Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

(2002/C 75 E/13)

COM(2001) 404 final — 2001/0253(COD)

(Présentée par la Commission le 26 novembre 2001)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social,

vu l'avis du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité,

considérant ce qui suit:

(1) La directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain a, dans un souci de clarté et de rationalité, codifié et rassemblé dans un texte unique les textes de la législation communautaire relative aux médicaments à usage humain.

(2) La législation communautaire constitue une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments à usage humain et de l'élimination des entraves aux échanges de ceux-ci. Toutefois, de nouvelles mesures s'avèrent nécessaires, compte tenu de l'expérience acquise, en vue d'éliminer les obstacles à la libre circulation qui subsistent encore.

(3) Il est donc nécessaire de rapprocher les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales présentant des différences sur les principes essentiels afin de promouvoir le fonctionnement du marché intérieur.

(4) Toute réglementation en matière de production et de distribution des médicaments à usage humain doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique. Toutefois, ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.

(5) Le règlement (CEE) nº 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments [1] prévoyait en son article 71 que, dans un délai de six ans à compter de son entrée en vigueur, la Commission publie un rapport général sur l'expérience acquise sur la base du fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché établies, notamment, par ce règlement, et par d'autres dispositions de la législation communautaire.

(6) À la lumière du rapport de la Commission sur l'expérience acquise, il s'est avéré nécessaire d'améliorer le fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments dans la Communauté.

(7) Il y a lieu, notamment du fait des progrès scientifiques et techniques, de clarifier les définitions et le champ d'application de la directive 2001/83/CE de manière à assurer un niveau élevé d'exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments à usage humain. Afin de prendre en compte, d'une part, l'émergence des nouvelles thérapeutiques et, d'autre part, le nombre croissant de produits dits «frontière» entre le secteur des médicaments et les autres secteurs, il y a lieu de modifier la définition du médicament pour éviter, lorsqu'un produit répond pleinement à la définition du médicament mais pourrait aussi répondre à la définition d'autres produits réglementés, que subsiste un doute sur la législation applicable. Aussi, compte tenu des caractéristiques de la législation pharmaceutique, il y a lieu de prévoir que celle-ci sera d'application. il est également utile à cette occasion d'améliorer la cohérence de la terminologie relative à la législation pharmaceutique.

(8) Dans la mesure où il est proposé de modifier le champ d'application de la procédure centralisée, il y a lieu de supprimer la possibilité d'opter pour la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée en ce qui concerne les substances actives nouvelles. En revanche, pour ce qui concerne les médicaments génériques pour lesquels le médicament de référence aura obtenu une autorisation de mise sur le marché par la procédure centralisée, les demandeurs de l'autorisation de mise sur le marché doivent pouvoir choisir l'une des deux procédures sous certaines conditions. De même, la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée doit être accessible de façon optionnelle pour les médicaments qui représentent une innovation thérapeutique ou qui apportent un bénéfice pour la société ou pour les patients.

[1] JO L 214 du 21.8.1993, p. 1, modifié par le règlement (CE) nº 649/1998 de la Commission (JO L 88 du 24.3.1998, p. 7).

(9) L'évaluation du fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché fait apparaître la nécessité de réviser tout particulièrement la procédure de reconnaissance mutuelle afin de renforcer la possibilité de coopération entre États membres. Il y lieu de formaliser ce processus de coopération en instituant un groupe de coordination de cette procédure et de définir son fonctionnement afin de régler des désaccords dans le contexte d'une procédure décentralisée révisée.

(10) En matière de saisines, l'expérience acquise fait apparaître la nécessité d'une procédure adaptée, notamment dans le cas des saisines portant sur l'ensemble d'une classe thérapeutique ou sur l'ensemble des médicaments contenant la même substance active.

(11) Les génériques étant une part importante du marché des médicaments, il convient, à la lumière de l'expérience acquise, de faciliter leur accès au marché communautaire.

(12) Les critères de qualité, sécurité, efficacité doivent permettre l'évaluation du rapport bénéfice/risque de tout médicament aussi bien lors de sa mise sur le marché que pour son suivi. Dans ce cadre, il s'avère nécessaire d'harmoniser et d'adapter les critères de refus, de suspension ou de retrait des autorisations de mise sur le marché.

(13) La validité des autorisations de mise sur le marché ne doit plus être limitée à cinq ans. En contrepartie, la surveillance du marché doit être renforcée. De plus, toute autorisation n'ayant pas donné lieu à une mise sur le marché effective d'un médicament doit être considérée comme caduque.

(14) Il faut garantir la qualité des médicaments à usage humain produits ou disponibles dans la communauté, en exigeant que les substances actives qui entrent dans leur composition suivent les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de ces médicaments. Il s'avère nécessaire de renforcer les dispositions communautaires relatives aux inspections et de mettre en place un registre communautaire portant sur les résultats de ces inspections.

(15) La pharmacovigilance et, d'une manière plus globale, la surveillance du marché et les sanctions en cas de non-respect des dispositions prévues doivent être renforcées. Dans le domaine de la pharmacovigilance, il y a lieu de prendre en compte les facilités offertes par les nouvelles technologies de l'information pour améliorer les échanges entre États membres.

(16) Dans le cadre du bon usage du médicament, il convient d'adapter la réglementation sur le conditionnement afin de prendre en compte l'expérience acquise. Par ailleurs, l'information concernant certains médicaments doit être autorisée sous de strictes conditions dans l'intérêt des patients afin de répondre à leurs besoins et attentes légitimes. Cette information ne doit pas être interprétée comme de la publicité ou de la promotion directe de médicaments soumis à prescription.

(17) La plupart des mesures nécessaires pour la mise en œuvre de la présente directive étant des mesures de portée individuelle, il y a lieu de recourir à la procédure consultative prévue à l'article 3 de la décision 1999/468/CE du conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission [1] ou à la procédure de gestion prévue à l'article 4 de ladite décision. Pour les mesures de portée générale au sens de l'article 2 de ladite décision, il convient que ces mesures soient arrêtées selon la procédure de réglementation prévue à l'article 5 de la même décision.

(18) Il y a lieu de modifier la directive 2001/83/CE en conséquence,

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit:

1) L'article 1er est modifié comme suit:

a) Le point 1 est supprimé.

b) Le point 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. médicament:

a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines;

b) Toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques;»

c) Le point 20 est remplacé par le texte suivant:

«20. nom du médicament:

le nom, qui peut être soit un nom de fantaisie ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;»

[1] JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

2) L'article 2 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 2*

1. Les dispositions de la présente directive s'appliquent aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les États membres et préparés industriellement ou dans la fabrication desquels intervient un processus industriel.

2. Lorsqu'une substance ou composition répond à la définition du médicament, les dispositions de la présente directive s'appliquent même si la substance ou composition entre également dans le champ d'application d'autres législations communautaires.»

3) L'article 3 est modifié comme suit:

a) Le point 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. aux médicaments destinés aux essais de recherche et de développement, sans préjudice des dispositions de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil (*)

_____

(*) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.»

b) Le point 6 est remplacé par le texte suivant:

«6. au sang total, au plasma, aux cellules sanguines d'origine humaine à l'exception du plasma dans la production duquel un processus industriel intervient.»

4) L'article 5 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 5*

Sans préjudice du règlement [(CEE) nº 2309/93], un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.»

5) L'article 6 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, le deuxième alinéa suivant est ajouté:

«Les différents dosages, formes pharmaceutiques, voies d'administration, présentations d'un même médicament ainsi que toute modification apportée au titre de l'article 35 doivent être autorisés au sens du premier alinéa et sont considérés comme faisant partie de la même autorisation.»

b) Le paragraphe 1 *bis* suivant est inséré:

«1 *bis* Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est responsable de la mise sur le marché du médicament.»

6) À l'article 8, le paragraphe 3 est modifié comme suit:

a) Les points b) et c) sont remplacés par le texte suivant:

«b) nom du médicament;

c) composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament;»

b) Les points h), i) et j) sont remplacés par le texte suivant:

«h) description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant;

i) résultat des essais:

— pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),

— pré-cliniques (toxicologiques et pharmacologiques),

— cliniques;

j) un résumé des caractéristiques du produit, conforme à l'article 11, une maquette de l'emballage extérieur comportant les mentions prévues à l'article 54 et du conditionnement primaire du médicament comportant les mentions prévues à l'article 55 ainsi que la notice conforme à l'article 59;»

c) Le point m) suivant est ajouté:

«m) une copie de toute désignation du médicament comme médicament orphelin au titre du règlement (CE) nº 141/2000 du Parlement européen et du Conseil (*), accompagnée d'une copie de l'avis de l' agence s'y référant

_____

(*) JO L 18 du 22.1.2000, p. 1.»

d) Le troisième alinéa suivant est ajouté:

«Les documents et renseignements relatifs aux résultats des essais pharmaceutiques, pré-cliniques et cliniques visés au premier alinéa, point i), doivent être accompagnés de résumés détaillés établis selon les dispositions prévues à l'article 12.»

7) L'article 10 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 10*

1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pré-cliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est générique d'un médicament de référence autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins dix ans dans un État membre ou dans la Communauté.

La période de dix ans prévue au premier alinéa est portée à onze ans si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes.

2. Aux fins du présent article, on entend par:

a) médicament de référence, un médicament autorisé au sens de l'article 6, conformément aux dispositions de l'article 8;

b) médicament générique, un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver qu'il satisfait aux critères figurant à l'annexe I.

3. Les dispositions du paragraphe 1, premier alinéa, ne s'appliquent pas aux changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, et les résultats des essais pré-cliniques ou cliniques appropriés doivent être fournis.

4. La réalisation des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2 et 3 à un médicament générique n'est pas considérée comme contraire aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments.»

8) Les articles 10 *bis* à 10 *quater* suivants sont insérés:

«*Article 10* bis

Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pré-cliniques et cliniques s'il peut démontrer que le ou les composants du médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité en vertu des conditions prévues à l'annexe I. Dans ce cas, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée.

Article 10 ter

En ce qui concerne un médicament nouveau renfermant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés mais qui n'ont pas encore été associées dans un but thérapeutique, les résultats des essais pré-cliniques et cliniques relatifs à l'association doivent être fournis sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation relative à chaque substance active individuelle.

Article 10 quater

Après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut consentir à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, pré-clinique et clinique figurant au dossier du médicament en vue de l'examen d'une demande subséquente pour un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique.»

9) L'article 11 est modifié comme suit:

a) Le point 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;»

b) Le point 6 est remplacé par le texte suivant:

«6. informations pharmaceutiques:

6.1. excipients,

6.2. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois,

6.3. précautions particulières de conservation,

6.4. nature et contenu du conditionnement primaire,

6.5. précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou de déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu;»

c) Le point 10 suivant est ajouté:

«10. classification au sens de l'article 70.»

10) L'article 12 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 12*

1. Le demandeur veille à ce que les résumés détaillés prévus par l'article 8, paragraphe 3, point j), soient établis et signés par des personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires, avant d'être présentés aux autorités compétentes.

2. Les personnes possédant les qualifications techniques ou professionnelles visées au paragraphe 1 doivent justifier le recours éventuel à la documentation bibliographique scientifique visée à l'article 10 *bis*, paragraphe 1, dans les conditions prévues par l'annexe I.

3. Les résumés détaillés font partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes.»

11) L'article 13 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 13*

1. Les États membres veillent à ce que les médicaments homéopathiques fabriqués et mis sur le marché dans la Communauté soient autorisés ou enregistrés conformément aux articles 14, 15 et 16, sauf lorsque ces médicaments sont couverts par un enregistrement ou par une autorisation accordés conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993.

2. Les États membres mettent en place une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques visés à l'article 14.»

12) L'article 14 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, le deuxième alinéa suivant est inséré:

«Si cela apparaît justifié du fait de nouvelles connaissances scientifiques, la Commission peut adapter les dispositions du premier alinéa, troisième tiret, conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.»

b) Le paragraphe 3 est supprimé.

13) À l'article 15, le sixième tiret est remplacé par le texte suivant:

«— une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer,»

14) L'article 16 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, les termes «aux articles 8, 10 et 11» sont remplacés par les termes «à l'article 8 et aux articles 10 à 11».

b) Au paragraphe 2, les termes «toxicologiques, pharmacologiques» sont remplacés par les termes «pré-cliniques».

15) Les articles 17 et 18 sont remplacés par le texte suivant:

«*Article 17*

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché n'excède pas un délai de cent cinquante jours à compter de la présentation d'une demande valide, dont cent vingt jours pour l'élaboration du rapport d'évaluation et la préparation du résumé des caractéristiques du produit.

En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament dans plus d'un État membre, les demandes sont introduites conformément aux dispositions des articles 27 à 39.

2. Lorsqu'un État membre constate qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un même médicament est déjà examinée dans un autre État membre, l'État membre concerné refuse de procéder à l'évaluation de la demande et informe le demandeur que la procédure prévue aux articles 27 à 39 s'applique.

Article 18

Lorsqu'un État membre est informé, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, point m), qu'un autre État membre a autorisé un médicament qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre concerné, il refuse la demande si celle-ci n'a pas été introduite conformément aux dispositions des articles 27 à 39.»

16) L'article 19 est modifié comme suit:

a) À la phrase liminaire, les termes «de l'article 8 et de l'article 10, paragraphe 1» sont remplacés par les termes «de l'article 8 et des articles 10 à 10 *quater*»;

b) Au point 1), les termes «à l'article 8 et à l'article 10, paragraphe 1» sont remplacés par les termes «à l'article 8 et aux articles 10 à 10 *quater*»;

c) Au point 3), les termes «à l'article 8, paragraphe 3, et à l'article 10, paragraphe 1» sont remplacés par les termes «à l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 10 à 10 *quater*».

17) À l'article 20, point b), les termes «cas exceptionnels et justifiés» sont remplacés par les termes «cas justifiés».

18) À l'article 21, les paragraphes 3 et 4 sont remplacés par le texte suivant:

«3. L'autorité compétente met à disposition de toute personne intéressée une copie de l'autorisation de mise sur le marché, accompagnée du résumé des caractéristiques du produit.

4. L'autorité compétente rédige un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier quant aux résultats des essais pharmaceutiques, pré-cliniques et cliniques du médicament concerné. Le rapport d'évaluation est à mettre à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament deviennent disponibles.

Sur demande de toute personne intéressée, l'autorité compétente met à disposition le rapport d'évaluation avec les motifs de son avis après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.»

19) L'article 22 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 22*

Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques, visant à procéder à des études complémentaires après l'obtention de l'autorisation.

Cette autorisation ne peut être octroyée que pour des raisons objectives et vérifiables et doit reposer sur l'un des motifs visés à l'annexe I, quatrième partie, section G.»

20) À l'article 23, le troisième alinéa suivant est ajouté:

«Afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice/risque de manière continue, après autorisation de mise sur le marché, toute donnée modifiant le contenu du dossier et toute nouvelle information qui ne se trouve pas dans le dossier original sont transmises aux autorités compétentes.».

21) L'article 24 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 24*

1. Sans préjudice des paragraphes 2 et 3, l'autorisation est valable sans limitation de durée.

2. Toute autorisation qui n'est pas suivie d'une mise sur le marché effective du médicament autorisé dans l'État membre qui l'a délivrée dans les deux ans qui suivent sa délivrance devient caduque.

3. Lorsqu'un médicament autorisé, précédemment mis sur le marché dans l'État membre qui l'a autorisé, n'est plus effectivement sur le marché dans cet État membre pendant deux années consécutives, l'autorisation délivrée pour ce médicament devient caduque.»

22) L'article 26 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 26*

L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10 à 10 *quater*, il apparaît que:

a) le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable, ou

b) l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment justifié par le demandeur ou

c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation est également refusée si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 8 et des articles 10 à 10 *quater*.»

23) Le titre du chapitre 4 du titre III est remplacé par le texte suivant:

«CHAPITRE 4

Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée»

24) Les articles 27 à 32 sont remplacés par le texte suivant:

«*Article 27*

1. Il est institué un groupe de coordination en vue d'examiner toute question relative à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, selon les procédures prévues au présent chapitre. L'agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination.

2. Le groupe de coordination se compose d'un représentant par État membre nommé pour une période de trois ans renouvelable. Les membres du groupe de coordination peuvent se faire accompagner par des experts.

3. Le groupe de coordination établit son règlement intérieur qui entre en vigueur après avis favorable de la Commission.

Article 28

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans plus d'un État membre, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique dans ces États membres. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés à l'article 8 et aux articles 10 à 11. Les documents joints contiennent une liste des États membres concernés par la demande.

Le demandeur demande à un des États membres d'agir en qualité d'"État membre de référence" et de préparer un rapport d'évaluation concernant le médicament, conformément aux paragraphes 2 et 3.

Le cas échéant, le rapport d'évaluation contient une analyse aux fins de l'article 10, paragraphe 1, deuxième alinéa.

2. Si le médicament a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, les États membres concernés reconnaissent l'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'État membre de référence. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande à l'État membre de référence soit de préparer un rapport d'évaluation du médicament, soit, si nécessaire, de mettre à jour tout rapport d'évaluation existant. L'État membre de référence prépare ou met à jour le rapport d'évaluation dans un délai de soixante jours à compter de la réception de la demande valide. Le rapport d'évaluation ainsi que le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice approuvés sont transmis aux États membres concernés et au demandeur.

3. Si le médicament n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, le demandeur demande à l'État membre de référence de préparer un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice. L'État membre de référence élabore ces projets de documents dans un délai de cent vingt jours à compter de la réception de la demande valide et les transmet aux États membres concernés et au demandeur.

4. Dans les quatre-vingt-dix jours qui suivent la réception des documents visés aux paragraphes 2 et 3, les États membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice, et en informent l'État membre de référence. Ce dernier constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur.

5. Chaque État membre dans lequel une demande a été introduite conformément aux dispositions du paragraphe 1 adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice tels qu'approuvés, dans un délai de trente jours à compter de la constatation de l'accord général.

Article 29

1. Si, dans le délai visé à l'article 28, paragraphe 4, un État membre ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il motive sa position de façon détaillée et communique ses raisons à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur. Les éléments du désaccord sont immédiatement communiqués au groupe de coordination.

2. Au sein du groupe de coordination, tous les États membres visés au paragraphe 1 déploient tous leurs efforts pour se mettre d'accord sur les mesures à prendre. Ils offrent au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Si, dans un délai de soixante jours à compter de la communication des éléments de désaccord, les États membres parviennent à un accord, l'État membre de référence constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur. L'article 28, paragraphe 5, s'applique.

3. Si dans le délai de soixante jours visé au paragraphe 2, les États membres ne sont pas parvenus à un accord, l'agence est immédiatement informée en vue de l'application de la procédure prévue à l'article 32. Une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord sont fournies à l' agence. Une copie est envoyée au demandeur.

4. Dès que le demandeur est informé que la question a été soumise à l'agence, il communique immédiatement à celle-ci copie des renseignements et des documents visés à l'article 28, paragraphe 1, premier alinéa.

5. Dans le cas visé au paragraphe 3, les États membres qui ont approuvé le rapport d'évaluation, le projet de résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice de l'État membre de référence, peuvent, sur demande du demandeur, autoriser la mise sur le marché du médicament sans attendre l'issue de la procédure prévue à l'article 32. Dans ce cas, l'autorisation est octroyée sans préjudice de l'issue de cette procédure.

Article 30

1. Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément à l'article 8 et aux articles 10 à 11, et que les États membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un État membre ou la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments humains, ci-après dénommé le "comité", pour application de la procédure prévue à l'article 32.

2. Afin de promouvoir l'harmonisation des médicaments autorisés depuis au moins dix ans dans la Communauté, les États membres peuvent, chaque année, transmettre au groupe de coordination une liste de médicaments pour lesquels des résumés des caractéristiques du produit harmonisés doivent être élaborés.

Le groupe de coordination arrête une liste en tenant compte des propositions soumises par tous les États membres et la transmet à la Commission.

La Commission ou un État membre, en liaison avec l'agence et en tenant compte des vues des parties intéressées, peuvent soumettre ces médicaments aux dispositions du paragraphe 1.

Article 31

1. Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres ou la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 32 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension, le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies selon le titre IX.

L'État membre concerné ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et en informent le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les États membres et le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

2. Si la saisine du comité concerne une série de médicaments ou une classe thérapeutique, l'agence peut limiter la procédure à certaines parties spécifiques de l'autorisation.

Dans ce cas, l'article 35 ne s'applique à ces médicaments que s'ils sont couverts par les procédures d'autorisation de mise sur le marché visées dans le présent chapitre.

Article 32

1. Lorsqu'il est fait référence à la procédure prévue au présent article, le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans soixante jours suivant la date de soumission de la question.

Cependant, dans les cas soumis au comité conformément aux articles 30 et 31, ce délai peut être prorogé par le comité pour une durée supplémentaire pouvant aller jusqu'à quatre-vingt-dix jours, en tenant compte des points de vue des demandeurs ou des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés.

En cas d'urgence, sur proposition de son président, le comité peut décider d'un délai plus court.

2. Afin d'examiner la question, le comité peut désigner l'un de ses membres comme rapporteur. Le comité peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. En désignant ces experts, le comité définit leurs tâches et fixe une date limite pour la réalisation de ces tâches.

3. Avant d'émettre son avis, le comité offre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché la possibilité de fournir des explications écrites ou orales.

L'avis du comité est accompagné du projet de résumé des caractéristiques du produit et des projets d'étiquetage et de notice.

En cas de besoin, le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur le sujet.

Le comité peut suspendre le délai visé au paragraphe 1 pour permettre au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de préparer ses explications.

4. L'agence informe immédiatement le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché lorsque, de l'avis du comité:

a) la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation, ou

b) le résumé des caractéristiques du produit, proposé par le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché selon l'article 11, doit être modifié, ou

c) l'autorisation doit être soumise à certaines conditions, eu égard aux conditions jugées essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament, y compris la pharmacovigilance, ou

d) une autorisation de mise sur le marché doit être suspendue, modifiée ou retirée.

Dans les quinze jours de la réception de l'avis, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur la marché peut notifier par écrit à l'agence de son intention de former un recours. Dans ce cas, il transmet les motifs détaillés de son recours à l'agence dans un délai de soixante jours à compter de la réception de l'avis. Dans les soixante jours suivant la réception des motifs du recours, le comité réexamine son avis conformément aux dispositions de l'article 53, paragraphe 1, du règlement [(CEE) nº 2309/93]. Les conclusions rendues sur le recours sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5 du présent article.

5. Dans les trente jours suivant son adoption, l'agence transmet l'avis final du comité aux États membres, à la Commission et au demandeur ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions.

En cas d'avis favorable à l'autorisation ou au maintien de l'autorisation de mise sur le marché du médicament considéré, les documents suivants sont annexés à l'avis:

a) un projet de résumé des caractéristiques du produit, tel que visé à l'article 11;

b) le cas échéant les conditions auxquelles l'autorisation serait soumise au sens du paragraphe 4, point c);

c) l'étiquetage et la notice proposés.»

25) L'article 33 est modifié comme suit:

a) Au deuxième alinéa les termes «à l'article 32, paragraphe 5, points a) et b)» sont remplacés par les termes «à l'article 32, paragraphe 5, deuxième alinéa)»

b) Au quatrième alinéa, après le terme «demandeur», les termes «ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché» sont ajoutés.

26) L'article 34 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 34*

1. La Commission arrête une décision définitive conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 3, dans le cas où le projet de décision est conforme à l'avis de l'agence.

La Commission arrête une décision définitive conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 4, dans le cas où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'agence.

2. Le règlement intérieur du comité permanent institué à l'article 121, paragraphe 1, est adapté afin de tenir compte des tâches qui lui sont attribuées par le présent chapitre.

Ces adaptations prévoient que:

a) sauf dans les cas prévus à l'article 33, troisième alinéa, le comité permanent émet son avis par écrit,

b) les États membres disposent d'un délai de quinze jours pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision. Toutefois, dans les cas où la prise de décision revêt un caractère d'urgence, le président peut fixer un délai plus court en fonction de l'urgence;

c) les États membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent réuni en séance plénière, cette demande étant dûment motivée.

Lorsque la Commission estime que les observations écrites présentées par un État membre soulèvent de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui n'ont pas été abordées dans l'avis rendu par l'agence, le président suspend la procédure et renvoie la demande devant l'agence pour examen complémentaire.

Les dispositions nécessaires à la mise en œuvre du présent paragraphe sont arrêtées par la Commission conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.

3. La décision visée au paragraphe 1 est adressée à tous les États membres et communiquée pour information au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou au demandeur. Les États membres concernés et l'État membre de référence octroient ou retirent l'autorisation de mise sur le marché ou apportent toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision dans les trente jours suivant sa notification et y font référence. Ils en informent la Commission et l'agence.».

27) À l'article 35, paragraphe 1, le troisième alinéa est supprimé.

28) À l'article 38, le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Au plus tard le [date] la Commission publie un rapport sur l'expérience acquise sur la base des procédures décrites dans le présent chapitre et propose toutes les modifications qui peuvent s'avérer nécessaires pour améliorer ces procédures.»

29) L'article 39 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 39*

Les dispositions de l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, et des articles 30 à 34 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 14.

Les dispositions des articles 28 à 34 ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 16, paragraphe 2.»

30) À l'article 40, le paragraphe 4 suivant est ajouté:

«4. Les États membres envoient une copie de l'autorisation visée au paragraphe 1 à l'agence. L'agence enregistre ces informations dans une banque de données.»

31) L'article 46, point f), est remplacé par le texte suivant:

«f) de respecter les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments et, dans ce contexte, de n'utiliser, comme substances actives, que des matières premières fabriquées conformément aux lignes directrices détaillées relatives aux bonnes pratiques de fabrication des matières premières.».

32) L'article 46 *bis* suivant est inséré:

«*Article 46* bis

1. Aux fins de la présente directive, la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières comprend la fabrication complète ou partielle et l'importation d'une substance active utilisée comme matière première, telle que définie à l'annexe I, deuxième partie, section C, ainsi que les divers procédés de division, conditionnement ou présentation préalables à son incorporation dans un médicament, y compris le reconditionnement et le ré-étiquetage, tels qu'effectués, notamment, par un distributeur en gros de matières premières.

2. Toute modification nécessaire pour l'adaptation du paragraphe 1 aux progrès scientifiques et techniques est arrêtée conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2.».

33) À l'article 47, les troisième et quatrième alinéas suivants sont ajoutés:

«Les principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières visés à l'article 46, point f), sont adoptés sous la forme de lignes directrices détaillées.

La Commission publie également des lignes directrices sur la forme et le contenu de l'autorisation visée à l'article 40, paragraphe 1, sur les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3, ainsi que sur la forme et le contenu du certificat de bonnes pratiques de fabrication visé à l'article 111, paragraphe 5.».

34) À l'article 49, paragraphe 1, le terme «minimales» est supprimé.

35) À l'article 50, paragraphe 1, les termes «dans cet État» sont remplacés par les termes «au sein de la Communauté».

36) À l'article 51, paragraphe 1, le point b) est remplacé par le texte suivant:

«b) dans le cas de médicaments en provenance de pays tiers, même si la fabrication a eu lieu dans la Communauté, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.».

37) L'article 54 est modifié comme suit:

a) Le point a) est remplacé par le texte suivant:

«a) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique (le cas échéant nourrissons, enfants, adultes); la dénomination commune doit figurer lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que son nom est un nom de fantaisie;».

b) Au point d), les termes «lignes directrices» sont remplacés par les termes «indications détaillées».

c) Le point f) est remplacé par le texte suivant:

«f) une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants;».

d) Le point k) est remplacé par le texte suivant:

«k) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire désigné par ce dernier;»

e) Le point n) est remplacé par le texte suivant:

«n) pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication d'utilisation.»

38) L'article 55 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, les termes «aux articles 54 et 62» sont remplacés par les termes «à l'article 54».

b) Au paragraphe 2, le premier tiret, est remplacé par le texte suivant:

«— le nom du médicament comme prévu à l'article 54, point a),».

c) Au paragraphe 3, le premier tiret est remplacé par le texte suivant:

«— le nom du médicament comme prévu à l'article 54, point a), et, si nécessaire, la voie d'administration,».

39) À l'article 57, le deuxième alinéa suivant est ajouté:

«En ce qui concerne les médicaments autorisés conformément aux dispositions du règlement [(CEE) n° 2309/93], lors de l'application du présent article, les États membres respectent les indications détaillées visées à l'article 65 de la présente directive.».

40) L'article 59 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 59*

1. La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit; elle doit comporter, dans cet ordre:

a) pour l'identification du médicament:

i) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique (le cas échéant nourrissons, enfants, adultes). La dénomination commune doit figurer lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que son nom est un nom de fantaisie;

ii) la catégorie pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient;

b) les indications thérapeutiques;

c) une énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament:

i) contre-indications,

ii) précautions d'emploi appropriées,

iii) interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament,

iv) mises en garde spéciales;

d) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament, et, le cas échéant, l'action à entreprendre, en indiquant notamment que le patient est expressément invité à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice;

e) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:

i) la posologie,

ii) le mode et, si nécessaire, la voie d'administration,

iii) la fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré,

et, le cas échéant, selon la nature du produit:

iv) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée,

v) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, conduites d'urgence),

vi) l'attitude à adopter au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise,

vii) l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage;

f) un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec:

i) une mise en garde contre tout dépassement de cette date,

ii) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation,

iii) le cas échéant, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration,

iv) la composition qualitative complète (en substances actives et excipients) ainsi que la composition quantitative en substances actives, en utilisant les dénominations communes, pour chaque présentation du médicament,

v) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume, ou en unité de prises, pour chaque présentation du médicament,

vi) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant le nom de ses représentants désignés dans les États membres;

g) lorsque le médicament est autorisé en vertu de la procédure prévue aux articles 28 à 39 sous différents noms dans les États membres concernés, une liste du nom autorisé dans chacun des États membres;

h) la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

2. L' énumération prévue au paragraphe 1, point c), doit:

a) tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques);

b) mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à manipuler certaines machines;

c) contenir une liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risques du médicament et prévue par les indications détaillées publiées au titre de l'article 65.»

41) À l'article 61, paragraphe 4, les termes «le cas échéant» sont supprimés.

42) À l'article 62, les termes «pour l'éducation sanitaire» sont remplacés par les termes «pour le patient».

43) L'article 63 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, le troisième alinéa suivant est ajouté:

«Dans le cas de certains médicaments orphelins, les mentions prévues à l'article 54 peuvent, sur demande dûment motivée, être rédigées dans l'une des langues officielles de la Communauté.»

b) Le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. L'autorité compétente peut dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice de médicaments spécifiques, et de rédiger la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché, lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni au patient.»

44) L'article 65 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 65*

La Commission, en consultation avec les États membres et les parties concernées, formule et publie des indications détaillées concernant notamment:

a) la formulation de certaines mises en garde spéciales pour certaines catégories de médicaments;

b) les besoins particuliers d'information relatifs à l'automédication;

c) la lisibilité des mentions figurant sur l'étiquetage et sur la notice;

d) les méthodes d'identification et d'authentification des médicaments;

e) la liste des excipients qui doivent figurer sur l'étiquetage des médicaments ainsi que la manière dont ces excipients doivent être indiqués;

f) les modalités harmonisées de mise en œuvre de l'article 57.»

45) À l'article 69, le paragraphe 1 est modifié comme suit:

a) Le premier tiret est remplacé par le texte suivant:

«— dénomination scientifique de la ou des souches suivie du degré de dilution en employant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1er, point 5; si le médicament homéopathique est composé de plusieurs souches, la dénomination scientifique des souches dans l'étiquetage peut être remplacée par un nom de fantaisie,».

b) Le douzième tiret est remplacé par le texte suivant:

«— avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent.»

46) À l'article 70, le paragraphe 2 est modifié comme suit:

a) Le point a) est remplacé par le texte suivant:

«a) médicaments sur prescription médicale à délivrance renouvelable ou non renouvelable;».

b) Le point c) est remplacé par le texte suivant:

«c) médicaments sur prescription médicale, réservés à certains milieux spécialisés, dite prescription médicale restreinte.».

47) L'article 74 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 74*

Lorsque des éléments nouveaux sont portés à la connaissance des autorités compétentes, celles-ci réexaminent et, le cas échéant, modifient la classification d'un médicament, en appliquant les critères énumérés à l'article 71.»

48) Le titre du titre VII est remplacé par le texte suivant:

«TITRE VII

Distribution des médicaments»

49) L'article 76 est modifié comme suit:

a) L'alinéa existant devient paragraphe 1.

b) Le paragraphe 2 suivant est ajouté:

«2. En ce qui concerne les activités de distribution en gros et de stockage, le médicament doit être couvert par une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Communauté conformément au règlement [(CEE) nº 2309/93] ou par une autorité compétente d'un État membre conformément à la présente directive.».

50) À l'article 80, point e), le deuxième tiret, est remplacé par le texte suivant:

«— nom du médicament,».

51) À l'article 82, premier alinéa, le deuxième tiret, est remplacé par le texte suivant:

«— le nom et la forme pharmaceutique du médicament,».

52) L'article 84 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 84*

La Commission publie des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution. Elle consulte à cette fin le comité et le comité pharmaceutique institué par la décision 75/320/CEE du Conseil (*).

(*) JO L 147 du 9.6.1975, p. 23.»

53) L'article 86 est modifié comme suit:

a) Au paragraphe 1, la phrase liminaire est remplacée par le texte suivant:

«Aux fins du présent titre, on entend par "publicité pour des médicaments", toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente, la consommation ou la connaissance de la disponibilité de médicaments; elle comprend en particulier:»

b) Au paragraphe 2, le quatrième tiret est remplacé par le texte suivant:

«— les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence, même indirecte, à un médicament, sans préjudice de l'article 88, paragraphe 2.».

54) L'article 88 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 88*

1. Les États membres interdisent la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments

a) qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale, conformément au titre VI,

b) qui contiennent des psychotropes ou des stupéfiants, au sens des conventions internationales telles que la convention des Nations unies de 1961 et 1971.

2. La communication d'informations relatives à certains médicaments est autorisée sous des conditions strictes dans l'intérêt des patients pour répondre à des besoins légitimes de ces derniers. Cette disposition s'applique à l'information du produit qui accompagne l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'à toute information supplémentaire qui s'y rapporte.

Par dérogation à l'interdiction visée au paragraphe 1, point a), les États membres autorisent la communication d'informations relatives à certains médicaments autorisés dans le cadre des affections mentionnées ci-après, afin de répondre à l'attente exprimée par les groupes de patients.

Cette communication d'informations s'effectue selon les conditions suivantes:

a) ces médicaments sont autorisés et prescrits dans le cadre des affections suivantes:

— syndrome d'immunodépression acquise,

— asthme et affections bronchopulmonaires chroniques,

— diabète;

b) le contenu de l'information délivrée est conforme aux principes établis par le présent titre;

c) la mise en œuvre du présent paragraphe est conditionnée par la mise en place au niveau des États membres de procédures d'autocontrôle par l'industrie pharmaceutique;

d) l'information et sa communication sont conformes à des principes de bonne pratique qui sont adoptés, après consultation des parties intéressées, conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2;

e) pour assurer le contrôle de l'application des principes de bonne pratique mentionnés ci-dessus:

— l'information supplémentaire relative aux médicaments est notifiée à l'agence. Si l'agence ne se prononce pas dans les trente jours suivant cette notification, l'information est considérée comme acceptée;

— l'agence assure la coordination du contrôle de l'information relative aux médicaments autorisés conformément aux dispositions de la présente directive, en particulier par la banque de données;

— sur une base annuelle, l'agence prépare un rapport sur l'application de ces principes de bonne pratique.

f) la mise en œuvre du présent paragraphe fait l'objet d'une évaluation et d'un rapport détaillé au plus tard le [date]. La Commission propose toute modification nécessaire pour améliorer son application.

3. Sont susceptibles de faire l'objet d'une publicité auprès du public les médicaments qui, par leur composition et leur objectif, sont prévus et conçus pour être utilisés sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien.

4. Les États membres peuvent interdire sur leur territoire la publicité auprès du public faite à l'égard des médicaments qui sont remboursables.

5. L'interdiction visée au paragraphe 1 ne s'applique pas aux campagnes de vaccination faites par l'industrie, approuvées par les autorités compétentes des États membres.

6. L'interdiction visée au paragraphe 1 s'applique sans préjudice de l'article 14 de la directive 89/552/CEE.

7. Les États membres interdisent la distribution directe des médicaments au public à des fins promotionnelles par l'industrie.».

55) L'article 89 est modifié comme suit:

a) Le paragraphe 1, point b), premier tiret, est remplacé par le texte suivant:

«— le nom du médicament, ainsi que la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active,».

b) Le paragraphe 2, est remplacé par le texte suivant:

«2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès du public peut, par dérogation au paragraphe 1, ne comporter que le nom du médicament, lorsqu'elle a pour objet exclusif de rappeler celui-ci.».

56) L'article 90 est modifié comme suit:

a) Le point c) est remplacé par le texte suivant:

«c) suggérerait que l'état de santé du sujet puisse être immédiatement amélioré par l'utilisation du médicament;»

b) Au point d), les termes «à l'article 88, paragraphe 4» sont remplacés par les termes «à l'article 88, paragraphe 5».

c) Le point l est supprimé.

57) À l'article 91, le paragraphe 2, est remplacé par le texte suivant:

«2. Les États membres peuvent prévoir que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer peut, par dérogation au paragraphe 1, ne comporter que le nom du médicament, lorsqu'elle a pour objet exclusif de rappeler celui-ci.».

58) À l'article 96, paragraphe 1, le point d) est remplacé par le texte suivant:

«d) chaque échantillon ne doit pas être plus grand que le plus petit conditionnement commercialisé;»

59) À l'article 98, le paragraphe 3 suivant est ajouté:

«3. Les États membres autorisent les activités de co-promotion d'un même médicament par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et une ou plusieurs entreprises désignées par ce dernier.»

60) L'article 100 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 100*

La publicité faite à l'égard des médicaments homéopathiques visés à l'article 14, paragraphe 1, est soumise aux dispositions du présent titre à l'exception de l'article 87, paragraphe 1.

Toutefois, seules les informations visées à l'article 69, paragraphe 1, peuvent être utilisées dans la publicité faite à l'égard de ces médicaments.»

61) À l'article 101, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Les États membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux médecins et autres professionnels de la santé, en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés.»

62) L'article 102 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 102*

Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées et harmonisées concernant les médicaments autorisés dans la Communauté, au vu des informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments dans les conditions normales d'emploi, les États membres établissent un système de pharmacovigilance. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment de leurs effets indésirables sur l'homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations.

Les États membres veillent à ce que les informations appropriées recueillies à l'aide de ce système soient transmises aux autres États membres et à l'agence. Ces informations sont enregistrées dans la banque de données visée à l'article 51, deuxième alinéa, point j), du règlement (CEE) n° 2309/93 et peuvent être consultées en permanence par tous les États membres.

Ce système tient compte également de toute information sur les cas de mésusage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.»

63) À l'article 103, deuxième alinéa, la phrase liminaire est remplacée par le texte suivant:

«Cette personne qualifiée doit résider dans la Communauté et est responsable des tâches suivantes:»

64) Les articles 104 à 107 sont remplacés par le texte suivant:

«*Article 104*

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus à l'intérieur de la Communauté ou dans un pays tiers.

Sauf en cas de circonstances exceptionnelles, ces effets sont communiqués sous forme d'un rapport par voie électronique et conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave ayant été portée à son attention par un professionnel de la santé et de la notifier immédiatement à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer tous les autres effets indésirables graves présumés qui répondent aux critères de notification, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance, et de les notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, au plus tard dans les quinze jours suivant leur communication.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et inattendu, survenu sur le territoire d'un pays tiers, soit immédiatement notifiée conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, de sorte que l'agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament est autorisé en soient informées, au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

5. Par dérogation aux paragraphes 2,3 et 4, dans le cas des médicaments relevant de la directive 87/22/CEE ou qui ont bénéficié de procédures prévues aux articles 28 et 29 de la présente directive, ou ayant fait l'objet de procédures prévues par les articles 32, 33 et 34 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également garantir que toute présomption d'effet indésirable grave survenu dans la Communauté, soit communiquée de manière à être accessible pour l'État membre de référence ou une autorité compétente agissant en qualité d'État membre de référence. L'État membre de référence doit assumer la responsabilité de l'analyse et du suivi de tels effets indésirables.

6. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou par la suite, conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, les notifications de tout effet indésirable sont soumises à l'autorité compétente sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, soit immédiatement sur demande soit à intervalles réguliers avec la périodicité suivante: tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation, annuellement pendant les deux années suivantes, et tous les trois ans ultérieurement. Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique des bénéfices et des risques que présente le médicament.

7. Après avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de celle-ci peut demander une modification de la périodicité visée au paragraphe 6 conformément à la procédure prévue par le règlement (CE) nº 541/95 de la Commission (*).

(*) JO L 55 du 11.3.1995, p. 7.

Article 105

1. L'agence met en place, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau informatique en vue de faciliter l'échange d'informations de pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans la Communauté, dans le but de permettre aux autorités compétentes de partager simultanément l'information.

2. À l'aide du réseau prévu au paragraphe 1, les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés, survenus sur leur territoire, sont mises immédiatement à la disposition de l'agence et des autres États membres, au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

3. Les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés, survenus sur leur territoire, sont mises immédiatement à la disposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

Article 106

1. Pour faciliter l'échange d'informations sur la pharmacovigilance dans la Communauté, la Commission, après consultation de l'agence, des États membres et des parties intéressées, élabore des lignes directrices sur la collecte, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables, y compris sur les exigences techniques en matière d'échange électronique d'informations sur la pharmacovigilance selon les modalités adoptées à l'échelon international, et publient une référence à une terminologie médicale acceptée à l'échelon international.

En accord avec les lignes directrices, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché utilisent la terminologie médicale acceptée à l'échelon international pour la transmission des rapports sur les effets indésirables.

Ces lignes directrices sont publiées dans le volume 9 de *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne* et tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.

2. Pour l'interprétation des définitions figurant à l'article 1er, points 11) à 16), et des principes énoncés dans le présent titre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices visées au paragraphe 1.

Article 107

1. Quand, à la suite de l'évaluation de données sur la pharmacovigilance, un État membre considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché conformément aux lignes directrices visées à l'article 106, paragraphe 1, il en informe immédiatement l'agence, les autres États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2. Lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à condition que l'agence, la Commission et les autres États membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable suivant.

Lorsque l'agence est informée conformément au paragraphe 1 ou au premier alinéa du présent paragraphe, le comité doit émettre son avis dans un délai à déterminer en fonction de l'urgence de la question.

Sur la base de cet avis, la Commission peut demander à tous les États membres dans lesquels le médicament est commercialisé de prendre immédiatement des mesures provisoires.

Les mesures définitives sont adoptées conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 3, dans le cas où le projet de décision est conforme à l'avis de l'agence.

Les mesures définitives sont adoptées conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 4, dans le cas où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'agence.»

65) L'article 111 est modifié comme suit:

a) Le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. L'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections répétées, que les prescriptions légales concernant les médicaments sont respectées.

L'autorité compétente peut procéder à des inspections chez les fabricants de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments, ou des locaux des titulaires d'autorisation de mise sur le marché, lorsqu'elle considère qu'il existe des motifs graves de supposer que les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visées à l'article 47 ne sont pas respectées. Ces inspections peuvent également avoir lieu à la demande d'un État membre, de la Commission ou de l'agence.

Afin de vérifier la conformité des données soumises en vue de l'obtention du certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne, l'organe de standardisation des nomenclatures et normes de qualité au sens de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne (*) (direction européenne de la qualité des médicaments) peut s'adresser à la Commission ou à l'agence pour demander une telle inspection lorsque la matière première concernée fait l'objet d'une monographie de la pharmacopée européenne.

L'autorité compétente de l'État membre concerné peut procéder à une inspection d'un fabricant de matières premières à la demande spécifique du fabricant lui-même.

Ces inspections sont effectuées par des agents de l'autorité compétente qui doivent être habilités à:

a) procéder à des inspections des établissements de fabrication de médicaments ou de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments et des établissements de commerce ainsi que des laboratoires chargés, par le titulaire de l'autorisation de fabrication, d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 20;

b) prélever des échantillons;

c) examiner tous les documents se rapportant à l'objet des inspections, sous réserve des dispositions en vigueur dans les États membres au 21 mai 1975, qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de préparation;

d) inspecter les locaux des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités décrites au titre IX et, notamment, les articles 103 et 104.

(*) JO L 158 du 25.6.1994, p. 19.»

b) Le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. Les agents de l'autorité compétente font rapport, après chacune des inspections mentionnées au paragraphe 1, sur le respect par le fabricant des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 47, ou, le cas échéant, des exigences prescrites aux articles 101 à 108. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui fait l'objet de l'inspection.»

c) Les paragraphes 4 à 7 suivants sont ajoutés:

«4. Sans préjudice des éventuels accords conclus entre la Communauté et un pays tiers, un État membre, la Commission ou l'agence peut demander à un fabricant établi dans un pays tiers de se soumettre à une inspection visée au paragraphe 1.

5. Dans les quatre-vingt-dix jours suivant une inspection visée au paragraphe 1, un certificat de bonnes pratiques de fabrication est délivré à un fabricant si l'inspection aboutit à la conclusion que ce fabricant respecte les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire.

Si les inspections sont effectuées dans le cadre de la procédure de certification aux monographies de la pharmacopée européenne, un certificat est établi.

6. Les États membres consignent les certificats de bonnes pratiques de fabrication qu'ils délivrent dans un registre communautaire tenu par l'agence, au nom de la Communauté.

7. Si l'inspection visée au paragraphe 1 aboutit à la conclusion que le fabricant ne respecte pas les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par la législation communautaire, cette information est consignée dans le registre communautaire visé au paragraphe 6.»

66) L'article 116 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 116*

Les autorités compétentes suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'utilisation autorisées ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

L'autorisation est également suspendue ou retirée lorsqu'il est reconnu que les renseignements figurant dans le dossier en vertu de l'article 8 et des articles 10 à 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, ou lorsque les contrôles visés à l'article 112 n'ont pas été effectués.»

67) À l'article 117, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 116, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsqu'il est considéré que:

a) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou

b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut, ou

c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'utilisation autorisées, ou

d) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,

e) les contrôles sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.»

68) L'article 119 est remplacé par le texte suivant:

«*Article 119*

Les dispositions du présent titre sont applicables aux médicaments homéopathiques.»

69) Les articles 121 et 122 sont remplacés par le texte suivant:

«*Article 121*

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments, ci-après dénommé "comité permanent", composé de représentants des États membres et présidé par un représentant de la Commission.

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, la procédure de réglementation prévue à l'article 5 de la décision 1999/468/CE s'applique, dans le respect des dispositions des articles 7 et 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Dans les cas où il est fait référence au présent paragraphe, la procédure consultative prévue à l'article 3 de la décision 1999/468/CE s'applique, dans le respect des dispositions des articles 7 et 8 de celle-ci.

4. Dans les cas où il est fait référence au présent paragraphe la procédure de gestion prévue à l'article 4 de la décision 1999/468/CE s'applique, dans le respect des dispositions des articles 7 et 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 4, paragraphe 3, de la décision 1999/468/CE est fixée à un mois.

5. Le comité permanent établit son règlement intérieur.

Article 122

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations appropriées pour garantir le respect des exigences retenues pour les autorisations visées à l'article 40, pour les certificats visés à l'article 111, paragraphe 5, ou pour l'autorisation de mise sur le marché.

2. Sur demande motivée, les États membres communiquent aussitôt aux autorités compétentes d'un autre État membre les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3.

3. Les conclusions de l'inspection visée à l'article 111, paragraphe 1, réalisée par le service d'inspection de l'État membre concerné, sont valables dans toute la Communauté.

Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un État membre ne peut, pour des raisons ayant trait à la santé publique, accepter les conclusions de l'inspection visée à l'article 111, paragraphe 1, il en informe immédiatement la Commission et l'agence.

Lorsque la Commission est informée de ces difficultés, elle peut, après consultation des États membres concernés, demander à l'inspecteur qui a procédé à la première inspection d'en effectuer une nouvelle; cet inspecteur peut être accompagné par deux autres inspecteurs d'États membres qui ne sont pas partie à la divergence d'avis.»

Article 2

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le[date]. Ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.