσία και για το οποίο υποβάλλεται για πρώτη φορά αίτηση αδείας κυκλοφορίας στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

2. Μόλις οι αρμόδιες αρχές λάβουν την κοινοποίηση που αναφέρεται στο άρθρο 9, ανακοινώνουν αμέσως στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη όλες τις εκθέσεις αξιολόγησης καθώς και μια περίληψη του φακέλου που αφορά το ίδιο ιδιοσκεύασμα. Η έκθεση αυτή κοινοποιείται και στην επιτροπή εφόσον αυτή έχει ήδη επιληφθεί του θέματος σύμφωνα με το άρθρο 10.

Επιπλέον, η έκθεση αξιολόγησης διαβιβάζεται στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στην επιτροπή μόλις το θέμα παραπεμφθεί σ' αυτήν κατ' εφαρμογή του άρθρου 11. Αυτή η έκθεση αξιολόγησης που διαβιβάζεται με τον τρόπο αυτό παραμένει εμπιστευτική.

Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνουν την έκθεση αξιολόγησης μόλις έχουν στη διάθεσή τους στοιχεία που έχουν σημασία για την εκτίμηση της σχέσης αποτελεσματικότητας/κινδύνου.

Άρθρο 14

1. Όποτε γίνεται αναφορά στη διαδικασία του παρόντος άρθρου, η επιτροπή συσκέπτεται και διατυπώνει γνώμη μέσα σε προθεσμία 60 ημερών από την ημερομηνία που το θέμα παραπέμφθηκε σ' αυτήν.

Στις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 10, ο υπεύθυνος για τη θέση σε κυκλοφορία του ιδιοσκευάσματος μπορεί, αν το ζητήσει, να δώσει προφορικές ή γραπτές διευκρινίσεις πριν η επιτροπή διατυπώσει τη γνώμη της. Η επιτροπή μπορεί να παρατείνει την προθεσμία που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο ώστε να δώσει στον αιτούντα τον απαραίτητο χρόνο για να δώσει προφορικές ή γραπτές διευκρινίσεις.

Στην περίπτωση που αναφέρεται στο άρθρο 11, ο υπεύθυνος για τη θέση σε κυκλοφορία του ιδιοσκευάσματος μπορεί να κληθεί να δώσει προφορικές ή γραπτές διευκρινίσεις.

2. Η γνώμη της επιτροπής αφορά τους λόγους της αντίρρησης που προβλέπεται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 και τους λόγους για τους οποίους αναστέλλεται, ανακαλείται ή δεν χορηγείται η άδεια κυκλοφορίας στις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 11.

Η επιτροπή πληροφορεί αμέσως το ή τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον υπεύθυνο για τη θέση σε κυκλοφορία του ιδιοσκευάσματος για τη γνώμη της ή για τη γνώμη των μελών της, αν υπάρχουν αποκλίνουσες γνώμες.

3. Το ή τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αποφασίζουν σχετικά με τη συνέχεια που πρέπει να δοθεί στη γνώμη της επιτροπής μέσα σε προθεσμία 60 το πολύ ημερών από την ημέρα της πληροφόρησης που αναφέρεται στην παράγραφο 2. Ανακοινώνουν αμέσως την απόφασή τους στην επιτροπή.

Άρθρο 15

1. Κάθε δύο χρόνια, η Επιτροπή υποβάλλει στο Συμβούλιο έκθεση σχετικά με τη λειτουργία της διαδικασίας που προβλέπεται στο παρόν κεφάλαιο και με τις επιπτώσεις που έχει στην εξέλιξη των ενδοκοινοτικών συναλλαγών.

2. Βάσει της αποκτηθείσας πείρας και το αργότερο τέσσερα χρόνια από την έναρξη εφαρμογής της παρούσας οδηγίας, η Επιτροπή υποβάλλει στο Συμβούλιο πρόταση που περιλαμβάνει όλα τα κατάλληλα μέτρα για την εξάλειψη των εμποδίων που υπάρχουν ακόμα στην ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

3. Το Συμβούλιο αποφασίζει για την πρόταση της Επιτροπής το αργότερο ένα χρόνο μετά την υποβολή της.»

Άρθρο 4

Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που είναι αναγκαίες για να συμμορφωθούν προς την παρούσα οδηγία μέσα σε προθεσμία 24 μηνών από την κοινοποίησή της ([1]). Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή σχετικά.

Οι αιτήσεις για τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας που κατατίθενται μετά τη λήξη της προθεσμίας που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο πρέπει να είναι σύμφωνες με την παρούσα οδηγία.

([1]) Η παρούσα οδηγία κοινοποιήθηκε στα κράτη μέλη στις 31 Οκτωβρίου 1983.

Τα άρθρα 1 και 2 της παρούσας οδηγίας πρέπει, ενδεχομένως, να επεκταθούν προοδευτικά στα υπάρχοντα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα πριν από το τέλος της περιόδου που προβλέπεται στο άρθρο 39 παράγραφος 2 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

Τα κράτη μέλη ανακοινώνουν στην Επιτροπή το κείμενο των διατάξεων εσωτερικού δικαίου που θεσπίζουν στον τομέα που διέπεται από την παρούσα οδηγία.

Άρθρο 5

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Λουξεμβούργιο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ