

# Επίσημη Εφημερίδα

των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων

Έκδοση  
στην ελληνική γλώσσα

## Νομοθεσία

Περιεχόμενα

I Πράξεις για την ισχύ των οποίων απαιτείται δημοσίευση

- ★ Οδηγία 2001/82/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα ..... 1
- ★ Οδηγία 2001/83/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ..... 67

Τιμή: 24,50 EUR

**EL**

Οι πράξεις οι τίτλοι των οποίων έχουν τυπωθεί με ημίμαυρα στοιχεία αποτελούν πράξεις τρεχούσης διαχείρισεως που έχουν θεσπισθεί στο πλαίσιο της γεωργικής πολιτικής και είναι γενικά περιορισμένης χρονικής ισχύος.

Οι τίτλοι όλων των υπολοίπων πράξεων έχουν τυπωθεί με μαύρα στοιχεία και επισημαίνονται με αστερίσκο.

## I

(Πράξεις για την ισχύ των οποίων απαιτείται δημοσίευση)

**ΟΔΗΓΙΑ 2001/82/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ****της 6ης Νοεμβρίου 2001****περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα**

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 95,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής <sup>(1)</sup>,Ενεργώντας σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης <sup>(2)</sup>,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Η οδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 28ης Σεπτεμβρίου 1981, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα <sup>(3)</sup> ή προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα αναλυτικά, φαρμακοτοξικολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων <sup>(4)</sup>. Η οδηγία 90/677/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 13ης Δεκεμβρίου 1990 για την επέκταση του πεδίου εφαρμογής της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα και την πρόβλεψη πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα <sup>(5)</sup>. Η οδηγία 92/74/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 1992 για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και τη θέσπιση συμπληρωματικών διατάξεων για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα <sup>(6)</sup>, έχουν τροποποιηθεί επανειλημμένα και κατά τρόπο ουσιαστικό. Είναι, ως εκ τούτου, σκόπιμη, για λόγους σαφήνειας και εξορθολογισμού, η κωδικοποίηση των εν λόγω οδηγιών σε ένα ενιαίο κείμενο.

- (2) Κάθε ρύθμιση στον τομέα της παραγωγής και της διαθέσεως των κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να έχει ως κύριο στόχο τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας.
- (3) Πάντως, ο σκοπός αυτός πρέπει να επιτευχθεί με μέσα που να μην μπορούν να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη της βιομηχανίας και την εμπορία των φαρμάκων μέσα στην Κοινότητα.
- (4) Στο μέτρο που τα κράτη μέλη διαθέτουν ήδη ορισμένες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις σχετικές με τα κτηνιατρικά φάρμακα, οι διατάξεις αυτές παρουσιάζουν αποκλίσεις ως προς ουσιώδεις αρχές, έχοντας ως αποτέλεσμα την παρακώλυση των συναλλαγών των φαρμάκων στην Κοινότητα και, κατά συνέπεια, άμεση επίπτωση στη δημιουργία και λειτουργία της εσωτερικής αγοράς.
- (5) Κατά συνέπεια, πρέπει να εξαλειφθούν τα εμπόδια αυτά και ότι για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος είναι αναγκαία η προσέγγιση των σχετικών διατάξεων.
- (6) Είναι αναγκαίο, από άποψη δημόσιας υγείας και ελεύθερης διακίνησης των κτηνιατρικών φαρμάκων, οι αρμόδιες αρχές να διαθέτουν όλα τα χρήσιμα πληροφοριακά στοιχεία για τα επιτρεπόμενα κτηνιατρικά φάρμακα, υπό μορφή εγκεκριμένης συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών των προϊόντων.
- (7) Με εξαίρεση τα φάρμακα που υπόκεινται στην κεντρική κοινοτική διαδικασία εγκρίσεως που προβλέπεται από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου της 22ας Ιουλίου 1993 για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων <sup>(7)</sup>, η άδεια για την κυκλοφορία κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά που εκδίδεται από την αρμόδια αρχή κράτους μέλους πρέπει κατ' αρχήν να αναγνωρίζεται από τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να δημιουργήσει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή και για το περιβάλλον. Σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ των κρατών μελών ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα κτηνιατρικού φαρμάκου, πρέπει να πραγματοποιείται από την επιτροπή κτηνιατρικών και φαρμακευτικών προϊόντων, που λειτουργεί

<sup>(1)</sup> ΕΕ C 75 της 15.3.2000, σ. 11.<sup>(2)</sup> Γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 3ης Ιουλίου 2001 (δεν δημοσιεύθηκε ακόμα στην Επίσημη Εφημερίδα) και απόφαση του Συμβουλίου της 27ης Σεπτεμβρίου 2001.<sup>(3)</sup> ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2000/37/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 25).<sup>(4)</sup> ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 16· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/104/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 3 της 6.1.2000, σ.18).<sup>(5)</sup> ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 26.<sup>(6)</sup> ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 12.<sup>(7)</sup> ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1. κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 649/98 της Επιτροπής (ΕΕ L 88 της 24.3.1998, σ. 7).

- στα πλαίσια του ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, επιστημονική αξιολόγηση του θέματος σε κοινοτικό επίπεδο προκειμένου να εκδοθεί ενιαία απόφαση σχετικά με τα σημεία της διαφωνίας, η οποία είναι δεσμευτική για τα οικεία κράτη μέλη. Η απόφαση αυτή πρέπει να λαμβάνεται με ταχεία διαδικασία που διασφαλίζει τη στενή συνεργασία μεταξύ της Επιτροπής και των κρατών μελών.
- (8) Για το σκοπό αυτό, πρέπει να συσταθεί μία επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων υπαγόμενη στον ευρωπαϊκό οργανισμό για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που συνεστήθη από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.
- (9) Η παρούσα οδηγία αποτελεί μια μόνο φάση στην πραγματοποίηση του στόχου της ελεύθερης κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων. Προς το σκοπό αυτό, νέα μέτρα θα αποδειχθούν αναγκαία, λαμβάνοντας υπόψη την εμπειρία που θα αποκτηθεί, ιδίως στα πλαίσια της ανωτέρω επιτροπής κτηνιατρικών φαρμάκων, με σκοπό την εξάλειψη των εμποδίων στην ελεύθερη κυκλοφορία τα οποία υπάρχουν ακόμη.
- (10) Οι φαρμακούχες ζωοτροφές δεν emπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας, αλλά είναι αναγκαίο, για λόγους τόσο δημόσιας υγείας όσο και οικονομικούς, να απαγορευθεί η χρησιμοποίηση μη επιτρεπομένων φαρμάκων για την παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών.
- (11) Οι έννοιες της «βλαβερότητας» και «θεραπευτικής δράσεως», μπορούν να εξετασθούν μόνο σε αμοιβαία σχέση και έχουν σχετική μόνο σημασία που εκτιμάται σε συνάρτηση με την πρόοδο της επιστήμης και λαμβανομένου υπόψη του προορισμού του φαρμάκου· τα δικαιολογητικά και τα πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να καθιστούν έκδηλο ότι η θετική επίδραση της αποτελεσματικότητας υπερσχύει των πιθανών κινδύνων. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, η αίτηση πρέπει να απορρίπτεται.
- (12) Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν πρέπει να χορηγείται όταν το φάρμακο υστερεί σε θεραπευτική δράση ή δεν είναι επαρκώς δικαιολογημένη και ως θεραπευτική δράση πρέπει να νοείται η δράση την οποία υπόσχεται ο παρασκευαστής.
- (13) Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν πρέπει να χορηγείται ούτε στην περίπτωση που ο υποδεικνυόμενος χρόνος αναμονής δεν επαρκεί για να εκλείψουν οι κίνδυνοι τους οποίους παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για την υγεία.
- (14) Πριν χορηγηθεί άδεια για τη διάθεση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά, ο παρασκευαστής πρέπει να αποδείξει ότι μπορεί να επιτύχει σταθερό επίπεδο ποιότητας σε όλες τις παρτίδες παραγωγής.
- (15) Οι αρμόδιες αρχές πρέπει επίσης να είναι σε θέση να απαγορεύουν τη χρήση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου όταν οι ανοσολογικές αντιδράσεις των ζώων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία παρεμποδίζουν τη λειτουργία εθνικού ή κοινοτικού προγράμματος για τη διάγνωση, την εξάλειψη, ή τον έλεγχο των ζωικών ασθενειών.
- (16) Θα πρέπει κατά προτεραιότητα να παρασχεθεί στους χρήστες των ομοιοπαθητικών φαρμάκων μια ένδειξη που να τονίζει σαφώς τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα και να τους δίδονται επαρκείς εγγυήσεις ως προς το αβλαβές και την ποιότητά τους.
- (17) Πρέπει να εναρμονιστούν οι κανόνες σχετικά με την παρασκευή, τον έλεγχο και τις επιθεωρήσεις των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων ώστε να είναι δυνατή η κυκλοφορία σε όλη την Κοινότητα ασφαλών και καλής ποιότητας φαρμάκων.
- (18) Λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, όπως η πολύ χαμηλή περιεκτικότητά τους σε δραστικές ουσίες και η δυσκολία εφαρμογής σ' αυτά της συμβατικής στατιστικής μεθοδολογίας σχετικά με τις κλινικές δοκιμές, φαίνεται προτιμότερο να προβλεφθεί μια ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης για τα παραδοσιακά ομοιοπαθητικά φάρμακα, που κυκλοφορούν στην αγορά χωρίς θεραπευτική ένδειξη, με φαρμακευτική μορφή και σε δόσολογία που δεν παρουσιάζει κίνδυνο για τα ζώα.
- (19) Για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά με θεραπευτικές ενδείξεις ή υπό μορφή που ενδέχεται να παρουσιάζει κινδύνους σε σχέση με το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις κανόνες αδειας κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων. Εντούτοις, τα κράτη μέλη πρέπει να μπορούν να εφαρμόζουν ιδιαίτερους κανόνες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των δοκιμών που αποβλέπουν στην εξακρίβωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών που προορίζονται για τα κατοικίδια ζώα και τα εξωτικά είδη ζώων, υπό την προϋπόθεση ότι θα τους κοινοποιούν στην Επιτροπή.
- (20) Για την καλύτερη προστασία της υγείας του ανθρώπου και των ζώων, και προς αποφυγή της άσκοπης επανάληψης εργασιών κατά την εξέταση αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου, τα κράτη μέλη πρέπει να καταρτίζουν συστηματικά εκθέσεις αξιολόγησης για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο που εγκρίνουν και να τις ανταλλάσσουν εφόσον αυτό ζητείται· περαιτέρω, ένα κράτος μέλος πρέπει να μπορεί να αναστέλλει την εξέταση αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος με προοπτική να αναγνωρίσει την απόφαση στην οποία πρόκειται να καταλήξει το τελευταίο αυτό κράτος μέλος.
- (21) Για να διευκολυνθεί η κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων και για να αποφευχθεί η επανάληψη σε ένα

- κράτος μέλος των ελέγχων που έγιναν ήδη σε άλλο κράτος μέλος, πρέπει να εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φάρμακα ελάχιστοι όροι παρασκευής και εισαγωγής προελεύσεως τρίτων χωρών και χορήγησης των αντιστοίχων αδειών.
- (22) Πρέπει να διασφαλιστούν οι εγγυήσεις ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων που παρασκευάζονται στην Κοινότητα, και προς το σκοπό αυτόν, πρέπει να απαιτείται από τους παρασκευαστές να τηρούν τις αρχές της ορθής πρακτικής παρασκευής των φαρμάκων αυτών ανεξάρτητα από τον τελικό προορισμό των φαρμάκων αυτών.
- (23) Πρέπει να ληφθούν επίσης μέτρα για να διασφαλιστεί ότι οι διανομείς κτηνιατρικών φαρμάκων έχουν λάβει άδεια από τα κράτη μέλη και τηρούν κατάλληλα μητρώα.
- (24) Τα πρότυπα και τα πρωτόκολλα για την εκτέλεση των δοκιμασιών επί των κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία συνιστούν αποτελεσματικό μέσο για τον έλεγχο των φαρμάκων αυτών και, κατά συνέπεια, για την προστασία της δημόσιας υγείας, δύναται να διευκολύνουν την κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων με τη θέσπιση κοινών κανόνων για τη διεξαγωγή των δοκιμών και τη σύνταξη των φακέλων και επιτρέπουν στις αρμόδιες αρχές να αποφαινούνται με βάση ομοιόμορφες δοκιμασίες και σύμφωνα με κοινά κριτήρια.
- (25) Κρίνεται σκόπιμο να προσδιοριστούν σαφέστερα οι περιπτώσεις στις οποίες δεν χρειάζεται να υποβάλλονται τα αποτελέσματα φαρμακολογικών και τοξικολογικών κλινικών δοκιμών προκειμένου να δοθεί άδεια εμπορίας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου το οποίο είναι κατ' ουσία παρεμφερές με ένα νέο φάρμακο, και παράλληλα να εξασφαλίζεται ότι οι εταιρείες που παράγουν το νέο αυτό φάρμακο δεν τίθενται σε μειονεκτική θέση. Ωστόσο, πρέπει, για λόγους δημοσίου συμφέροντος, να μην επαναλαμβάνονται, χωρίς να υπάρχει απόλυτη ανάγκη, δοκιμές που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί σε ζώα.
- (26) Μετά την εγκαθίδρυση της εσωτερικής αγοράς, οι ειδικοί έλεγχοι για τη διασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων που εισάγονται από τρίτες χώρες είναι δυνατόν να καταργηθούν μόνο εφόσον η Κοινότητα προβεί στις κατάλληλες ρυθμίσεις προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι αναγκαίοι έλεγχοι διενεργούνται στη χώρα εξαγωγής.
- (27) Προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι τα χρησιμοποιούμενα κτηνιατρικά φάρμακα είναι ασφαλή σε διαρκή βάση, απαιτείται συνεχής προσαρμογή των κοινοτικών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην επιστημονική και τεχνική πρόοδο.
- (28) Για την προστασία της δημόσιας υγείας είναι σκόπιμο να συγκεντρώνονται και να αξιολογούνται κατάλληλα στοιχεία σχετικά με τις παρενέργειες στον άνθρωπο που συνεπάγεται η χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (29) Τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την μείωση αποτελεσματικότητας των φαρμάκων.
- (30) Πέραν τούτου, η συγκέντρωση πληροφοριών για παρενέργειες οφειλόμενες σε μη προβλεπόμενη χρήση φαρμάκου, για έρευνες σχετικά με την καταλληλότητα του χρόνου αναμονής και για ενδεχόμενα περιβαλλοντικά προβλήματα δύναται να συμβάλει στη βελτίωση της τακτικής παρακολούθησης της ορθής χρήσης των κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (31) Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη οι αλλαγές που συνεπάγεται η διεθνής εναρμόνιση των ορισμών, της ορολογίας και των τεχνολογικών επιτευγμάτων στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.
- (32) Η εντεινόμενη χρήση ηλεκτρονικών μέσων επικοινωνίας για τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικά με τις παρενέργειες κτηνιατρικών φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας επιτρέπει την ύπαρξη ενός ενιαίου κέντρου για την αναφορά των παρενεργειών ενώ, παράλληλα, εξασφαλίζει την πρόσβαση των αρμοδίων αρχών όλων των κρατών μελών στις εν λόγω πληροφορίες.
- (33) Είναι προς το συμφέρον της Κοινότητας να εξασφαλίσει την εναρμόνιση των συστημάτων κτηνιατρικής φαρμακοεπαγρύπνησης που εφαρμόζονται για φάρμακα εγκριθέντα με την κεντρική διαδικασία με εκείνα που αφορούν φάρμακα εγκριθέντα με άλλες διαδικασίες.
- (34) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να είναι υπεύθυνοι σε προληπτική βάση για τις διεξαγόμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία έδωσαν σε κυκλοφορία.
- (35) Τα απαιτούμενα μέτρα για την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας θεσπίζονται σύμφωνα με την απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου της 28ης Ιουνίου 1999 για τον καθορισμό των όρων άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων που ανατίθενται στην Επιτροπή <sup>(1)</sup>.
- (36) Προς βελτίωση της προστασίας της δημόσιας υγείας, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται ότι τα τρόφιμα για ανθρώπινη κατανάλωση δεν είναι δυνατόν να λαμβάνονται από ζώα που έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός αν έχει θεσπιστεί μέγιστο όριο καταλοίπων για το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο σύμφωνα με τις διατάξεις του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου της 26ης Ιουνίου 1990 για τη θέσπιση κοινοτικής διαδικασίας για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης <sup>(2)</sup>.
- (37) Η Επιτροπή πρέπει να εξουσιοδοτηθεί να θεσπίζει τις αναγκαίες τροποποιήσεις στο παράρτημα Ι για να το προσαρμόζει στην επιστημονική και την τεχνική πρόοδο.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 184 της 17.7.1999, σ. 23.

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 224 της 18.8.1990, σ. 1· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1274/2001 της Επιτροπής (ΕΕ L 175 της 28.6.2001, σ. 14).

(38) Η παρούσα οδηγία δεν επηρεάζει τις υποχρεώσεις των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο των οδηγιών που αναφέρονται στο παράρτημα II, μέρος Β,

— χημική, όπως:

χημικά στοιχεία, φυσικά, χημικές ύλες και χημικά προϊόντα λαμβανόμενα εκ μετατροπής και συνθέσεως.

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

ΤΙΤΛΟΣ I

**ΟΡΙΣΜΟΙ**

Άρθρο 1

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας νοείται ως:

1. *Φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα:*

κάθε φάρμακο παρασκευασμένο εκ των προτέρων, που τίθεται στην κυκλοφορία υπό ειδική ονομασία και σε ιδιαίτερη συσκευασία.

2. *Κτηνιατρικό φάρμακο:*

κάθε ουσία ή σύνθεση ουσιών που χαρακτηρίζεται ως έχουσα θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών ζώων.

Θεωρείται, ομοίως, ως κτηνιατρικό φάρμακο, κάθε ουσία ή σύνθεση ουσιών που δύναται να χορηγηθεί σε ζώο, προς το σκοπό να γίνει ιατρική διάγνωση ή να αποκατασταθούν, να βελτιωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες στο ζώο.

3. *Ετοιμόχρηστο κτηνιατρικό φάρμακο:*

νοείται κάθε κτηνιατρικό φάρμακο εκ των προτέρων παρασκευασμένο, το οποίο δεν ανταποκρίνεται στον ορισμό των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, και το οποίο διατίθεται στην αγορά υπό φαρμακευτική μορφή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς άλλη επεξεργασία.

4. *Ουσία:*

κάθε ουσία ανεξαρτήτως προελεύσεως, που μπορεί να είναι:

— ανθρώπινη, όπως:

το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγα του ανθρώπινου αίματος,

— ζωική, όπως:

οι μικροοργανισμοί, ολόκληρα ζώα, τμήματα οργάνων, ζωικές εκκρίσεις, τοξίνες, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσματος, παράγωγα του αίματος,

— φυτική, όπως:

μικροοργανισμοί, φυτά, τμήματα φυτών, φυτικές εκκρίσεις, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσεως,

5. *Πρόμειγμα για φαρμακούχες ζωοτροφές:*

κάθε κτηνιατρικό φάρμακο εκ των προτέρων παρασκευασμένο με σκοπό τη μεταγενέστερη παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών.

6. *Φαρμακούχες ζωοτροφές:*

κάθε μείγμα κτηνιατρικού φαρμάκου και ζωοτροφής που διατίθεται στην αγορά έτοιμο προς χρήση και προορίζεται να χορηγηθεί στα ζώα χωρίς άλλη επεξεργασία, λόγω των θεραπευτικών ή προληπτικών ιδιοτήτων του ή των άλλων ιδιοτήτων του φαρμάκου όπως αυτές αναφέρονται στο σημείο 2.

7. *Ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο:*

το κτηνιατρικό φάρμακο που χορηγείται στα ζώα με σκοπό την πρόκληση ενεργητικής ή παθητικής ανοσίας, ή τη διάγνωση του επιπέδου ανοσίας.

8. *Ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο:*

κάθε κτηνιατρικό φάρμακο που λαμβάνεται από προϊόντα, ουσίες ή συνθέσεις που καλούνται ομοιοπαθητικές πηγές, με μέθοδο ομοιοπαθητικής παρασκευής που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, ελλείψει αυτής, στις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως στα κράτη μέλη.

9. *Χρόνος αναμονής:*

η αναγκαία περίοδος μεταξύ της τελευταίας χορήγησης του κτηνιατρικού φαρμάκου σε ζώα υπό συνήθεις συνθήκες χρήσης και της παραγωγής τροφίμων από τα εν λόγω ζώα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα αυτά δεν περιέχουν κατάλοιπα σε ποσότητες που υπερβαίνουν τα καθορισμένα ανώτατα όρια σε εφαρμογή του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90.

10. *Παρενέργεια:*

αντίδραση που εμφανίζεται σε δόσεις χρησιμοποιούμενες κανονικά στα ζώα για λόγους προφύλαξης, διάγνωσης ή θεραπείας ασθένειας ή για την τροποποίηση φυσιολογικής λειτουργίας.

11. *Παρενέργεια στον άνθρωπο:*

μια επιβλαβής και ανεπιθύμητη αντίδραση που εμφανίζεται στον άνθρωπο μετά την έκθεσή του σε κτηνιατρικό φάρμακο.

## 12. Σοβαρή παρενέργεια:

η παρενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, οδηγεί σε σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία/διαμαρτυρία διαπλάσεως, ή προκαλεί μόνιμα ή παρατεταμένα συμπτώματα στα υπό αγωγή ζώα.

## 13. Απροσδόκητη παρενέργεια:

η παρενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στην περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

## 14. Περιοδικές ενημερωμένες εκδόσεις για την ασφάλεια:

οι περιοδικές ενημερωμένες εκδόσεις για την ασφάλεια που περιέχουν τα στοιχεία των αρχείων που αναφέρονται στο άρθρο 75.

## 15. Μελέτες εποπτείας μετά τη θέση σε κυκλοφορία:

οι φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος, με σκοπό τον εντοπισμό και τη διερεύνηση κινδύνου για την ασφάλεια εγκριθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

## 16. Μη προβλεπόμενη χρήση:

η χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου, η οποία δεν ανταποκρίνεται στην περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ιδίως η κακή χρήση ή η σοβαρή κατάχρηση του προϊόντος.

## 17. Χονδρεμπόριο κτηνιατρικών φαρμάκων:

κάθε δραστηριότητα που περιλαμβάνει την αγορά, την πώληση, την εισαγωγή, ή εξαγωγή ή οποιαδήποτε άλλη εμπορική πράξη με αντικείμενο κτηνιατρικά φάρμακα, επί κέρδει ή μη, εξαιρουμένων:

- της προμήθειας, από παρασκευαστή, κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία έχει παρασκευάσει ο ίδιος,
- της λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων από πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση της δραστηριότητας αυτής σύμφωνα με το άρθρο 66.

## 18. Οργανισμός:

ο ευρωπαϊκός οργανισμός για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που συνεστήθη με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

## 19. Κίνδυνος για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον:

κάθε κίνδυνος που αφορά στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου.

## ΤΙΤΛΟΣ II

## ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

## Άρθρο 2

Οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να τεθούν στην κυκλοφορία ιδίως υπό μορφή φαρμάκων, ετοιμόχρηστων κτηνιατρικών φαρμάκων, ή προμειγμάτων για φαρμακούχες ζωοτροφές.

## Άρθρο 3

Οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας δεν εφαρμόζονται:

1. στις φαρμακούχες ζωοτροφές όπως ορίζονται στην οδηγία 90/167/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Μαρτίου 1990, για τον καθορισμό των όρων παρασκευής, διάθεσης στην αγορά και χρήσης των φαρμακούχων ζωοτροφών στην Κοινότητα <sup>(1)</sup>.

Πάντως, οι φαρμακούχες ζωοτροφές πρέπει να παρασκευάζονται μόνο από προμείγματα για φαρμακούχες ζωοτροφές στα οποία έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με την παρούσα οδηγία.

2. στα αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα της ίδιας κτηνοτροφικής μονάδας και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εν λόγω ζώου ή των ζώων της εν λόγω κτηνοτροφικής μονάδας στον ίδιο τόπο.
3. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με συνταγή προορισμένη για συγκεκριμένο ζώο (κοινώς αποκαλούμενο γαληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιίας).
4. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με τις ενδείξεις φαρμακοποιίας και προορίζονται να χορηγηθούν απευθείας στον τελικό καταναλωτή (κοινώς αποκαλούμενο γαληνικό σκεύασμα της ισχύουσας φαρμακοποιίας).
5. στα κτηνιατρικά φάρμακα με βάση ραδιενεργά ισότοπα
6. στα προσθετικά τα οποία αναφέρονται στην οδηγία 70/524/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 23ης Νοεμβρίου 1970, περί των πρόσθετων υλών στη διατροφή των ζώων <sup>(2)</sup>, και τα οποία ενσωματώνονται στις ζωοτροφές και τις συμπληρωματικές ζωοτροφές υπό τις συνθήκες που προβλέπει η εν λόγω οδηγία.

Πάντως, τα κράτη μέλη μπορούν, κατά την εφαρμογή του άρθρου 10 παράγραφος 1 στοιχείο γ) και παράγραφος 2, να συνεκτιμήσουν και τα φάρμακα των σημείων 3 και 4 του πρώτου εδαφίου.

## Άρθρο 4

1. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέψουν ότι η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται στα μη αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα της ίδιας κτηνοτροφικής μονάδας και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εν λόγω ζώου ή των ζώων της εν λόγω κτηνοτροφικής μονάδας στον ίδιο τόπο.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 92 της 7.4.1990, σ. 42.

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 270 της 14.12.1970, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 45/1999 της Επιτροπής (ΕΕ L 6 της 12.1.1999, σ. 3).

2. Σε περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για ιχθείς ενυδρείων, ωδικά πτηνά, ταξιδιωτικά περιστέρια, ζώα που διατηρούνται σε terrarium και μικρά τρωκτικά, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν, στο έδαφός τους, παρεκκλίσεις από τα άρθρα 5, 7, και 8, εφ' όσον τα φάρμακα αυτά δεν περιέχουν ουσίες η χρησιμοποίηση των οποίων απαιτεί κτηνιατρικό έλεγχο και εφ' όσον έχουν ληφθεί όλα τα μέτρα για να αποφευχθεί καταχρηστική χρήση των φαρμάκων αυτών για άλλα ζώα.

### ΤΙΤΛΟΣ III

#### ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

#### Άδεια κυκλοφορίας

##### Άρθρο 5

Κανένα κτηνιατρικό φάρμακο δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά σε κράτος μέλος αν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους αυτού σύμφωνα με την παρούσα οδηγία ή αν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

##### Άρθρο 6

Προκειμένου να επιτραπεί η εμπορία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου προορισμένου να χορηγηθεί σε ζώα παραγωγής τροφίμων οι ενεργές ουσίες που περιέχει πρέπει να αναφέρονται στα παραρτήματα I, II και III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90.

##### Άρθρο 7

Όταν η υγειονομική κατάσταση το απαιτεί, ένα κράτος μέλος δύναται να επιτρέψει την κυκλοφορία στην αγορά ή τη χορήγηση στα ζώα κτηνιατρικών φαρμάκων εγκεκριμένων από άλλο κράτος μέλος βάσει των διατάξεων της παρούσας οδηγίας.

##### Άρθρο 8

Σε περίπτωση σοβαρών επιδημιών τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν προσωρινά την χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που δεν διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, εφόσον δεν υφίσταται άλλο κατάλληλο φάρμακο και υπό τον όρο ότι θα έχουν προηγουμένως ενημερώσει την Επιτροπή για τις λεπτομερείς συνθήκες χρήσης.

##### Άρθρο 9

Κανένα κτηνιατρικό φάρμακο δεν μπορεί να χορηγείται σε ένα ζώο χωρίς την άδεια κυκλοφορίας, εκτός των περιπτώσεων δοκιμασιών των κτηνιατρικών φαρμάκων κατά την έννοια του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι), τις οποίες αποδέχονται οι αρμόδιες εθνικές αρχές, ύστερα από κοινοποίηση ή άδεια, σύμφωνα με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία.

#### Άρθρο 10

1. Κατ' εξαίρεση, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν τη χορήγηση, από κτηνίατρο ή υπό τη προσωπική του ευθύνη, σε ένα μεμονωμένο ή σε μικρό αριθμό ζώων μιας δεδομένης εκμετάλλευσης, ιδίως για να αποφευχθεί απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα για μια ασθένεια:

α) ενός κτηνιατρικού φαρμάκου εγκεκριμένου στο οικείο κράτος μέλος βάσει της παρούσας οδηγίας ή του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 για ζώα άλλου είδους, ή και για ζώα του ίδιου είδους αλλά για διαφορετική ασθένεια·

ή

β) αν τέτοιο φάρμακο δεν υπάρχει, ενός φαρμάκου εγκεκριμένου στο οικείο κράτος μέλος για ανθρώπινη χρήση βάσει της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση <sup>(1)</sup>, ή του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93·

ή

γ) αν δεν υπάρχει τέτοιο φάρμακο και εντός των ορίων που προβλέπει η νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους, ενός κτηνιατρικού φαρμάκου που παρασκευάζεται επιτόπου από πρόσωπο εξουσιοδοτημένο από την εθνική νομοθεσία και βάσει συνταγής κτηνιάτρου.

Για τους σκοπούς του πρώτου εδαφίου η έκφραση «σε ένα μεμονωμένο ή σε μικρό αριθμό ζώων μίας δεδομένης εκμετάλλευσης» καλύπτει εξίσου τα οικόσιτα ζώα και πρέπει να ερμηνεύεται πιο ελεύθερα για τα είδη μικρών ή εξωτικών ζώων που δεν προορίζονται για παραγωγή τροφής.

2. Οι διατάξεις της παραγράφου 1 εφαρμόζονται υπό τον όρο ότι το οικείο φάρμακο εφόσον χορηγείται στα ζώα παραγωγής τροφίμων, περιέχει μόνον ουσίες που περιέχονται σε κτηνιατρικό φάρμακο ήδη εγκεκριμένο για προσοδοφόρα ζώα στο οικείο κράτος μέλος και υπό τον όρο ότι ο υπεύθυνος κτηνίατρος ορίζει τον κατάλληλο για τα προσοδοφόρα ζώα χρόνο αναμονής.

Αν το χρησιμοποιούμενο φάρμακο δεν αναφέρει χρόνο αναμονής για τα οικεία είδη, ο καθοριζόμενος χρόνος αναμονής δεν μπορεί να είναι κατώτερος των:

7 ημερών: για τα αυγά,

7 ημερών: για το γάλα,

28 ημερών: για το κρέας πουλερικών και θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των λιπών και των εντοσθίων,

των 500 βαθμοημερών: για το κρέας ψαριών.

<sup>(1)</sup> Βλ. σ. 67 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας.

Στην περίπτωση ενός ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμάκου που περιέχει ενεργά συστατικά σε συγκέντρωση ίση ή κατώτερη του ενός στο εκατομμύριο, ο χρόνος αυτός αναμονής μειώνεται στο μηδέν.

#### Άρθρο 11

Κατά την εφαρμογή από κτηνίατρο των διατάξεων της παραγράφου 10, ο κτηνίατρος καταγράφει όλα τα κατάλληλα στοιχεία, και συγκεκριμένα ημερομηνία εξέτασης των ζώων, την ταυτότητα του ιδιοκτήτη, τον αριθμό των ζώων που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή, τη διάγνωση, τα φάρμακα για τα οποία χορηγήθηκε συνταγή, τις δόσεις που χορηγήθηκαν, την προτεινόμενη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και του χρόνου αναμονής, τηρεί δε τα στοιχεία αυτά στη διάθεση των αρμόδιων αρχών, για τη διεξαγωγή των σχετικών ελέγχων, επί τρία τουλάχιστον έτη. Τα κράτη μέλη μπορούν να επεκτείνουν την υποχρέωση αυτή και προκειμένου περί μη προσοδοφόρων ζώων.

#### Άρθρο 12

1. Για να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν εκδίδεται σύμφωνα με τη διαδικασία του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, υποβάλλεται αίτηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

2. Άδεια κυκλοφορίας δεν μπορεί να χορηγηθεί παρά μόνο αν ο αιτών είναι εγκατεστημένος στην Κοινότητα.

3. Στην αίτηση αυτή επισυνάπτονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία και δικαιολογητικά που υποβάλλονται σύμφωνα με το παράρτημα I:

- a) όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση, του αντίστοιχου παρασκευαστή ή παρασκευαστών και του εργοστασίου·
- β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου (εμπορική ονομασία, κοινή ονομασία, με ή χωρίς εμπορικό σήμα ή το όνομα του παρασκευαστή ή επιστημονική ονομασία ή χημικός τύπος, με ή χωρίς εμπορικό σήμα ή όνομα του παρασκευαστή)·
- γ) ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμάκου, με τη συνήθη ορολογία, αλλά όχι τον εμπειρικό χημικό τύπο, και με τη διεθνή κοινή ονομασία που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, στην περίπτωση που υπάρχει τέτοια ονομασία·
- δ) περιγραφή της μεθόδου παρασκευής·
- ε) θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και παρενέργειες·
- στ) δοσολογία για τα διάφορα είδη ζώων για τα οποία προορίζονται τα κτηνιατρικά φάρμακα, φαρμακευτική μορφή, τρόπος και οδός χορήγησης και διάρκεια ισχύος·
- ζ) εάν χρειάζονται, διευκρινίσεις για τα μέτρα προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνονται για την αποθήκευση

του προϊόντος, τη χορήγησή του στα ζώα, και τη διάθεση των απορριμμάτων, με ένδειξη των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζει το φάρμακο για το περιβάλλον και την υγεία του ανθρώπου, των ζώων ή των φυτών·

- η) ένδειξη του αναγκαίου χρόνου αναμονής. Εφόσον κρίνεται αναγκαίο, ο αιτών προτείνει και αιτιολογεί ένα αποδεκτό επίπεδο καταλοίπων, μη επικίνδυνο για τον καταναλωτή, καθώς και τις συνήθεις μεθόδους εργαστηριακής ανάλυσης που δύνανται να χρησιμοποιούνται από τις αρμόδιες αρχές προς ανίχνευση καταλοίπων·
  - θ) περιγραφή των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή (ποσοτική και ποιοτική ανάλυση των συστατικών και του τελικού προϊόντος, ειδικές δοκιμασίες, π.χ. έλεγχοι για τη στεριότητα, την παρουσία πυρετογόνων ουσιών και βαρέων μετάλλων, έλεγχοι σταθερότητας, βιολογικοί έλεγχοι και έλεγχοι τοξικότητας, έλεγχοι σε ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής)·
- ι) αποτελέσματα:
    - φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών δοκιμασιών,
    - τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμασιών,
    - κλινικών δοκιμασιών·
- ια) περίληψη, των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 14 ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες του κτηνιατρικού φαρμάκου, στη μορφή με την οποία πρόκειται να κυκλοφορήσει, καθώς και το εσώκλειστο έντυπο οδηγιών που αναφέρεται στην παράγραφο 1 του άρθρου 61·
- ιβ) έγγραφο από το οποίο προκύπτει ότι επιτρέπεται στον παρασκευαστή να παρασκευάζει το κτηνιατρικό φάρμακο στην οικεία χώρα·
- ιγ) αντίγραφα κάθε άδειας κυκλοφορίας του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται η υπό εξέταση αίτηση για άδεια υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία. Αντίγραφα της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 14 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 25, καθώς και αντίγραφα του προτεινόμενου φύλλου οδηγιών, λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά την έγκριση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος είτε από την Κοινότητα είτε από τρίτη χώρα, και τους λόγους που οδήγησαν στην απόφαση αυτή.
- Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να ενημερώνονται τακτικά·
- ιδ) στην περίπτωση φαρμάκων που περιέχουν νέες ενεργές ουσίες οι οποίες δεν αναφέρονται στα παραρτήματα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90, αντίγραφο των εγγράφων που υποβάλλονται στην Επιτροπή σύμφωνα με το παράρτημα V του εν λόγω κανονισμού.



## Άρθρο 13

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι), και με την επιφύλαξη της νομοθεσίας σχετικά με την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας:

α) ο αιτών δεν οφείλει να προσκομίζει τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών και κλινικών δοκιμασιών, εφόσον μπορεί να αποδείξει:

i) είτε ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι ουσιαστικά παρεμφερές με φάρμακο που ήδη επιτρέπεται στο συγκεκριμένο κράτος μέλος και ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του αρχικού κτηνιατρικού φαρμάκου συμφωνεί για τη χρησιμοποίηση των τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή/και κλινικών αναφορών που περιέχονται στο φάκελο του αρχικού κτηνιατρικού φαρμάκου για την εξέταση της εν λόγω αίτησης,

ii) είτε, με λεπτομερείς παραπομπές στην επιστημονική βιβλιογραφία σύμφωνα με την παράγραφο 2, ότι το ή τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου έχουν καθιερωμένη ιατρική χρήση, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας,

iii) είτε ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι ουσιαστικά παρεμφερές με φάρμακο το οποίο έχει εγκριθεί, σύμφωνα με τις ισχύουσες κοινοτικές διατάξεις, από έξι τουλάχιστον χρόνια στην Κοινότητα και κυκλοφορεί στο Κράτος μέλος που αφορά η αίτηση. Η περίοδος αυτή επεκτείνεται σε δέκα χρόνια όταν πρόκειται για φάρμακο υψηλής τεχνολογίας που έχει λάβει άδεια βάσει της διαδικασίας που ορίζεται από το άρθρο 2 παράγραφος 5 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ του Συμβουλίου<sup>(1)</sup>. Επιπλέον, ένα κράτος μέλος μπορεί να επεκτείνει την περίοδο αυτή σε δέκα χρόνια με μία μόνη απόφαση που θα καλύπτει όλα τα φάρμακα που κυκλοφορούν στο έδαφός του, αν κρίνει ότι το απαιτούν ανάγκες της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μπορούν να μην εφαρμόζουν την προαναφερόμενη εξαετή περίοδο πέρα από την ημερομηνία λήξης της ισχύος διπλώματος ευρεσιτεχνίας που προστατεύει το αρχικό φάρμακο·

β) στην περίπτωση νέων κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν γνωστά συστατικά, τα οποία όμως δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για θεραπευτικούς σκοπούς, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών και κλινικών δοκιμασιών σχετικά με το συνδυασμό αυτό, χωρίς όμως να απαιτείται η παροχή αποδεικτικών εγγράφων για κάθε μεμονωμένο συστατικό·

2. Το παράρτημα I εφαρμόζεται κατ' αναλογία κατά την υποβολή δυνάμει της παραγράφου 1 στοιχείο α) περίπτωση ii), λεπτομερούς επιστημονικής βιβλιογραφίας.

## Άρθρο 14

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνει τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:

1. ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου·

2. την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε ενεργές ουσίες και σε συστατικά του εκδόχου, η γνώση της οποίας είναι αναγκαία για την ορθή χορήγηση του φαρμάκου. Προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχουν, ή, διαφορετικά, οι συνήθεις κοινές ή χημικές ονομασίες·

3. φαρμακευτική μορφή·

4. φαρμακολογικές ιδιότητες και, εφόσον χρειάζεται για θεραπευτικούς σκοπούς, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά·

5. κλινικά χαρακτηριστικά:

5.1. είδη-στόχοι,

5.2. ενδείξεις χρήσης με προσδιορισμό των ειδών-στόχων,

5.3. αντενδείξεις,

5.4. ανεπιθύμητες παρενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα),

5.5. ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση,

5.6. χρήση κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία,

5.7. αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης,

5.8. δοσολογία και τρόπος χορήγησης,

5.9. υπερβολική δόση (συμπτώματα, πρώτες βοήθειες, αντιδοτα) (εάν χρειάζεται),

5.10. ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος-στόχο,

5.11. χρόνος αναμονής,

5.12. ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φάρμακο στα ζώα·

6. φαρμακευτικές πληροφορίες:

6.1. ασυμβατότητες σοβαρές,

6.2. προθεσμία χρήσεως, αν απαιτείται μετά την ανασύσταση του φαρμάκου ή μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη,

6.3. ιδιαίτερες συνθήκες διατήρησης,

6.4. φύση και περιεχόμενο του περιέκτη,

6.5. ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την διάθεση την εξάλειψη φαρμάκου ή των τυχόν απορριμμάτων·

7. όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 38· οδηγία όπως καταργήθηκε από την οδηγία 93/41/ΕΟΚ (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 40).

## Άρθρο 15

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε τα δικαιολογητικά και πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στα άρθρα 12 παράγραφος 3 στοιχεία η), θ), ι) και 13 παράγραφος 1, πριν υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές, να συντάσσονται από εμπειρογνώμονες με τα απαραίτητα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα.

Τα δικαιολογητικά και τα πληροφοριακά στοιχεία υπογράφονται από τους εμπειρογνώμονες αυτούς.

2. Ανάλογα με τα ειδικά προσόντα τους, ο ρόλος των εμπειρογνώμωνων είναι:

α) να κάνουν εργασίες σχετικές με τον ειδικό επιστημονικό τομέα ειδικεύσεώς τους (αναλυτική χημεία, φαρμακολογία και ανάλογες πειραματικές επιστήμες, κλινική) και να περιγράψουν αντικειμενικά τα ποσοτικά και ποιοτικά αποτελέσματα των δοκιμασιών·

β) να περιγράφουν τις διαπιστώσεις που έγιναν σύμφωνα με το παράρτημα I, και ιδίως να αποφαίνονται:

i) ο αναλυτής χημικός, αν το φάρμακο είναι σύμφωνο με τη δηλωμένη σύνθεση, παρέχοντας κάθε αιτιολόγηση για τις μεθόδους ελέγχου που θα χρησιμοποιηθούν από τον παρασκευαστή·

ii) ο φαρμακολόγος, καθώς και ο ειδικός με την κατάλληλη ειδικότητα:

— ποιά είναι η τοξικότητα του φαρμάκου και ποιές είναι οι φαρμακολογικές ιδιότητες που διαπιστώθηκαν,

— αν, μετά τη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου με τις κανονικές συνθήκες χρήσεως και με τήρηση του συνιστώμενου χρόνου αναμονής, τα τρόφιμα που προέρχονται από τα ζώα, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, περιέχουν κατάλοιπα που να μπορούν να προκαλέσουν κίνδυνο για την υγεία του καταναλωτή·

iii) ο κλινικός, αν μπόρεσε να διαπιστώσει στα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το φάρμακο, τα αποτελέσματα που αντιστοιχούν στις πληροφορίες που παρέχει ο παρασκευαστής σύμφωνα με τα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1, αν είναι καλά ανεκτό το φάρμακο, ποιά δοσολογία προτείνει και ποιές είναι οι ενδεχόμενες αντενδείξεις και παρενέργειες·

γ) να δικαιολογεί την ενδεχόμενη προσφυγή στην επιστημονική βιβλιογραφία που αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 στοιχείο α) περίπτωση ii).

3. Οι λεπτομερείς εκδόσεις των εμπειρογνώμωνων περιλαμβάνονται στον φάκελο που υποβάλλει ο αιτών στις αρμόδιες αρχές. Σε κάθε έκθεση επισυνάπτεται σύντομο βιογραφικό σημείωμα του εμπειρογνώμονα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

**Ειδικές διατάξεις που εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα**

## Άρθρο 16

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην αγορά στην Κοινότητα να καταχωρούνται ή να εγκρίνονται σύμφωνα με τα άρθρα 17 παράγραφοι 1 και 2, και άρθρα 18 και 19. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις καταχωρήσεις ή άδειες που έχουν ήδη δοθεί από ένα άλλο κράτος μέλος.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να μην εφαρμόζει μια ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφοι 1 και 2. Το κράτος μέλος πληροφορεί γι' αυτό την Επιτροπή. Στην περίπτωση αυτή, αυτό το κράτος μέλος πρέπει, να επιτρέπει τη χρησιμοποίηση, στο έδαφός του, των κτηνιατρικών φαρμάκων που καταχωρούνται από άλλα κράτη μέλη σύμφωνα με το άρθρο 17 παράγραφοι 1 και 2 καθώς και με το άρθρο 18.

## Άρθρο 17

1. Σε άδεια μέσω ειδικής απλοποιημένης διαδικασίας καταχώρησης μπορούν να υπάγονται μόνον τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που ανταποκρίνονται σε όλους τους ακόλουθους όρους:

— προορίζονται να χορηγηθούν σε κατοικίδια ζώα ή εξωτικά είδη ζώων που δεν χρησιμεύουν για παραγωγή τροφίμων,

— η οδός χορήγησης περιγράφεται από την ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, εάν όχι, από τις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως στα κράτη μέλη,

— απουσία ειδικής θεραπευτικής ένδειξης στην ετικέτα ή σε οποιαδήποτε πληροφόρηση σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο,

— βαθμός αραίωσης που εγγυάται το αβλαβές του φαρμάκου· ειδικότερα, το φάρμακο πρέπει να περιέχει λιγότερο από ένα μέρος ανά 10 000 του μητρικού βάμματος και λιγότερο από το 1/100 της μικρότερης δόσης που χρησιμοποιείται, ενδεχομένως, στην αλλοπαθητική των ενεργών συστατικών των οποίων η παρουσία σε ένα αλλοπαθητικό φάρμακο συνεπάγεται την υποχρέωση προσκόμισης ιατρικής συνταγής.

Κατά την καταχώρηση, τα κράτη μέλη καθορίζουν την ταξινόμηση του φαρμάκου όσον αφορά τον τρόπο χορήγησής του.

2. Τα κριτήρια και οι κανόνες διαδικασίας που προβλέπονται από το κεφάλαιο 3, εξαιρέσει του άρθρου 25, εφαρμόζονται κατ' αναλογία και στην ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων, που αναφέρεται στην παράγραφο 1, εκτός από την απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

3. Για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που καταχωρούνται σύμφωνα με την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου ή, ενδεχομένως, γίνονται δεκτά σύμφωνα με το άρθρο 16 παράγραφος 2 δεν απαιτείται η απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

#### Άρθρο 18

Η ειδική απλοποιημένη αίτηση καταχώρησης μπορεί να καλύπτει μια σειρά φαρμάκων που λαμβάνονται από την ή τις ίδιες ομοιοπαθητικές πηγές. Στην αίτηση αυτή επισυνάπτονται τα ακόλουθα στοιχεία, με σκοπό να αποδεικνύεται, ιδιαίτερα, η φαρμακευτική ποιότητα και η ομοιογένεια των παρτίδων παρασκευής των φαρμάκων αυτών:

- επιστημονική ονομασία, ή οποιαδήποτε άλλη ονομασία τους περιέχεται σε μια φαρμακοποιία, της ή των ομοιοπαθητικών πηγών με ένδειξη των διαφόρων οδών χορήγησης, των φαρμακευτικών μορφών και βαθμών αραιώσης προς καταχώρηση,
- φάκελος που περιγράφει τη λήψη και τον έλεγχο της ή των πηγών και αιτιολογεί τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα με βάση τη δέουσα βιβλιογραφία, στην περίπτωση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν βιολογικές ουσίες, περιγραφή των μέτρων που έχουν ληφθεί για την εξασφάλιση της απουσίας παθογόνων παραγόντων,
- φάκελος παρασκευής και ελέγχου για κάθε φαρμακευτική μορφή και περιγραφή των μεθόδων αραιώσης και ενδυνάμωσης,
- άδεια παρασκευής των συγκεκριμένων φαρμάκων,
- αντίγραφο των καταχωρήσεων ή αδειών που έχουν ληφθεί ενδεχομένως για τα ίδια φάρμακα σε άλλα κράτη μέλη,
- ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της εξωτερικής ή αρχικής συσκευασίας των προς καταχώρηση φαρμάκων,
- στοιχεία σταθερότητας του φαρμάκου.

#### Άρθρο 19

1. Η έγκριση των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός εκείνων που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1, πραγματοποιείται σύμφωνα με τις διατάξεις των άρθρων 12 έως 15 και του κεφαλαίου 3.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να εισάγει ή διατηρεί στο έδαφός του ειδικούς κανόνες για τις φαρμακολογικές, τοξικολογικές και κλινικές δοκιμές των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται να χορηγηθούν στα κατοικίδια ζώα ή τα εξωτικά είδη ζώων που δεν χρησιμεύουν για παραγωγή τροφίμων, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1, σύμφωνα με τις αρχές και τις ιδιαιτερότητες της ομοιοπαθητικής ιατρικής που ασκείται σ' αυτό το κράτος μέλος.

Στην περίπτωση αυτή, το κράτος μέλος κοινοποιεί στην Επιτροπή τους ισχύοντες ειδικούς κανόνες.

#### Άρθρο 20

Το παρόν κεφάλαιο δεν εφαρμόζεται στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Οι διατάξεις των τίτλων VI και VIII εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### Διαδικασία για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά

#### Άρθρο 21

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου να ολοκληρώνεται εντός διακοσίων δέκα ημερών από την υποβολή εγκύριου αιτήσεως.

2. Όταν ένα κράτος μέλος διαπιστώνει ότι μια αίτηση για χορήγηση άδειας που υποβλήθηκε βρίσκεται ήδη υπό ενεργό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος, όσον αφορά το κτηνιατρικό φάρμακο, το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να αποφασίσει να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της αιτήσεως και να αναμείνει την έκδοση αξιολόγησης του άλλου κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 25 παράγραφος 4.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει το άλλο κράτος μέλος και τον αιτούντα ως προς την απόφασή του να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της εν λόγω αιτήσεως. Μόλις ολοκληρωθεί η εξέταση της αιτήσεως και ληφθεί απόφαση, το άλλο κράτος μέλος αποστέλλει αντίγραφο της έκθεσης αξιολογήσεως στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

#### Άρθρο 22

Όταν ένα κράτος μέλος πληροφορείται, σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ιδ), ότι ένα άλλο κράτος μέλος έχει εγκρίνει κτηνιατρικό φάρμακο για το οποίο έχει επίσης υποβληθεί αίτηση για άδεια στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, το κράτος μέλος αυτό ζητά αμέσως από τις αρχές του κράτους μέλους που χορήγησε την άδεια να του διαβιβάσει την έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 25 παράγραφος 4.

Εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος είτε αναγνωρίζει την απόφαση του πρώτου κράτους μέλους και την περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχει εγκριθεί είτε, αν κρίνει ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να εγκλείει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, εφαρμόζει τις διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 33 έως 38.

#### Άρθρο 23

Για την εξέταση της αιτήσεως που υποβάλλεται βάσει των άρθρων 12 και 13 παράγραφος 1, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους:

1. πρέπει να ελέγχει κατά πόσο ο υποβληθείς φάκελος είναι σύμφωνος με τα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1, και να εξετάζουν, με βάση τις εκθέσεις που συντάσσουν οι εμπειρογνώμονες σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 2 και 3, αν πληρούνται οι προϋποθέσεις για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας·
2. μπορεί να υποβάλλει το κτηνιατρικό φάρμακο, τις ενεργές ουσίες του και, αν απαιτείται, τα ενδιάμεσα προϊόντα του ή τα λοιπά συστατικά του σε έλεγχο από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που ορίζεται για το σκοπό αυτό, και βεβαιώνονται ότι οι μέθοδοι ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή και περιγράφονται στο φάκελο της αίτησης, σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο θ), είναι ικανοποιητικές·
3. μπορεί, ενδεχομένως, να ζητήσει από το αιτούντα να συμπληρώσει το φάκελο όσον αφορά τα στοιχεία που αναφέρονται στα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 21 αναστέλλονται έως ότου υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία. Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται, επίσης, για το χρονικό διάστημα που παρέχεται ενδεχόμενα στον αιτούντα για να δώσει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις·
4. μπορεί να απαιτεί από τον αιτούντα να υποβάλλει ουσίες σε επαρκείς ποσότητες για να ελέγχεται η μέθοδος αναλυτικής ανίχνευσης που προτείνει σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο η) και για να χρησιμοποιούνται στα πλαίσια των συνήθων ελέγχων προς ανίχνευση καταλοίπων του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου.

#### Άρθρο 24

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε:

- α) οι αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν ότι οι παρασκευαστές και οι εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες, είναι σε θέση να παρασκευάσουν τα φάρμακα τηρώντας τις υποδείξεις που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), και να πραγματοποιούν τους ελέγχους σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφονται στο φάκελο βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο θ)·
- β) η αρμόδια αρχή να έχει τη δυνατότητα να επιτρέπει, σε δικαιολογημένες περιπτώσεις, στους παρασκευαστές και στους εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες να αναθέτουν σε τρίτους ορισμένα στάδια της παρασκευής, ή/και ορισμένους από τους ελέγχους που προβλέπονται στο σημείο α)· στην περίπτωση αυτή, ο έλεγχος των αρμοδίων αρχών ενεργείται, επίσης, και στις εγκαταστάσεις αυτών των τρίτων.

#### Άρθρο 25

1. Κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας, οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους γνωστοποιούν στο δικαιούχο ότι εγκρίνουν την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2. Η αρμόδια αρχή πρέπει να λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην περιλήψη να είναι σύμφωνες με εκείνες που εγκρίνονται κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.

3. Η αρμόδια αρχή διαβιβάζει αντίγραφο της άδειας στον Οργανισμό συνοδευόμενη από την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

4. Η αρμόδια αρχή συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και διατυπώνει σχόλια ως προς τον φάκελο, όσον αφορά τα αποτελέσματα των αναλυτικών, φαρμακοτοξικολογικών και κλινικών δοκιμασιών του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου. Η έκθεση αξιολόγησης ενημερώνεται μόλις καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου.

#### Άρθρο 26

1. Η άδεια κυκλοφορίας, μπορεί να συνοδεύεται με την υποχρέωση για τον κάτοχο να αναγράφει πάνω στον περιέκτη ή/και στην εξωτερική συσκευασία και στο φύλλο οδηγιών, αν αυτό απαιτείται, άλλα στοιχεία ειδικής σημασίας για την ασφάλεια ή για την προστασία της υγείας, συμπεριλαμβανομένων και των ειδικών προφυλάξεων χρήσεως και άλλων προειδοποιήσεων που προκύπτουν από τις κλινικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες που προβλέπονται στα άρθρα 12 παράγραφοι 3 σημείο ια) και 13 παράγραφοι 1 ή 2, μετά την κυκλοφορία, προκύπτουν από την πείρα που αποκτήθηκε κατά τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

2. Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί, επίσης, να συνοδεύεται με την υποχρέωση εισαγωγής στο κτηνιατρικό φάρμακο μιας ουσίας μαρκαρίσματος.

3. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κατόπιν συνεννοήσεως με τον αιτούντα, η χορήγηση άδειας μπορεί να εξαρτάται από την εκπλήρωση ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων που υπόκεινται σε ετήσια αξιολόγηση, και συμπεριλαμβάνουν:

- η διεξαγωγή συμπληρωματικών μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας,
- την κοινοποίηση των παρενεργειών του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Οι έκτακτες αυτές αποφάσεις μπορούν να λαμβάνονται μόνο για αντικειμενικούς και επαληθεύσιμους λόγους.

#### Άρθρο 27

1. Μετά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος πρέπει, όσον αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία δ) και θ), να λαμβάνει υπόψη την τεχνική και επιστημονική πρόοδο και να εισάγει κάθε απαραίτητη τροποποίηση ώστε το κτηνιατρικό φάρμακο να παρασκευάζεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

Οι τροποποιήσεις αυτές εξαρτώνται από την έγκριση των αρμοδίων αρχών του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

2. Εφόσον το ζητήσει η αρμόδια αρχή, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας επανεξετάζει και τις μεθόδους αναλυτικής ανίχνευσης που αναφέρονται στο άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο η) και προτείνει τις τυχόν τροποποιήσεις που απαιτούνται λόγω της τεχνικής και επιστημονικής προόδου.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να διαβιβάζει αμέσως στην αρμόδια αρχή κάθε νέο στοιχείο που ενδέχεται να συνεπάγεται τροποποίηση των πληροφοριών και εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 12 και στο άρθρο 13 παράγραφος 1 ή της εγκεκριμένης περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Αυτός ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό που επιβάλλει η αρμόδια αρχή των χωρών όπου διατίθεται το κτηνιατρικό φάρμακο και για οποιαδήποτε σοβαρή και απροσδόκητη παρενέργεια στον άνθρωπο ή στα συγκεκριμένα ζώα.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να καταγράφει κάθε παρενέργεια που παρατηρείται στα ζώα ή στον άνθρωπο. Τα σχετικά μητρώα διατηρούνται επί πέντε τουλάχιστον έτη και τίθενται στη διάθεση των αρμόδιων αρχών όταν τα ζητούν.

5. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει αμέσως τις αρμόδιες αρχές, προκειμένου να λάβει τη σχετική άδεια, για οποιαδήποτε τροποποίηση προτίθεται να επιφέρει στις πληροφορίες και τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 12 και στο άρθρο 13 παράγραφος 1.

#### Άρθρο 28

Η άδεια ισχύει για πέντε χρόνια και ανανεώνεται ανά πενταετία, κατόπιν αιτήσεως του κατόχου που υποβάλλεται τρεις τουλάχιστον μήνες πριν από την ημερομηνία λήξης της άδειας και αφού προηγηθεί εξέταση φακέλου για την ενημέρωση των στοιχείων που έχουν υποβληθεί προγενέστερα.

#### Άρθρο 29

Η άδεια κυκλοφορίας δεν απαλλάσσει τον παρασκευαστή ή, ενδεχομένως, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας από την ευθύνη ή οποία απορρέει από το κοινό δίκαιο.

#### Άρθρο 30

Η άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται σε περίπτωση που, μετά από έλεγχο των δικαιολογητικών και των πληροφοριακών στοιχείων που απαριθμούνται στο άρθρο 12 και στο άρθρο 13 παράγραφος 1, αποδειχθεί ότι:

- α) το κτηνιατρικό φάρμακο είναι βλαβερό υπό τις συνθήκες χρησιμοποίησής που αναφέρονται στην αίτηση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας· ή
- β) δεν έχει θεραπευτική ενέργεια ή ότι δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα, αναφορικά με το είδος των ζώων που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπευτική αγωγή· ή
- γ) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποσοτική και ποιοτική σύνθεση· ή

δ) ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής από τον αιτούντα δεν είναι όσο πρέπει επαρκής για να διασφαλισθεί ότι τα τρόφιμα που προέρχονται από το ζώο το οποίο υποβλήθηκε σε θεραπεία δεν περιέχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνα για την υγεία του καταναλωτή, ή ότι δεν είναι αυτός ο χρόνος επαρκώς αιτιολογημένος· ή

ε) το κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται για χρήση που απαγορεύεται βάσει άλλων κοινοτικών διατάξεων.

Ωστόσο, εν αναμονή των κοινοτικών ρυθμίσεων, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να μην χορηγούν την άδεια κτηνιατρικού φαρμάκου, εάν το μέτρο αυτό είναι αναγκαίο για τη διασφάλιση της προστασίας της δημόσιας υγείας, της υγείας των καταναλωτών ή της υγείας των ζώων.

Δεν χορηγείται, επίσης, άδεια σε περίπτωση που ο φάκελος ο οποίος υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές δεν είναι σύμφωνος με τις διατάξεις του άρθρου 12, του άρθρου 13 παράγραφος 1 και του άρθρου 15.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Αμοιβαία αναγνώριση των αδειών

#### Άρθρο 31

1. Προκειμένου να διευκολυνθεί η λήψη κοινών αποφάσεων από τα κράτη μέλη σχετικά με την έγκριση των κτηνιατρικών φαρμάκων με βάση τα επιστημονικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, και να επιτευχθεί έτσι η ελεύθερη κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων στην Κοινότητα, συστήνεται επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, η οποία καλείται στο εξής «επιτροπή». Η επιτροπή αποτελεί μέρος του οργανισμού.

2. Εκτός από τα άλλα καθήκοντα που της ανατίθενται από το κοινοτικό δίκαιο, η επιτροπή εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικό με τη χορήγηση, τροποποίηση, αναστολή ή αφαίρεση άδειας κτηνιατρικού φαρμάκου το οποίο υποβάλλεται σ' αυτήν σύμφωνα με τη παρούσα οδηγία. Μπορεί επίσης να εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικό με τις δοκιμές κτηνιατρικών φαρμάκων.

3. Η επιτροπή εγκρίνει τον εσωτερικό της κανονισμό.

#### Άρθρο 32

1. Πριν από την υποβολή μιας αίτησης αναγνώρισης μιας άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας ενημερώνει το κράτος μέλος που χορήγησε την άδεια στην οποία βασίζεται η αίτηση (εφεξής: κράτος μέλος αναφοράς) ότι πρόκειται να υποβληθεί αίτηση σύμφωνα με την παρούσα οδηγία και του κοινοποιεί τις τυχόν προσθήκες στον αρχικό φάκελο· το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει από τον αιτούντα να του παράσχει όλα τα έγγραφα και στοιχεία που απαιτούνται προκειμένου να ελέγξει ότι οι υποβληθέντες φάκελοι είναι ταυτόσημοι.

Επιπλέον, ο κάτοχος της άδειας ζητά από το κράτος μέλος αναφοράς να καταρτίσει έκθεση αξιολόγησης για το σχετικό φάρμακο,

ή, εφόσον χρειάζεται, να ενημερώσει την υπάρχουσα έκθεση αξιολόγησης. Το εν λόγω κράτος μέλος καταρτίζει την έκθεση αξιολόγησης ή την ενημερώνει εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της αίτησης.

Ταυτόχρονα με την υποβολή της αίτησης σύμφωνα με την παράγραφο 2, το κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης στο κράτος μέλος ή στα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση.

2. Προκειμένου να επιτύχει την αναγνώριση σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο παρόν κεφάλαιο, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη, άδειας κυκλοφορίας που έχει εκδοθεί από κράτος μέλος, ο κάτοχος της άδειας υποβάλλει αίτηση στις αρμόδιες αρχές του ή των σχετικών κρατών μελών, μαζί με τις πληροφορίες και τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 12, στο άρθρο 13 παράγραφος 1, στο άρθρο 14 και στο άρθρο 25. Βεβαιώνει δε ότι ο σχετικός φάκελος ταυτίζεται με τον φάκελο που έγινε αποδεκτός από το κράτος μέλος αναφοράς ή προσδιορίζει κάθε τροποποίηση ή προσθήκη που μπορεί να περιέχει. Στην τελευταία περίπτωση, πιστοποιεί ότι η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από αυτόν σύμφωνα με το άρθρο 14 είναι ταυτόσημη με την περίληψη που έγινε αποδεκτή από το κράτος μέλος αναφοράς σύμφωνα με το άρθρο 25. Περαιτέρω, πιστοποιεί ότι όλοι οι φάκελοι που υποβάλλονται στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής είναι ταυτόσημοι.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιεί την αίτηση αυτή στον Οργανισμό, τον ενημερώνει σχετικά με τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τις ημερομηνίες υποβολής της αίτησης και της αποστέλλει αντίγραφο της άδειας που χορηγήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς. Αποστέλλει επίσης στον Οργανισμό αντίγραφα όλων των αδειών κυκλοφορίας που ενδέχεται να έχουν χορηγηθεί από τα άλλα κράτη μέλη για το σχετικό κτηνιατρικό φάρμακο και αναφέρει αν βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε κράτος μέλος αίτηση για άδεια.

4. Εκτός της εξαιρετικής περιπτώσεως που ορίζεται στο άρθρο 33 παράγραφος 1, κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αναγνωρίζει την άδεια κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της αίτησης και της έκθεσης αξιολόγησης. Ενημερώνει το κράτος μέλος αναφοράς, τα υπόλοιπα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση, τον Οργανισμό και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

### Άρθρο 33

1. Αν ένα κράτος μέλος θεωρεί ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να περικλείει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, ενημερώνει αμέσως τον αιτούντα, το κράτος μέλος αναφοράς, κάθε άλλο κράτος μέλος το οποίο ενδιαφέρει η αίτηση και τον Οργανισμό. Το κράτος μέλος δηλώνει λεπτομερώς τους λόγους και υποδεικνύει τα μέτρα που ενδεχομένως απαιτούνται για τη διόρθωση των ατελειών της αιτήσεως.

2. Όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη καταβάλλουν κάθε προσπάθεια προκειμένου να επιτευχθεί συμφωνία ως προς τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σχετικά με την αίτηση. Παρέχουν τη δυνα-

τότητα στον αιτούντα να γνωστοποιήσει την άποψη του γραπτώς ή προφορικώς. Εντούτοις, αν τα κράτη μέλη δεν κατορθώσουν να συμφωνήσουν εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 32 παράγραφος 4, παραπέμπουν αμέσως το θέμα στον Οργανισμό προκειμένου επιληφθεί η επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας που θεσπίζεται στο άρθρο 36.

3. Εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 32 παράγραφος 4, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη παρέχουν στην επιτροπή λεπτομερή έκθεση σχετικά με τα θέματα ως προς τα οποία δεν έχει καταστεί δυνατόν να καταλήξουν σε συμφωνία και τους λόγους της διαφωνίας τους. Αντίγραφο του εγγράφου αυτού χορηγείται στον αιτούντα.

4. Μόλις πληροφορηθεί ότι το θέμα έχει παραπεμφθεί στην επιτροπή, ο αιτών της αποστέλλει αμέσως αντίγραφο των πληροφοριών και στοιχείων που αναφέρονται στο άρθρο 32 παράγραφος 2.

### Άρθρο 34

Αν για ένα συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο έχουν υποβληθεί, σύμφωνα με το άρθρο 12, το άρθρο 13 παράγραφος 1 και το άρθρο 14, δύο ή περισσότερες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας και τα κράτη μέλη λάβουν διαφορετικές αποφάσεις ως προς την έγκριση, την αναστολή ή την απόσυρση αυτού του κτηνιατρικού φαρμάκου από την αγορά, κάθε κράτος μέλος ή η Επιτροπή ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να παραπέμψει το θέμα στην επιτροπή προκειμένου να εφαρμοσθεί η διαδικασία που θεσπίζεται στο άρθρο 36.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και, αν χρειάζεται, ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας.

Τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

### Άρθρο 35

Σε ειδικές περιπτώσεις που παρουσιάζουν κοινοτικό ενδιαφέρον, τα κράτη μέλη ή η Επιτροπή ή ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορούν να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας που θεσπίζεται στο άρθρο 36 προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή αναστολή ή αφαίρεση άδειας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία, προκειμένου ιδίως να ληφθούν υπόψη τυχόν πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί σύμφωνα με τον τίτλο VII.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας διαβιβάζουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

## Άρθρο 36

1. Όταν γίνεται προσφυγή στη διαδικασία που περιγράφεται στο παρόν άρθρο, η επιτροπή εξετάζει το σχετικό θέμα και διατυπώνει αιτιολογημένη γνώμη εντός ενενήντα ημερών από την ημερομηνία παραπομπής του θέματος σ' αυτήν.

Πάντως, στις περιπτώσεις που φέρονται ενώπιον της επιτροπής σύμφωνα με τα άρθρα 34 και 35, η προθεσμία αυτή μπορεί να παραταθεί για άλλες ενενήντα ημέρες.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, κατόπιν προτάσεως του προέδρου της, η επιτροπή μπορεί να ορίσει μικρότερη προθεσμία.

2. Για την εξέταση του θέματος, η επιτροπή μπορεί να ορίσει ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Η Επιτροπή μπορεί επίσης να ορίσει ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες για να εκφέρουν την γνώμη τους σε συγκεκριμένα ζητήματα. Όταν ορίζει εμπειρογνώμονες, η επιτροπή καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων αυτών.

3. Στις περιπτώσεις που αναφέρονται στα άρθρα 33 και 34, προτού διατυπώσει τη γνώμη της, η επιτροπή παρέχει στον κάτοχο της άδειας τη δυνατότητα να δίνει γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Στην περίπτωση που αναφέρεται στο άρθρο 35, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να κληθεί να δώσει ο ίδιος γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Εφόσον το θεωρεί αναγκαίο, η επιτροπή μπορεί να καλέσει κάθε άλλο πρόσωπο να δώσει πληροφορίες σχετικά με το θέμα.

Η επιτροπή μπορεί να αναστείλει την προθεσμία που αναφέρεται στην παράγραφο 1 προκειμένου να μπορέσει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας να προετοιμάσει τις εξηγήσεις του.

4. Ο οργανισμός ενημερώνει αμέσως τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας όταν κατά τη γνώμη της επιτροπής:

— η αίτηση δεν πληροί τα κριτήρια για άδεια

ή

— η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 14 πρέπει να τροποποιηθεί

ή

— η άδεια πρέπει να χορηγηθεί υπό όρους σχετικούς με τις προϋποθέσεις που θεωρούνται ουσιώδους σημασίας για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγρύπνισης

ή

— η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να ανασταλεί, να τροποποιηθεί ή να αφαιρεθεί.

Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να ειδοποιηθεί γραπτώς τον οργανισμό ότι επιθυμεί να ασκήσει προσφυγή. Στην περίπτωση αυτή, γνωστοποιεί λεπτομερώς τους λόγους της προσφυγής του εντός προθεσμίας εξήντα ημερών από την παραλαβή της γνώμης. Εντός εξήντα

ημερών από την παραλαβή των λόγων της προσφυγής, η επιτροπή εξετάζει αν η γνώμη της πρέπει να αναθεωρηθεί και τα πορίσματα στα οποία καταλήγει σχετικά με την προσφυγή επισυνάπτονται στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5.

5. Εντός τριάντα ημερών από την έκδοση της, ο οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη της επιτροπής στα κράτη μέλη, στην Επιτροπή, και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, μαζί με έκθεση στην οποία περιγράφεται η αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου και οι λόγοι που αιτιολογούν τα πορίσματά της.

Στην περίπτωση γνώμης υπέρ της χορήγησης ή της διατήρησης άδειας κυκλοφορίας του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου, στη γνώμη επισυνάπτονται τα ακόλουθα έγγραφα:

α) σχέδιο περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 14· όποτε χρειάζεται, το σχέδιο αυτό θα απηχεί τις διαφορετικές κτηνιατρικές συνθήκες των διαφόρων κρατών μελών·

β) ενδεχομένως, οι όροι στους οποίους υπόκειται η άδεια κατά την έννοια της παραγράφου 4.

## Άρθρο 37

Εντός τριάντα ημερών από την παραλαβή της γνώμης, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο απόφασης σχετικά με την αίτηση, λαμβάνοντας υπόψη το κοινοτικό δίκαιο.

Στην περίπτωση που το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, επισυνάπτονται τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 36 παράγραφος 5 δεύτερο εδάφιο στοιχεία α) και β).

Όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, το σχέδιο απόφασης δεν είναι σύμφωνο με τη γνώμη του οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει επίσης λεπτομερή επεξήγηση των λόγων της διαφοράς.

Το σχέδιο απόφασης διαβιβάζεται στα κράτη μέλη και τον αιτούντα.

## Άρθρο 38

1. Η τελική απόφαση για την αίτηση λαμβάνεται σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

2. Ο εσωτερικός κανονισμός της μόνιμης επιτροπής που συνιστάται με το άρθρο 89 παράγραφος 1, προσαρμόζεται ώστε να λαμβάνονται υπόψη τα καθήκοντα που της ανατίθενται σύμφωνα από το παρόν κεφάλαιο.

Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν τα εξής:

— εκτός από τις περιπτώσεις που ορίζονται στο άρθρο 37 τρίτο εδάφιο, η γνώμη της μόνιμης επιτροπής λαμβάνεται γραπτώς.

- κάθε κράτος μέλος διαθέτει προθεσμία τουλάχιστον 28 ημερών για να υποβάλει στην Επιτροπή γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με το σχέδιο απόφασης,
- κάθε κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει γραπτώς τη συζήτηση του σχεδίου απόφασης από τη μόνιμη επιτροπή, αιτιολογώντας λεπτομερώς το αίτημά του αυτό.

Εφόσον, κατά τη γνώμη της Επιτροπής, από τις γραπτές παρατηρήσεις κράτους μέλους ανακύπτουν σημαντικά νέα θέματα επιστημονικής ή τεχνικής φύσεως που δεν εξετάζονται στη γνώμη του οργανισμού, ο πρόεδρος αναστέλλει τη διαδικασία και παραπέμπει την αίτηση στον οργανισμό προς περαιτέρω εξέταση.

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες διατάξεις εφαρμογής της παραγράφου αυτής με τη διαδικασία που καθορίζεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

3. Η απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απευθύνεται στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και κοινοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Τα κράτη μέλη χορηγούν ή αφαιρούν την άδεια κυκλοφορίας ή επιφέρουν τις αναγκαίες τροποποιήσεις ως προς τους όρους της, προκειμένου να συμμορφωθούν με την απόφαση εντός προθεσμίας τριάντα ημερών από την κοινοποίησή της. Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή και τον Οργανισμό σχετικά.

#### Άρθρο 39

1. Κάθε αίτηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου υποβάλλεται σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν ήδη εγκρίνει το κτηνιατρικό φάρμακο.

Η Επιτροπή, σε συνεννόηση με τον οργανισμό, θεσπίζει τις κατάλληλες ρυθμίσεις για την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας.

Οι ρυθμίσεις αυτές περιλαμβάνουν σύστημα κοινοποίησης ή διοικητικές διαδικασίες σχετικά με τις ήσσονος σημασίας μεταβολές και ορίζουν με ακρίβεια την έννοια της «ήσσονος σημασίας μεταβολής».

Οι ρυθμίσεις αυτές θεσπίζονται από την Επιτροπή με τη μορφή εκτελεστικού κανονισμού σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

2. Σε περίπτωση διαιτησίας υποβληθείσας στην Επιτροπή, η διαδικασία που θεσπίζεται στα άρθρα 36, 37 και 38 εφαρμόζεται κατ' αναλογία και στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 40

1. Εάν ένα κράτος μέλος κρίνει ότι είναι αναγκαία για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή για την προστασία του περιβάλλοντος η τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο ή η αναστολή ή η αφαίρεσή της, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος παραπέμπει το

θέμα αυτό αμέσως στον Οργανισμό προκειμένου να εφαρμοσθούν οι διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 36, 37 και 38.

2. Με την επιφύλαξη του άρθρου 35, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν είναι αναγκαία η ανάληψη επείγουσας δράσης για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή για την προστασία του περιβάλλοντος, και μέχρις ότου ληφθεί οριστική απόφαση, ένα κράτος μέλος μπορεί να αναστείλει την κυκλοφορία και τη χρήση του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου στο έδαφός του. Ενημερώνει την Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη, το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

#### Άρθρο 41

Τα άρθρα 39 και 40 εφαρμόζονται κατ' αναλογία σε κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία έχουν εγκρίνει τα κράτη μέλη κατόπιν γνωμοδότησης της επιτροπής η οποία δίδεται σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995.

#### Άρθρο 42

1. Ο οργανισμός δημοσιεύει ετήσια έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο και τη διαβιβάζει, προς ενημέρωση, στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.

2. Πριν από την 1η Ιανουαρίου 2001, η Επιτροπή δημοσιεύει λεπτομερή έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο και προτείνει τροποποιήσεις που μπορεί να είναι αναγκαίες για τη βελτίωση των διαδικασιών αυτών.

Το Συμβούλιο, υπό τους όρους που προβλέπονται στη συνθήκη, αποφασίζει σχετικά με την πρόταση της Επιτροπής εντός του έτους από την υποβολή της.

#### Άρθρο 43

Οι διατάξεις των άρθρων 31 έως 38 δεν εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά ομοιοπαθητικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 19 παράγραφος 2.

#### ΤΙΤΛΟΣ IV

#### ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### Άρθρο 44

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων στο έδαφός τους να απαιτείται η κατοχή της σχετικής άδειας. Η άδεια παρασκευής απαιτείται και για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται προς εξαγωγή.

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται τόσο για την ολική ή μερική παρασκευή, όσο και για τις εργασίες κατανομής, συσκευασίας και παρουσιάσεως των φαρμάκων.



Εν τούτοις, η άδεια αυτή δεν απαιτείται για την παρασκευή, κατανομή, αλλαγή συσκευασίας ή παρουσιάσεως, όταν, στο μέτρο που οι εργασίες αυτές εκτελούνται με μοναδικό σκοπό τη διάθεση στο λιανικό εμπόριο, από φαρμακοποιούς σε φαρμακεία, ή από άλλα άτομα στα οποία η εκτέλεση των εργασιών αυτών έχει νόμιμα επιτραπεί στα κράτη μέλη.

3. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται, επίσης, για τις εισαγωγές από τρίτες χώρες σε κράτος μέλος. Προς το σκοπό αυτό, ο παρών τίτλος και το άρθρο 83 ισχύουν για τέτοιες εισαγωγές κατά τον ίδιο τρόπο όπως και για την παρασκευή.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε, τα κτηνιατρικά φάρμακα που εισάγονται στο έδαφός τους από τρίτη χώρα και προορίζονται για άλλο κράτος μέλος, να συνοδεύονται από αντίγραφο της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

#### Άρθρο 45

Ο αιτών πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες προϋποθέσεις, προκειμένου να του χορηγηθεί η άδεια παρασκευής:

- α) να καθορίζει τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που θα παρασκευάζονται ή θα εισάγονται καθώς και τον τόπο παρασκευής ή και ελέγχου τους·
- β) να διαθέτει για την παρασκευή ή εισαγωγή τους, τους κατάλληλους και επαρκείς χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου, που να ανταποκρίνονται στις νόμιμες προϋποθέσεις οι οποίες προβλέπονται από το εν λόγω κράτος μέλος, τόσο από την άποψη της παρασκευής και του ελέγχου, όσο και από την άποψη της διατηρήσεως των φαρμάκων, σύμφωνα πάντοτε με τις διατάξεις του άρθρου 24·
- γ) να διαθέτει τουλάχιστον ένα άτομο με την ειδικευση που αναφέρεται στο άρθρο 52.

Ο αιτών πρέπει να παρέχει στην αίτησή του τα δικαιολογητικά στοιχεία.

#### Άρθρο 46

1. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εκδίδει την άδεια παρασκευής μόνο αφού βεβαιωθεί, με έρευνα που θα διεξάγουν εξουσιοδοτημένα από αυτήν όργανα, ότι οι πληροφορίες που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 45 είναι ακριβείς.

2. Η άδεια μπορεί να συνοδεύεται με ορισμένες υποχρεώσεις, οι οποίες θα ισχύουν είτε από της χορηγήσεως της άδειας είτε μεταγενέστερα της εκδόσεώς της, ώστε να εξασφαλισθεί η τήρηση των όρων που προβλέπονται στο άρθρο 45.

3. Η άδεια ισχύει μόνο για τους χώρους, τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που αναφέρονται στην αίτηση.

#### Άρθρο 47

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία χορηγήσεως της άδειας παρασκευής να μη διαρκεί πάνω από ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία λήψεως της αιτήσεως από την αρμόδια αρχή.

#### Άρθρο 48

Σε περίπτωση που ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής υποβάλει αίτηση τροποποιήσεως ενός από τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 45 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) και β), η διαδικασία σχετικά με την αίτηση αυτή δεν διαρκεί πάνω από τριάντα ημέρες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η προθεσμία αυτή μπορεί να παρατείνεται έως ενενήντα ημέρες.

#### Άρθρο 49

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα συμπληρωματικά πληροφοριακά στοιχεία σε σχέση με τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 45, καθώς και σχετικά με το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, αναστέλλονται οι προθεσμίες που προβλέπονται στα άρθρα 47 και 48 μέχρις ότου δοθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

#### Άρθρο 50

Ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής οφείλει τουλάχιστον:

- α) να διαθέτει το προσωπικό το οποίο να ανταποκρίνεται στις νόμιμες προϋποθέσεις που προβλέπονται από το εν λόγω κράτος μέλος, από την άποψη τόσο της παρασκευής, όσο και των ελέγχων·
- β) να διαθέτει τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με τη νομοθεσία των εν λόγω κρατών μελών·
- γ) να πληροφορεί εκ των προτέρων την αρμόδια αρχή για κάθε τροποποίηση που θα ήθελε να επιφέρει σε μια από τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 45. Εν τούτοις, η αρμόδια αρχή πρέπει να πληροφορείται αμέσως την απρόοπτη αντικατάσταση του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52·
- δ) να επιτρέπει, οποτεδήποτε, στα εξουσιοδοτημένα όργανα της αρμόδιας αρχής του εν λόγω κράτους μέλους την πρόσβαση στις εγκαταστάσεις του·
- ε) να φροντίζει ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52 να μπορεί να εκπληρώσει την αποστολή του, θέτοντας ειδικότερα στη διάθεσή του όλα τα αναγκαία μέσα·
- στ) να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ορθή πρακτική παρασκευής των φαρμάκων, οι οποίες προβλέπονται από το κοινοτικό δίκαιο·
- ζ) να τηρεί αναλυτικό μητρώο όλων των κτηνιατρικών φαρμάκων που έχει χορηγήσει, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων τους, σύμφωνα με τη νομοθεσία της χώρας προορισμού τους. Στο μητρώο αυτό πρέπει να καταχωρούνται τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία κάθε πράξης, είτε αυτή γίνεται επί πληρωμή είτε όχι:

— ημερομηνία,

— ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου,

- χορηγηθείσα ποσότητα,
- όνομα και διεύθυνση του παραλήπτη,
- αριθμός παρτίδας.

Το μητρώο αυτό πρέπει να τηρείται στη διάθεση της αρμόδιας αρχής, προς έλεγχο, επί τρία τουλάχιστον χρόνια.

#### Άρθρο 51

Οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής πρακτικής παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο στοιχείο στ) του άρθρου 50 θεσπίζονται με οδηγία σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες είναι σύμφωνες με τις αρχές αυτές, δημοσιεύονται από την Επιτροπή και αναθεωρούνται, εφόσον χρειάζεται, για να ληφθεί υπόψη η επιστημονική και τεχνική πρόοδος.

#### Άρθρο 52

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής να διαθέτει μονίμως και συνεχώς ένα τουλάχιστον ειδικευμένο πρόσωπο, το οποίο να ανταποκρίνεται στους όρους που προβλέπονται στο άρθρο 53, υπεύθυνο, ιδίως, για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων που ορίζονται στο άρθρο 55.

2. Αν ο δικαιούχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στους όρους που αναφέρονται στο άρθρο 53, μπορεί να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

#### Άρθρο 53

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52 πληροί τουλάχιστον τις παρακάτω προϋποθέσεις όσον αφορά τα προσόντα που προβλέπονται στις παραγράφους 2 και 3.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να διαθέτει δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλον τίτλο σπουδών που χορηγείται μετά από κύκλο πανεπιστημιακών σπουδών, — ή άλλο ισοδύναμο κύκλο σπουδών, αναγνωρισμένο από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος — με ελάχιστη διάρκεια τέσσερα έτη θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε ένα από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και τεχνολογία, βιολογία.

Ωστόσο η ελάχιστη διάρκεια του κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών μπορεί να είναι τρεισήμισι έτη, όταν ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης διάρκειας ενός τουλάχιστον έτους, και περιλαμβάνει περίοδο πρακτικής ασκήσεως τουλάχιστον έξι μηνών σε φαρμακείο ανοιχτό για το κοινό, ο δε κύκλος αυτός περατώνεται με εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

Όταν σε ένα κράτος μέλος συνυπάρχουν δύο κύκλοι πανεπιστημιακών σπουδών ή ισότιμοι κύκλοι σπουδών, αναγνωρισμένοι από το κράτος μέλος αυτό, από τους οποίους ο ένας διαρκεί τέσσερα χρόνια και ο άλλος τρία χρόνια, θεωρείται ότι το δίπλωμα, το πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος σπουδών, με τα οποία περατούται ο τριετής κύκλος πανεπιστημιακών σπουδών ή αναγνωρισμένος ισό-

τιμος κύκλος σπουδών, πληρούν τον όρο ως προς τη διάρκεια που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, εφ' όσον τα διπλώματα, τα πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι περατώσεως σπουδών των δύο κύκλων σπουδών αναγνωρίζονται ως ισότιμα από το κράτος μέλος αυτό.

Ο κύκλος σπουδών περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία σχετικά με τα ακόλουθα τουλάχιστον βασικά θέματα:

- πειραματική φυσική,
- γενική και ανόργανη χημεία,
- οργανική χημεία,
- αναλυτική χημεία,
- φαρμακευτική χημεία, περιλαμβανομένης της αναλύσεως των φαρμάκων,
- γενική και εφαρμοσμένη (ιατρική) βιοχημεία,
- φυσιολογία,
- μικροβιολογία,
- φαρμακολογία,
- φαρμακευτική τεχνολογία,
- τοξικολογία,
- φαρμακογνωσία (μελέτη της συνθέσεως των ενεργειών των δραστικών φυσικών ουσιών, φυτικής ή ζωικής προελεύσεως).

Η διδασκαλία των θεμάτων αυτών πρέπει να κατανέμεται κατά τέτοιο τρόπο που να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλάβει τις υποχρεώσεις οι οποίες καθορίζονται στο άρθρο 55.

Εφ' όσον ορισμένα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι, που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο δεν πληρούν τα κριτήρια που καθορίζονται στην παρούσα παράγραφο, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους βεβαιώνεται ότι ο ενδιαφερόμενος κατέχει, για τα εν λόγω θέματα, τις αναγκαίες γνώσεις για την παρασκευή και τον έλεγχο κτηνιατρικών φαρμάκων.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει πρακτική άσκηση επί δύο τουλάχιστον χρόνια, σε μια ή περισσότερες επιχειρήσεις που έχουν άδεια παρασκευής, σε δραστηριότητες ποιοτικής αναλύσεως των φαρμάκων, ποσοτικής αναλύσεως των δραστικών ουσιών, καθώς και σε δοκιμασίες και επαληθεύσεις που είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

Η διάρκεια της πρακτικής ασκήσεως μπορεί να μειωθεί κατά ένα χρόνο, εφ' όσον ο πανεπιστημιακός εκπαιδευτικός κύκλος διαρκεί πέντε τουλάχιστον χρόνια, και κατά ενάμισι χρόνο, εφ' όσον ο εκπαιδευτικός αυτός κύκλος διαρκεί έξι τουλάχιστον χρόνια.

#### Άρθρο 54

1. Πρόσωπο που ασκεί σε κράτος μέλος τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52, τη στιγμή της θέσης σε

ισχύ της οδηγίας 81/851/EOK χωρίς να ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου 53, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να εξακολουθήσει να ασκεί τις δραστηριότητες αυτές στο εν λόγω κράτος μέλος.

2. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου περαιτέρω κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών — ή κύκλου σπουδών που αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος — σε επιστημονικό τομέα ο οποίος του παρέχει τη δυνατότητα να ασκεί τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52 σύμφωνα με τη νομοθεσία του κράτους αυτού, μπορεί, εφ' όσον άρχισε την εκπαίδευσή του πριν από την 9η Οκτωβρίου 1981, να θεωρηθεί ότι έχει τα κατάλληλα προσόντα για να αναλάβει στο κράτος μέλος αυτό τα καθήκοντα του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52, με την προϋπόθεση ότι θα έχει προηγουμένως ασκήσει, πριν από την 9η Οκτωβρίου 1991 και επί δύο τουλάχιστον χρόνια, σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις οι οποίες να έχουν πάρει την άδεια παρασκευής, δραστηριότητες επιβλέψεως παραγωγής ή και δραστηριότητες ποιοτικής και ποσοτικής ανάλυσης δραστικών ουσιών, καθώς και δοκιμασίες και επαληθεύσεις οι οποίες είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων υπό την άμεση επίβλεψη ενός προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52.

Αν ο ενδιαφερόμενος έχει αποκτήσει την πρακτική εμπειρία που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο πριν από την 9η Οκτωβρίου 1971, απαιτείται ένας συμπληρωματικός χρόνος πρακτικής εμπειρίας που να ανταποκρίνεται στους όρους που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο και που να έχει πραγματοποιηθεί αμέσως πριν από την άσκηση των δραστηριοτήτων αυτών.

#### Άρθρο 55

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 52, με την επιφύλαξη των σχέσεών του με τον δικαιούχο της άδειας παρασκευής, να φροντίζει με προσωπική του ευθύνη και στα πλαίσια των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 56:

- α) στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν παρασκευασθεί στο εν λόγω κράτος μέλος, ώστε η κάθε παρτίδα των φαρμάκων αυτών να έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία του κράτους μέλους και με τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας·
- β) στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων προερχομένων από τρίτες χώρες, ώστε η κάθε εισαγόμενη παρτίδα να έχει υποβληθεί, στο κράτος μέλος εισαγωγής, σε πλήρη ποιοτική και ποσοτική ανάλυση όλων των δραστικών τουλάχιστον ουσιών και σε κάθε άλλη δοκιμασία ή έλεγχο που είναι αναγκαίος για να εξασφαλισθεί η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, με τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Οι παρτίδες των κτηνιατρικών φαρμάκων, που έχουν ελεγχθεί κατ' αυτόν τον τρόπο σε ένα κράτος μέλος, απαλλάσσονται από τους παραπάνω ελέγχους όταν τίθενται σε κυκλοφορία σε άλλο κράτος μέλος, εφ' όσον συνοδεύονται από εκθέσεις ελέγχου με υπογραφή του ειδικευμένου προσώπου.

2. Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που εισάγονται από τρίτη χώρα, εφόσον μεταξύ της Κοινότητας και της χώρας εξαγωγής έχουν συναφθεί κατάλληλες συμφωνίες που διασφαλίζουν ότι ο παρασκευαστής του κτηνιατρικού φαρμάκου εφαρμόζει πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμα με

τα πρότυπα της Κοινότητας και ότι οι έλεγχοι που αναφέρονται στην παράγραφο 1, πρώτο εδάφιο, στοιχείο β) έχουν διενεργηθεί στη χώρα εξαγωγής, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να απαλλαγεί από την ευθύνη για τη διεξαγωγή των ελέγχων αυτών.

3. Σε κάθε περίπτωση, και ειδικότερα όταν τα κτηνιατρικά φάρμακα προσφέρονται προς πώληση, το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να βεβαιώνει σε ένα μητρώο ή σε ισοδύναμο έγγραφο που προβλέπεται για το σκοπό αυτό ότι κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου αυτού. Το μητρώο αυτό ή το αντίστοιχο έγγραφο πρέπει να ενημερώνονται τακτικά, ανάλογα με τις πράξεις που εκτελούνται και να είναι στη διάθεση των εξουσιοδοτημένων οργάνων της αρμόδιας αρχής για μια περίοδο σύμφωνα με τις διατάξεις του εν λόγω κράτους μέλους, και τουλάχιστον για διάστημα πέντε ετών.

#### Άρθρο 56

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν την τήρηση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου, που αναφέρεται στο άρθρο 52, με κατάλληλα διοικητικά μέτρα ή με την υπαγωγή του στους κανόνες επαγγελματικής δεοντολογίας.

Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν την προσωρινή ανάκληση του προσώπου αυτού μόλις κινηθεί διοικητική ή πειθαρχική διαδικασία εναντίον του για παράλειψη υποχρεώσεών του.

#### Άρθρο 57

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

### ΤΙΤΛΟΣ V

#### ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

#### Άρθρο 58

1. Οι περιέκτες και η εξωτερική συσκευασία των κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να φέρουν με ευανάγνωστους χαρακτήρες τις ακόλουθες πληροφορίες οι οποίες πρέπει να είναι σύμφωνες με τα πληροφοριακά στοιχεία και τα δικαιολογητικά που υποβάλλονται δυνάμει των άρθρων 12 και 13 παράγραφος 1 και που έχουν εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές:

- α) την ονομασία του φαρμάκου, η οποία μπορεί να είναι η εμπορική του ονομασία, ή μια κοινή ονομασία συνοδευόμενη από σήμα ή την επωνυμία του κατασκευαστή, ή μια επιστημονική ονομασία ή τύπο συνοδευόμενη από σήμα ή την επωνυμία του κατασκευαστή.

Οσάκις η ειδική ονομασία ενός φαρμάκου που περιέχει μία μόνο ενεργό ουσία είναι εμπορική ονομασία, η ονομασία αυτή πρέπει να συνοδεύεται από την ευανάγνωστα αναγραφόμενη διεθνή κοινή ονομασία που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχει, ειδάλως από τη συνήθη κοινή ονομασία·

- β) την ποιοτική και ποσοτική τους σύνθεση σε ενεργές ουσίες ανά μονάδα δόσης ή σύμφωνα με τη μορφή χορήγησης ενός συγκεκριμένου όγκου ή βάρους, με τη χρήση των διεθνών κοινών ονομασιών που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχουν, ειδάλως της συνήθους κοινής ονομασίας·
- γ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·
- δ) τον αριθμό άδειας κυκλοφορίας·
- ε) το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση κατοικίας ή την έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, αν χρειάζεται, του παρασκευαστή·
- στ) τα είδη ζώων για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φάρμακο, τον τρόπο και την οδό χορηγήσεως·
- ζ) το χρόνο αναμονής, έστω και αν είναι μηδενικός, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται στα ζώα παραγωγής τροφίμων·
- η) την ημερομηνία λήξεως, ολογράφως·
- θ) τα ιδιαίτερα μέτρα ασφάλειας για τη διατήρηση, αν χρειάζεται·
- ι) τις ειδικές προφυλάξεις για την εξάλειψη τυχόν αχρησιμοποίητων φαρμάκων ή υπολειμμάτων που προέρχονται από φάρμακα·
- ια) τις πληροφορίες που επιβάλλονται δυνάμει του άρθρου 26 παράγραφος 1, αν χρειάζεται·
- ιβ) την ένδειξη «για κτηνιατρική χρήση».

2. Η φαρμακευτική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή σε μονάδες δόσεως, μπορούν να εμφανίζονται μόνο στην εξωτερική συσκευασία.

3. Οι διατάξεις του παραρτήματος Ι μέρος 1 τμήμα Α ισχύουν για τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στοιχείο β) εφ' όσον αναφέρονται στην ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

4. Τα στοιχεία, που προβλέπονται από την παράγραφο 1 στοιχεία στ) έως ιβ) πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία και στον περιέκτη του κτηνιατρικού φαρμάκου στην ή στις γλώσσες της χώρας που κυκλοφορεί.

#### Άρθρο 59

1. Όταν πρόκειται για αμπούλες, οι πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 58 παράγραφος 1, πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία. Αντίθετα, μόνο οι ακόλουθες πληροφορίες είναι απαραίτητες πάνω στους περιέκτες:

- η ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου,
- η ποσότητα των δραστικών ουσιών,
- η οδός χορηγήσεως,

- ο αριθμός της παρτίδας παρασκευής,
- η ημερομηνία λήξεως,
- η ένδειξη «για κτηνιατρική χρήση».

2. Όσον αφορά τους μικρούς περιέκτες, εκτός από τις αμπούλες, οι οποίοι περιέχουν μόνο μία δόση χρήσεως και πάνω στους οποίους είναι αδύνατον να αναγραφούν όλες τις πληροφορίες της παραγράφου 1, οι διατάξεις του άρθρου 58 παράγραφοι 1, 2 και 3 εφαρμόζονται μόνο για την εξωτερική συσκευασία.

3. Οι πληροφορίες, που προβλέπονται από την παράγραφο 1, τρίτη και έκτη περίπτωση, πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία και στον περιέκτη του κτηνιατρικού φαρμάκου στην ή στις γλώσσες της χώρας που κυκλοφορεί.

#### Άρθρο 60

Αν δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, όλες οι πληροφορίες που πρέπει να αναγράφονται στη συσκευασία αυτή, βάσει των άρθρων 58 και 59, πρέπει να αναγράφονται στον περιέκτη.

#### Άρθρο 61

1. Στη συσκευασία του κτηνιατρικού φαρμάκου πρέπει υποχρεωτικά να εσωκλείεται φύλλο οδηγιών, εκτός εάν όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται δυνάμει του παρόντος άρθρου αναγράφονται στον περιέκτη και την εξωτερική συσκευασία. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε το φύλλο οδηγιών να αφορά μόνο το κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο συνοδεύει. Το έντυπο οδηγιών συντάσσεται στην ή τις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στο οποίο κυκλοφορεί το φάρμακο.

2. Το φύλλο οδηγιών πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες, οι οποίες είναι σύμφωνες με τα στοιχεία και τα δικαιολογητικά που προβλέπονται από τα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1 και που έχουν εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές:

- α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση του παρασκευαστή·
- β) ονομασία και ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχουν·

- γ) θεραπευτικές ενδείξεις·
- δ) αντενδείξεις και παρενέργειες, εφ' όσον οι πληροφορίες αυτές είναι αναγκαίες για τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου·

- ε) ένδειξη των διαφόρων ειδών ζώων για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φάρμακο, δοσολογία για το κάθε είδος, τρόπος και οδός χορηγήσεως, οδηγίες για μια σωστή χορήγηση, όταν χρειάζεται·
- στ) ο χρόνος αναμονής έστω και αν είναι μηδενικός, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται στα ζώα παραγωγής τροφίμων·
- ζ) ειδικά προφυλακτικά μέτρα για τη διατήρηση, όταν χρειάζεται·
- η) πληροφορίες, που επιβάλλονται δυνάμει του άρθρου 26 πρώτη παράγραφος, όταν χρειάζεται.
- θ) οι ειδικές προφυλάξεις για την εξάλειψη των τυχόν αχρησιμοποίητων προϊόντων ή των υπολειμμάτων που προέρχονται από τα φάρμακα.

3. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 2, πρέπει να συντάσσονται στη γλώσσα ή στις γλώσσες της χώρας κυκλοφορίας του φαρμάκου. Οι υπόλοιπες πληροφορίες πρέπει να ξεχωρίζονται σαφώς από τις πληροφορίες αυτές.

#### Άρθρο 62

Σε περίπτωση μη τηρήσεως των διατάξεων που προβλέπονται στον παρόντα τίτλο, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν να προβούν, αφού κληθεί προς συμμόρφωση ο ενδιαφερόμενος χωρίς αποτέλεσμα, στην αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 63

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου δεν θίγουν τις διατάξεις των κρατών μελών σχετικά με τους όρους διαθέσεως στο κοινό, τον καθορισμό της τιμής των φαρμάκων κτηνιατρικής χρήσεως και τα δικαιώματα της βιομηχανικής ιδιοκτησίας.

#### Άρθρο 64

1. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 2, τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να επισημαίνονται βάσει των διατάξεων του παρόντος τίτλου και να αναγνωρίζονται, στην επισήμανσή τους, με τη μνεία «ομοιοπαθητικό φάρμακο για κτηνιατρική χρήση», με ευδιάκριτους και ευανάγνωστους χαρακτήρες.

2. Η ετικέτα και, ενδεχομένως, το φύλλο οδηγιών των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1 περιλαμβάνουν υποχρεωτικά και αποκλειστικά, εκτός από την εμφανέστατη ένδειξη «ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο χωρίς εγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη», τις ακόλουθες ενδείξεις:

- την επιστημονική ονομασία της ή των πηγών, συνοδευόμενη από το βαθμό αραιώσεως, χρησιμοποιώντας τα σύμβολα της χρησιμοποιούμενης φαρμακοποιίας σύμφωνα με το άρθρο 1 σημείο 8,
- το ονοματεπώνυμο και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας για την κυκλοφορία στην αγορά και, τα είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο, ενδεχομένως, του παρασκευαστή,
- τον τρόπο χορήγησης και, εφόσον απαιτείται, την οδό χορήγησης,

- την ημερομηνία λήξεως, με τρόπο σαφή (μήνας, έτος),
- τη φαρμακευτική μορφή,
- την περιεκτικότητα του υποδείγματος πώλησης,
- τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση, εφόσον απαιτείται,
- τα είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο,
- ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο αυτό,
- τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,
- τον αριθμό καταχώρησης.

#### ΤΙΤΛΟΣ VI

#### ΚΑΤΟΧΗ, ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΠΩΛΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΟΣΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

#### Άρθρο 65

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η χονδρική πώληση των κτηνιατρικών φαρμάκων να διενεργείται μόνο με σχετική άδεια και η διάρκεια της διαδικασίας για τη χορήγηση της άδειας αυτής να μην υπερβαίνει τις ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία παραλαβής της σχετικής αίτησης εκ μέρους της αρμόδιας αρχής.

Τα κράτη μέλη μπορούν να εξαιρούν από τον ορισμό της χονδρικής πώλησης την προμήθεια μικρών ποσοτήτων κτηνιατρικών φαρμάκων από έναν έμπορο λιανικής πώλησης σε άλλον.

2. Για να λάβει την άδεια χονδρικής πώλησης, ο αιτών πρέπει να διαθέτει προσωπικό με τεχνική κατάρτιση, κατάλληλους και επαρκείς χώρους και εξοπλισμό που ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις για τη διατήρηση και το χειρισμό των κτηνιατρικών φαρμάκων, τις οποίες προβλέπει το οικείο κράτος μέλος.

3. Ο κάτοχος της άδειας χονδρικής πώλησης οφείλει να τηρεί λεπτομερή μητρώα στα οποία καταγράφονται, για κάθε πράξη εισόδου ή εξόδου, τουλάχιστον οι ακόλουθες πληροφορίες:

- α) ημερομηνία·
- β) ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) αριθμός παρτίδας παρασκευής, ημερομηνία λήξης
- δ) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε·
- ε) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη.

Τουλάχιστον μία φορά κάθε χρόνο, διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαράβολή του καταλόγου εισόδου και εξόδου φαρμάκων με το υπάρχον απόθεμα φαρμάκων για οποιαδήποτε τυχόν διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

Τα λογιστικά αυτά στοιχεία παραμένουν στην διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή του σχετικού ελέγχου, επί τρία τουλάχιστον έτη.

4. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε οι χονδρέμποροι να προμηθεύουν κτηνιατρικά φάρμακα μόνον στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση δραστηριοτήτων λιανικής πώλησης σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 66 ή στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται δεόντως να προμηθεύονται κτηνιατρικά φάρμακα από τους χονδρεμπόρους.

#### Άρθρο 66

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η λιανική πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων να γίνεται αποκλειστικά από πρόσωπα που έχουν λάβει σχετική άδεια δυνάμει της νομοθεσίας του οικείου κράτους μέλους.

2. Κάθε πρόσωπο στο οποίο επιτρέπεται, δυνάμει της παραγράφου 1, η πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων, οφείλει να τηρεί επακριβή μητρώα στα οποία πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες πληροφορίες όσον αφορά κάθε πράξη εισόδου ή εξόδου:

- α) ημερομηνία·
- β) ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) αριθμός παρτίδας παρασκευής·
- δ) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε·
- ε) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη·
- στ) ενδεχομένως όνομα και διεύθυνση του κτηνιάτρου που συντάξε τη συνταγή και αντίγραφο της συνταγής.

Τουλάχιστον μία φορά το χρόνο διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαραβολή των φαρμάκων που εισήλθαν και εξήλθαν με τα φάρμακα που βρίσκονται ακόμη στην αποθήκη. Για οποιαδήποτε τυχόν διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

Τα λογιστικά αυτά στοιχεία παραμένουν στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή του σχετικού ελέγχου, επί τρία τουλάχιστον έτη.

3. Τα κράτη μέλη μπορούν να περιορίζουν την έκταση της υποχρέωσης προς τήρηση μητρώων που αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο. Ωστόσο, οι προϋποθέσεις αυτές εφαρμόζονται πάντοτε σε περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία προορίζονται για προσοδοφόρα ζώα και τα οποία διατίθενται μόνο με συνταγή κτηνιάτρου ή σε σχέση με τα οποία πρέπει να τηρείται περίοδος αναμονής.

4. Το αργότερο την 1η Ιανουαρίου 1992, τα κράτη μέλη κοινοποιούν στην Επιτροπή κατάλογο των υπαρχόντων κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία διατίθενται χωρίς συνταγή.

Αφού λάβει υπό σημείωση την ανακοίνωση των κρατών μελών, η Επιτροπή εξετάζει κατά πόσον πρέπει να προτείνει κατάλληλα μέτρα για την σύνταξη κοινοτικού καταλόγου αυτών των φαρμάκων.

#### Άρθρο 67

Με την επιφύλαξη αυστηρότερων κοινοτικών ή εθνικών κανόνων όσον αφορά τη χορήγηση των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμάκων και την προστασία την υγείας των ανθρώπων και των ζώων, απαιτείται συνταγή προκειμένου να χορηγούνται στο κοινό τα ακόλουθα κτηνιατρικά φάρμακα:

- α) εκείνα των οποίων η χορήγηση ή η χρήση υπόκειται σε επίσημους περιορισμούς όπως:
  - τους περιορισμούς που απορρέουν από την εφαρμογή των σχετικών συμβάσεων των Ηνωμένων Εθνών για το λαθρεμπόριο ναρκωτικών και ψυχοτρόπων ουσιών,
  - τους περιορισμούς οι οποίοι απορρέουν από την κοινοτική νομοθεσία·
- β) εκείνα για τα οποία πρέπει να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις από τον κτηνίατρο ούτως ώστε να αποφευχθεί κάθε περιττός κίνδυνος για:
  - τα είδη τα οποία υποβάλλονται στη σχετική αγωγή,
  - τα πρόσωπα που χορηγούν στα ζώα τα φάρμακα αυτά,
  - τους καταναλωτές των τροφίμων που προέρχονται από τα υποβαλλόμενα σε αγωγή ζώα και
  - το περιβάλλον·
- γ) τα φάρμακα που προορίζονται για θεραπευτική αγωγή ή για παθολογικές διεργασίες που απαιτούν ακριβή προηγούμενη διάγνωση, καθώς και εκείνα των οποίων η χρήση θα μπορούσε να δυσχεράνει ή να παρεμποδίσει τη μετέπειτα διάγνωση ή θεραπευτική αγωγή·
- δ) τα κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται από το φαρμακοποιοίο βάσει συνταγής.

Εξάλλου, απαιτείται συνταγή για τα νέα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία η χρήση της οποίας στα κτηνιατρικά φάρμακα έχει επιτραπεί πριν από λιγότερο από πέντε χρόνια, εκτός, εάν, λαμβανομένων υπόψη των πληροφοριών και των λεπτομερειών που χορηγούνται από τον αιτούντα ή της εμπειρίας που έχει αποκτηθεί από τη χρήση του φαρμάκου, οι αρμόδιες αρχές διαβεβαίωθηκαν ότι δεν ισχύει κανένα από τα κριτήρια που καθορίζονται στο πρώτο εδάφιο.

#### Άρθρο 68

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε κανείς να μην κατέχει, ή έχει υπό τον έλεγχό του κτηνιατρικό φάρμακο ή ουσία με αναβολικές, αντιμολυσματικές, αντιπαρασιτικές, αντιφλεγμονώδεις, ορμονικές ή ψυχοτρόπους ιδιότητες και η οποία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κτηνιατρικό φάρμακο, εκτός αν του το επιτρέπει ρητά η νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους.

2. Τα κράτη μέλη καταρτίζουν κατάλογο των παρασκευαστών και των υπευθύνων διανομής στους οποίους επιτρέπεται να κατέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων με τις ιδιότητες που

αναφέρονται στην παράγραφο 1. Τα πρόσωπα αυτά πρέπει να τηρούν λεπτομερή μητρώα όλων των δοσοληψιών που αφορούν τις ουσίες που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων και να τηρούν τα μητρώα αυτά στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή των σχετικών ελέγχων επί τρία τουλάχιστον έτη.

3. Οι τροποποιήσεις που πρέπει να επέλθουν στον κατάλογο ουσιών της παραγράφου 1 εγκρίνονται με τη διαδικασία του άρθρου 89 παράγραφος 2.

#### Άρθρο 69

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι ιδιοκτήτες ή ο υπεύθυνος ζώων παραγωγής τροφίμων να μπορούν να δικαιολογούν την κτήση, την κατοχή και τη χορήγηση των κτηνιατρικών φαρμάκων που απαριθμούνται στο άρθρο 68. Τα κράτη μέλη δικαιούνται να επεκτείνουν την υποχρέωση αυτή και σε σχέση προς άλλα κτηνιατρικά φάρμακα.

Τα κράτη μέλη μπορούν ιδίως να απαιτούν την τήρηση μητρώων που θα περιέχουν τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) ημερομηνία·
- β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) ποσότητα·
- δ) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή του φαρμάκου·
- ε) προσδιορισμός των ζώων που υποβάλλονται στη θεραπευτική αγωγή.

#### Άρθρο 70

Κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις των άρθρων 9 και 67, τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι οι κτηνίατροι που παρέχουν τις υπηρεσίες τους σε άλλο κράτος μέλος μπορούν να μεταφέρουν και να χορηγούν στα ζώα μικρές ποσότητες, που δεν υπερβαίνουν τις καθημερινές ανάγκες, προπαρασκευασμένων κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός των ανοσολογικών των οποίων η χρήση δεν επιτρέπεται στο κράτος μέλος όπου παρέχονται οι υπηρεσίες (εφεξής: κράτος μέλος υποδοχής), εφόσον πληρούνται οι ακόλουθοι όροι:

- α) η άδεια κυκλοφορίας που προβλέπεται στα άρθρα 5, 7 και 8 έχει χορηγηθεί από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο κτηνίατρος·
- β) τα κτηνιατρικά φάρμακα μεταφέρονται από τον κτηνίατρο στην αρχική συσκευασία του παρασκευαστή·
- γ) τα κτηνιατρικά φάρμακα που πρόκειται να χορηγηθούν σε ζώα παραγωγής τροφίμων έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, ως προς τις δραστικές ουσίες, με τα φάρμακα των οποίων η χρήση επιτρέπεται στο κράτος μέλος υποδοχής σύμφωνα με τα άρθρα 5, 7 και 8·
- δ) ο κτηνίατρος που παρέχει υπηρεσίες σε άλλο κράτος μέλος ενημερώνεται για την ορθή κτηνιατρική πρακτική που ισχύει στο συγκεκριμένο κράτος μέλος, φροντίζει δε να τηρείται ο χρόνος αναμονής που ορίζεται στην ετικέτα του συγκεκριμένου

κτηνιατρικού φαρμάκου, εκτός αν μπορεί εύλογα να θεωρηθεί ότι γνωρίζει ότι απαιτείται μακρύτερος χρόνος αναμονής προκειμένου να τηρηθούν οι κανόνες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής·

- ε) ο κτηνίατρος δεν προμηθεύει κανένα κτηνιατρικό φάρμακο στον ιδιοκτήτη ή στον εκτροφέα ζώων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο κράτος μέλος υποδοχής, εκτός εάν αυτό επιτρέπεται βάσει της νομοθεσίας του συγκεκριμένου κράτους μέλους υποδοχής, οπότε προμηθεύει φάρμακα μόνον για τα ζώα τα οποία έχει αναλάβει και μόνο τις ποσότητες που είναι απολύτως απαραίτητες για την ολοκλήρωση της θεραπείας των συγκεκριμένων ζώων·
- στ) ο κτηνίατρος πρέπει να τηρεί λεπτομερή μητρώα με τα ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, τη διάγνωση, τα χορηγηθέντα κτηνιατρικά φάρμακα και τη δόσολογία, τη διάρκεια της αγωγής και τον τηρηθέντα χρόνο αναμονής. Τα εν λόγω μητρώα πρέπει να τηρούνται στη διάθεση των αρμόδιων αρχών του κράτους μέλους υποδοχής, για έλεγχο, επί τρία έτη τουλάχιστον·
- ζ) τα είδη και η ποσότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων που μεταφέρει ο κτηνίατρος δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα γενικώς απαιτούμενα από τις καθημερινές ανάγκες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής.

#### Άρθρο 71

1. Ελλείψει ειδικής κοινοτικής νομοθεσίας σχετικά με τη χρησιμοποίηση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, για τον έλεγχο ή την εξάλειψη μίας ασθένειας των ζώων, ένα κράτος μέλος μπορεί να απαγορεύει, σύμφωνα με την εθνική του νομοθεσία, την παρασκευή, την εισαγωγή, την κατοχή, την πώληση, την παροχή ή/και τη χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στο έδαφός του, αν έχει αποδειχθεί ότι:

- α) η χορήγηση του φαρμάκου σε ζώα παρεμποδίζει την εφαρμογή εθνικού προγράμματος για τη διάγνωση, τον έλεγχο ή την καταπολέμηση ασθενειών ζώων, ή θα δυσχεραίνει την πιστοποίηση της απουσίας μόλυνσης των ζώντων ζώων ή των τροφίμων ή άλλων προϊόντων που λαμβάνονται από τα ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το φάρμακο αυτό·
  - β) η ασθένεια έναντι της οποίας το προϊόν προορίζεται να προκαλέσει ανοσία, κατ' ουσία δεν υπάρχει στο εν λόγω έδαφος.
2. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ενημερώνουν την Επιτροπή για όλες τις περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόζονται οι διατάξεις της παραγράφου 1.

#### ΤΙΤΛΟΣ VII

#### ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

#### Άρθρο 72

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρυνθεί η γνωστοποίηση των πιθανολογούμενων παρενεργειών των κτηνιατρικών φαρμάκων στις αρμόδιες αρχές.

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν την τήρηση ειδικών απαιτήσεων στους κτηνιάτρους και σε άλλα μέλη του υγειονομικού προσωπικού σε σχέση με την αναφορά εικαζόμενων σοβαρών ή απροσδόκητων παρενεργειών και παρενεργειών στον άνθρωπο, ιδίως όταν η αναφορά αυτή αποτελεί προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 73

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η λήψη των κατάλληλων κανονιστικών αποφάσεων σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, έχοντας υπόψη τις πληροφορίες που λαμβάνονται για τις εικαζόμενες παρενέργειες των κτηνιατρικών φαρμάκων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, τα κράτη μέλη καθιερώνουν σύστημα κτηνιατρικής φαρμακοεπαγρύπνησης. Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η συλλογή πληροφοριών που είναι χρήσιμες για την εποπτεία των κτηνιατρικών φαρμάκων, ιδίως όσον αφορά τις παρενέργειες στα ζώα και στον άνθρωπο, από τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων, και η επιστημονική αξιολόγηση των πληροφοριών αυτών.

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να αντιπαραβάλλονται με διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την πώληση και τη συνταγογράφηση κτηνιατρικών φαρμάκων.

Το εν λόγω σύστημα λαμβάνει επίσης υπόψη τυχόν διαθέσιμες πληροφορίες για ανεπάρκεια όσον αφορά την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα, τη μη προβλεπόμενη χρήση, τις έρευνες με αντικείμενο την καταλληλότητα της περιόδου αναμονής, ή ενδεχόμενα περιβαλλοντικά προβλήματα. Οι πληροφορίες αυτές που προκύπτουν από τη χρήση του προϊόντος και που είναι δυνατόν να έχουν επίπτωση στην αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγονται τα κτηνιατρικά φάρμακα, ερμηνεύονται σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες της Επιτροπής που προβλέπονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1.

#### Άρθρο 74

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Αυτό το ειδικευμένο άτομο είναι υπεύθυνο για:

- α) τη δημιουργία και διαχείριση συστήματος που διασφαλίζει ότι κάθε πληροφορία σχετική με τις εικαζόμενες παρενέργειες που γνωστοποιούνται στο προσωπικό της εταιρείας, συμπεριλαμβανομένων των αντιπροσώπων της, συλλέγεται και αντιπαραβάλλεται ούτως ώστε να είναι προσιτή σε ένα τουλάχιστον σημείο της Κοινότητας·
- β) την προετοιμασία προς υποβολή στις αρμόδιες αρχές των εκθέσεων που αναφέρονται στο άρθρο 75, με τη μορφή που απαιτείται από τις αρχές αυτές, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες της Επιτροπής που προβλέπονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1·
- γ) τη διασφάλιση ότι κάθε αίτηση προερχόμενη από τις αρμόδιες αρχές σχετικά με την παροχή πρόσθετων πληροφοριών ανα-

γκάει για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και κινδύνων ενός κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πληροφοριών ως προς τον όγκο των πωλήσεων ή συνταγών του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου·

- δ) την παροχή στις αρμόδιες αρχές οιασδήποτε άλλης χρήσιμης πληροφορίας για την αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται ένα κτηνιατρικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων καταλλήλων πληροφοριών για μελέτες εποπτείας μετά τη θέση σε κυκλοφορία.

#### Άρθρο 75

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να τηρεί λεπτομερή αρχεία με όλες τις εικαζόμενες παρενέργειες που σημειώνονται είτε στην Κοινότητα είτε σε τρίτη χώρα.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να καταγράφει όλες τις συνδεόμενες με τη χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και τις παρενέργειες στον άνθρωπο τις οποίες λογικά αναμένεται να γνωρίζει ή που φέρονται σε γνώση του και να τις γνωστοποιεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην επικράτεια του οποίου σημειώθηκε το συμβάν, αμέσως και οπωσδήποτε όχι αργότερα από 15 ημερολογιακές ημέρες αφότου έλαβε γνώση των πληροφοριών.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές και απροσδόκητες παρενέργειες και οι παρενέργειες στον άνθρωπο που σημειώνονται στην επικράτεια τρίτης χώρας, να γνωστοποιούνται αμέσως, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1, στον Οργανισμό και στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία επιτρέπεται η κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, κι οπωσδήποτε όχι αργότερα από 15 ημερολογιακές ημέρες αφότου έλαβε γνώση των πληροφοριών.

4. Προκειμένου για κτηνιατρικά φάρμακα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, ως προς τα οποία εφαρμόστηκαν οι διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης που προβλέπονται στα άρθρα 21, 22 και 32 παράγραφος 4 της παρούσας οδηγίας ή για κτηνιατρικά φάρμακα για τα οποία έγινε προσφυγή στις διαδικασίες τα άρθρων 36, 37 και 38 της παρούσας οδηγίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά επιπλέον ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και οι παρενέργειες στον άνθρωπο που σημειώνονται στην Κοινότητα να γνωστοποιούνται με τη μορφή και περιοδικότητα που ορίζονται σε συνεννόηση με το κράτος μέλος αναφοράς ή με αρμόδια αρχή που ορίζεται ως κράτος μέλος αναφοράς, ούτως ώστε το κράτος μέλος αναφοράς να έχει πρόσβαση σε αυτές.

5. Εκτός αν έχουν επιβληθεί άλλες απαιτήσεις ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, οι γνωστοποιήσεις για τις παρενέργειες υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές υπό μορφή περιοδικής ενημερωμένης έκθεσης για την ασφάλεια, είτε αμέσως κατά την αιτήσεως, είτε περιοδικώς ως εξής: ανά εξάμηνο κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων με την έγκριση, ετησίως κατά τα επόμενα δύο έτη και, μια φορά, κατά την πρώτη ανανέωση της άδειας. Στη



συνέχεια, οι περιοδικές ενημερωμένες εκδόσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται ανά πενταετία μαζί με την αίτηση ανανέωσης της άδειας. Οι εκδόσεις αυτές περιλαμβάνουν επιστημονική αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται το κτηνιατρικό φάρμακο.

6. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της δύναται να ζητήσει μεταβολή των χρονικών διαστημάτων που προβλέπονται στο παρόν άρθρο σύμφωνα με τη διαδικασία που καθορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 541/95 της Επιτροπής<sup>(1)</sup>, κατά περίπτωση.

#### Άρθρο 76

1. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή συγκροτούν δίκτυο επεξεργασίας δεδομένων για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών για φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας.

2. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και με παρενέργειες στον άνθρωπο, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1, που έχουν σημειωθεί στην επικράτειά τους να διαβιβάζονται στον Οργανισμό και στα άλλα κράτη μέλη αμέσως και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από την γνωστοποίησή τους, και προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιούν το δίκτυο που προβλέπεται στην παράγραφο 1.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και παρενέργειες στον άνθρωπο που σημειώθηκαν στην επικράτειά τους να διαβιβάζονται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αμέσως, και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από τη γνωστοποίησή τους.

#### Άρθρο 77

1. Για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής πληροφοριών σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση εντός της Κοινότητας, η Επιτροπή συντάσσει, σε συνεννόηση με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τα ενδιαφερόμενα μέρη, λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη συλλογή, τον έλεγχο και την παρουσίαση εκδόσεων για τις παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των τεχνικών απαιτήσεων για την ηλεκτρονική ανταλλαγή σχετικών με την κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών σύμφωνα με διεθνώς αναγνωρισμένη ορολογία.

Οι εν λόγω λεπτομερείς οδηγίες δημοσιεύονται στον τόμο 9 των κανόνων που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης που διεξάγονται στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. Για την ερμηνεία των ορισμών που περιγράφονται στο άρθρο 1, σημεία 10 έως 16 και των αρχών που περιγράφονται στον παρόντα τίτλο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και οι αρμόδιες αρχές ανατρέχουν στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

#### Άρθρο 78

1. Εφόσον κράτος μέλος, μετά την αξιολόγηση των σχετικών με την κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνηση δεδομένων, θεωρεί ότι η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου πρέπει να ανασταλεί, να αφαιρεθεί ή να τροποποιηθεί για τον περιορισμό των ενδείξεων ή της διάρκειάς του, την τροποποίηση της δοσολογίας, την προσθήκη αντενδείξεων ή νέων μέτρων προφύλαξης, ενημερώνει αμέσως τον Οργανισμό, τα άλλα κράτη μέλη και το κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

2. Σε επείγουσες περιπτώσεις, το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου, με την προϋπόθεση ότι ο Οργανισμός, η Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη θα ενημερωθούν το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα.

#### Άρθρο 79

Οποιαδήποτε τροποποίηση κρίνεται αναγκαία για την ενημέρωση των άρθρων 72 έως 78 προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις, θεσπίζεται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 89 παράγραφος 2.

#### ΤΙΤΛΟΣ VIII

#### ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΥΡΩΣΕΙΣ

#### Άρθρο 80

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους βεβαιώνεται, με επανειλημμένες επιθεωρήσεις ότι τηρείται η νομοθεσία περί κτηνιατρικών φαρμάκων.

Οι επιθεωρήσεις αυτές πραγματοποιούνται από όργανα υπαγόμενα στις αρμόδιες αρχές και εντεταλμένα:

- α) να προβαίνουν σε επιθεωρήσεις των εγκαταστάσεων παρασκευής και εμπορίας, καθώς και των εργαστηρίων που είναι επιφορτισμένα από τον δικαιούχο της άδειας παρασκευής να πραγματοποιούν ελέγχους βάσει του άρθρου 24·
- β) να παίρνουν δείγματα·
- γ) να λαμβάνουν γνώση όλων των εγγράφων που σχετίζονται με το αντικείμενο των επιθεωρήσεων, με την επιφύλαξη των διατάξεων που ίσχυαν στα κράτη μέλη μέχρι την 9η Οκτωβρίου 1981 και που περιορίζουν τη δυνατότητα αυτή όσον αφορά την περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε κατάλληλο μέτρο ώστε οι διαδικασίες παρασκευής ανοσοολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων να είναι πλήρως εγκεκριμένες και να διασφαλίζουν τη συνεχή ποιοτική πιστότητα των παρτίδων.

3. Μετά από κάθε επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι υπάλληλοι της αρμόδιας αρχής υποβάλλουν έκθεση όσον αφορά την τήρηση, εκ μέρους του παρασκευαστή, των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όπως αυτές καθορίζονται στο άρθρο 51. Το περιεχόμενο των εκδόσεων αυτών κοινοποιείται στον επιθεωρηθέντα παρασκευαστή.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 7· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1146/98 (ΕΕ L 159 της 3.6.1998, σ. 31).

## Άρθρο 81

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά και, ενδεχόμενα, ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής, να αποδεικνύουν την εκτέλεση των διενεργηθέντων ελέγχων στο κτηνιατρικό φάρμακο ή/και στα συστατικά ή στα ενδιάμεσα προϊόντα της παρασκευής, σύμφωνα με τις μεθόδους που ισχύουν για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

2. Για την εφαρμογή της παραγράφου 1, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν από τους κατόχους της άδειας για τη διάθεση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά να υποβάλλουν στις αρμόδιες αρχές αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου που έχει υπογράψει το αρμόδιο πρόσωπο, σύμφωνα με το άρθρο 55.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά πρέπει να μεριμνά για τη διατήρηση αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε παρτίδα κτηνιατρικών φαρμάκων, σε επαρκή ποσότητα, τουλάχιστον μέχρι την ημερομηνία λήξης, και οφείλει να τα χορηγεί γρήγορα στις αρμόδιες αρχές αν του ζητηθούν.

## Άρθρο 82

1. Όταν ένα κράτος μέλος το θεωρεί αναγκαίο, μπορεί να απαιτεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά να υποβάλλει προς έλεγχο, σε κρατικό εργαστήριο ή σε εγκεκριμένο από το κράτος μέλος εργαστήριο, δείγματα κάθε παρτίδας του προϊόντος χύμα ή/και του φαρμάκου, πριν από την κυκλοφορία του.

Στην περίπτωση παρτίδας παρασκευασμένης σε άλλο κράτος μέλος, η οποία έχει ελεγχθεί από την αρμόδια αρχή άλλου κράτους μέλους και έχει κηρυχθεί σύμφωνη προς τις εθνικές προδιαγραφές, ένας τέτοιος έλεγχος μπορεί να γίνεται μόνο μετά από εξέταση των εκθέσεων ελέγχου της εν λόγω παρτίδας και αφού ειδοποιηθεί η Επιτροπή, εφόσον βέβαια ο έλεγχος αυτός δικαιολογείται από διαφορές των κτηνιατρικών συνθηκών που επικρατούν στα δύο ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

2. Εκτός από την περίπτωση που η Επιτροπή θα ειδοποιηθεί ότι απαιτείται μεγαλύτερη προθεσμία για την ολοκλήρωση των αναλύσεων, τα κράτη μέλη φροντίζουν ώστε η εξέταση αυτή να έχει ολοκληρωθεί μέσα σε εξήντα ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων. Τα αποτελέσματα της εξέτασης αυτής γνωστοποιούνται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας μέσα στην ίδια προθεσμία.

3. Πριν την 1η Ιανουαρίου 1992, τα κράτη μέλη θα γνωστοποιήσουν στην Επιτροπή τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που υποβάλλονται στον επίσημο υποχρεωτικό έλεγχο πριν την κυκλοφορία τους στην αγορά.

## Άρθρο 83

1. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αναστέλλουν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας όταν προκύπτει:

- α) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι βλαβερό στις συνθήκες χρήσεως που προτείνονται κατά την υποβολή της αιτήσεως χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας ή αργότερα·
  - β) ότι αυτό δεν έχει θεραπευτική δράση στο είδος των ζώων που αποτελεί αντικείμενο θεραπείας·
  - γ) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση·
  - δ) ότι ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής είναι ανεπαρκής ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα, τα οποία προέρχονται από το ζώο που υποβλήθηκε σε θεραπεία, δεν περιέχουν κατάλοιπα που να είναι δυνατόν να παρουσιάζουν κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών·
  - ε) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο προσφέρεται προς πώληση για χρήση η οποία απαγορεύεται βάσει άλλων κοινοτικών διατάξεων.
- Εν τούτοις, μέχρις ότου υπάρξει κοινοτική ρύθμιση, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να μη χορηγούν άδεια κυκλοφορίας για κτηνιατρικό φάρμακο, εάν το μέτρο αυτό είναι αναγκαίο για να εξασφαλισθεί η προστασία της δημόσιας υγείας, των καταναλωτών ή η υγεία των ζώων·
- στ) ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στο φάκελο, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 12, του άρθρου 13 παράγραφος 1 και του άρθρου 27, είναι εσφαλμένες·

- ζ) ότι δεν ενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 1·
- η) ότι δεν τηρήθηκε η υποχρέωση που αναφέρεται στο άρθρο 26 παράγραφος 2.

2. Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί όταν διαπιστώνεται:

- α) ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στο φάκελο, βάσει των διατάξεων του άρθρου 12 και του άρθρου 13 παράγραφος 1, δεν τροποποιήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 27 παράγραφοι 1 και 5·
- β) ότι δεν διαβιβάστηκαν στις αρμόδιες αρχές όλα τα νέα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 27 παράγραφος 3.

## Άρθρο 84

1. Με την επιφύλαξη των διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 83, τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε να απαγορεύεται η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου και το φάρμακο αυτό να αποσύρεται από την αγορά όταν:

- α) προκύπτει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι βλαβερό στις συνθήκες χρήσεως που προτείνονται κατά την υποβολή της αιτήσεως χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα, βάσει του άρθρου 27 παράγραφος 5·
- β) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει θεραπευτική δράση στα ζώα που αποτελούν αντικείμενο θεραπείας του·
- γ) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποιοτική και ποσοτική σύνθεση·

- δ) ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής είναι ανεπαρκής ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα, τα οποία προέρχονται από το ζώο που έχει υποβληθεί σε θεραπεία δεν περιέχουν κατάλοιπα που είναι δυνατόν να ενέχουν κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών·
- ε) δεν διενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 1 ή δεν τηρήθηκαν άλλοι όροι ή υποχρεώσεις σχετικά με τη χορήγηση της άδειας παρασκευής.

2. Η αρμόδια αρχή μπορεί να περιορίσει την απαγόρευση της διαθήσεως και την απόσυρση από την αγορά μόνο για τις παρτίδες παρασκευής που αποτελούν αντικείμενο αμφισβητήσεως.

#### Άρθρο 85

1. Η αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια παρασκευής για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολό τους όταν δεν πληρούνται πλέον ένας από τους όρους που προβλέπεται στο άρθρο 45.

2. Η αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους, εκτός από τα μέτρα που προβλέπονται στο άρθρο 84, μπορεί είτε να αναστείλει την παρασκευή ή την εισαγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, είτε να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια παρασκευής για κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολό τους σε περίπτωση μη τηρήσεως των διατάξεων σχετικά με την παρασκευή ή την εισαγωγή φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών.

#### Άρθρο 86

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

#### Άρθρο 87

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα ενδεδειγμένα μέτρα προκειμένου να παροτρύνουν τους κτηνιάτρους και άλλους ενδιαφερόμενους επαγγελματίες να αναφέρουν στις αρμόδιες αρχές κάθε παρενέργεια των κτηνιατρικών φαρμάκων.

### ΤΙΤΛΟΣ IX

#### ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

#### Άρθρο 88

Οι τροποποιήσεις οι οποίες είναι αναγκαίες για την προσαρμογή του παραρτήματος I στην τεχνική πρόοδο θεσπίζονται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 89 παράγραφος 2.

#### Άρθρο 89

1. Η Επιτροπή επικουρείται από μόνιμη επιτροπή των κτηνιατρικών φαρμάκων για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών που αποβλέπουν στην εξάλειψη των τεχνικών εμποδίων κατά τις συναλλαγές στον τομέα, καλούμενη στο εξής «μόνιμη επιτροπή».

2. Στις περιπτώσεις που γίνεται μεία της παρούσας παραγράφου, εφαρμόζονται τα άρθρα 5 και 7 της απόφασης 1999/468/ΕΚ με την επιφύλαξη των διατάξεων του άρθρου 8 της εν λόγω απόφασης.

Η περίοδος που προβλέπεται στο άρθρο 5 παράγραφος 6 της απόφασης 1999/468/ΕΚ ορίζεται σε τρεις μήνες.

3. Η μόνιμη επιτροπή θεσπίζει τον εσωτερικό κανονισμό της.

### ΤΙΤΛΟΣ X

#### ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

#### Άρθρο 90

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα ώστε οι οικείες αρμόδιες αρχές να αλληλοενημερώνονται κατάλληλα, ιδίως για να εξασφαλισθεί η τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας παρασκευής ή της άδειας κυκλοφορίας.

Υστερα από αιτιολογημένη αίτηση, τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους τις εκθέσεις που προβλέπονται στο άρθρο 80 παράγραφος 3. Αν, με βάση τις εκθέσεις αυτές, το κράτος μέλος στο οποίο διαβιβάζεται η έκθεση κρίνει ότι δεν μπορεί να δεχθεί τα συμπεράσματα των αρμόδιων αρχών του κράτους μέλους στο οποίο συνετάγη η έκθεση, ενημερώνει σχετικά τις ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές εκθέτοντας τους σχετικούς λόγους και μπορεί να ζητήσει συμπληρωματικές πληροφορίες. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη προσπαθούν να καταλήξουν σε συμφωνία. Αν είναι αναγκαίο, σε περίπτωση σοβαρής διάστασης απόψεων, ένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ενημερώνει την Επιτροπή.

#### Άρθρο 91

1. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο οργανισμός να πληροφορείται αμέσως κάθε απόφαση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, όπως, επίσης, και κάθε απόφαση, μαζί με το αιτιολογικό της αρνήσεως ή ανακλήσεως άδειας κυκλοφορίας, ακυρώσεως αποφάσεως, αρνήσεως ή ανακλήσεως άδειας κυκλοφορίας, απαγορεύσεως διαθήσεως ή αποσύρσεως ενός προϊόντος από την αγορά.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά υποχρεούται να κοινοποιεί αμέσως στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, κάθε ενέργειά του που αποσκοπεί στην αναστολή της κυκλοφορίας ή την απόσυρση του κτηνιατρικού φαρμάκου από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, εφόσον η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή την προστασία της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για τη σχετική ενημέρωση του οργανισμού.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι κατάλληλες πληροφορίες σχετικά με τις ενέργειες που αναλαμβάνονται σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2 και ενδέχεται να επηρεάσουν την προστασία της υγείας σε τρίτες χώρες, να φέρονται αμέσως εις γνώσιν των

αρμόδιων διεθνών οργανισμών, με παράλληλη κοινοποίησή τους στον οργανισμό.

#### Άρθρο 92

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμοιβαίως όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ποιότητας και του αβλαβούς των ομοιοπαθιακών κτηνιατρικών φαρμάκων που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην Κοινότητα, ιδίως δε εκείνες που αναφέρονται στα άρθρα 90 και 91.

#### Άρθρο 93

1. Εφόσον το ζητήσει ένας παρασκευαστής κτηνιατρικών φαρμάκων ή ένας εξαγωγέας ή οι αρχές μιας τρίτης χώρας εισαγωγής, τα κράτη μέλη πιστοποιούν ότι ο παρασκευαστής αυτός διαθέτει άδεια παρασκευής. Κατά την έκδοση των πιστοποιητικών αυτών, τα κράτη μέλη τηρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) λαμβάνουν υπόψη τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας·
- β) χορηγούν, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για εξαγωγή και τα οποία έχουν ήδη εγκριθεί στο έδαφος τους, την περιληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 25 ή, ελλείψει αυτής, ένα ισοδύναμο έγγραφο.

2. Όταν ο παρασκευαστής δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας, υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές, για να μπορέσουν να εκδώσουν το πιστοποιητικό που αναφέρεται στην παράγραφο 1, μια δήλωση με την οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν διαθέτει την άδεια αυτή.

#### Άρθρο 94

Κάθε απόφαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών που αναφέρεται στην παρούσα οδηγία δεν δύναται να ληφθεί παρά μόνο για τους λόγους που απαριθμούνται στην παρούσα οδηγία και πρέπει να αιτιολογείται επακριβώς.

Κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο, με την αναφορά των ενδίκων μέσων που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας μέσα στην οποία μπορούν να ασκηθούν.

Κάθε κράτος μέλος δημοσιεύει στην Επίσημη Εφημερίδα του τις άδειες κυκλοφορίας και τις αποφάσεις ανάκλησής τους.

#### Άρθρο 95

Τα κράτη μέλη δεν επιτρέπουν την παρασκευή τροφίμων προοριζόμενων για ανθρώπους από ζώα που έχουν υποστεί φαρμακευτικές δοκιμές, εκτός αν έχουν οριστεί από την Κοινότητα ανώτατα όρια καταλοίπων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 και έχει θεσπιστεί κατάλληλο χρονικό διάστημα αναμονής προκειμένου να εξασφαλιστεί η τήρηση αυτών των ανώτατων ορίων καταλοίπων στα τρόφιμα.

#### ΤΙΤΛΟΣ XI

#### ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

#### Άρθρο 96

Οι οδηγίες 81/851/ΕΟΚ, 81/852/ΕΟΚ, 90/677/ΕΟΚ και 92/74/ΕΟΚ, όπως τροποποιήθηκαν από τις οδηγίες που εμφανίζονται στο παράρτημα II, καταργούνται, υπό την επιφύλαξη των υποχρεώσεων των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς τους στο εθνικό δίκαιο που εμφανίζονται στο παράρτημα II, μέρος Β.

Οι παραπομπές στις καταργηθείσες οδηγίες θεωρούνται ότι γίνονται στην παρούσα οδηγία και πρέπει να διαβάζονται σύμφωνα με τους πίνακες αντιστοιχίας που εμφανίζονται στο παράρτημα III.

#### Άρθρο 97

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

#### Άρθρο 98

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Έγινε στις Βρυξέλλες, 6 Νοεμβρίου 2001.

Για το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο

Η πρόεδρος

N. FONTAINE

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

D. REYNERS

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΑ, ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 και το άρθρο 13 παράγραφος 1 υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και αφού ληφθούν υπόψη οι οδηγίες που αναφέρονται ως «Οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας» και δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, τόμος V: Κτηνιατρικά φάρμακα.

Κατά τη σύνταξη του φακέλου της αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, οι αιτούντες λαμβάνουν υπόψη τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων και που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα.

Στην αίτηση περιλαμβάνεται κάθε πληροφορία που έχει σχέση με την αξιολόγηση του εξεταζόμενου φαρμάκου, είτε αυτή είναι ευνοϊκή, είτε είναι δυσμενής για το προϊόν. Ιδιαίτερα, παρέχεται κάθε λεπτομέρεια σχετική με οποιοδήποτε έλεγχο ή δοκιμασία του κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν έχει ολοκληρωθεί ή που εγκαταλείφθηκε. Επιπλέον, μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με την εκτίμηση της σχέσεως ωφέλειας προς κίνδυνο και που δεν περιλαμβάνεται στην αρχική αίτηση, κοινοποιείται αμέσως στην αρμόδια αρχή.

Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ώστε οποιοδήποτε πείραμα σε ζώα να διεξάγεται σύμφωνα με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 24ης Νοεμβρίου 1986 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς<sup>(1)</sup>.

Οι διατάξεις του τμήματος I του παρόντος παραρτήματος εφαρμόζονται σε κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Οι διατάξεις του τμήματος II του παρόντος παραρτήματος εφαρμόζονται σε ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

## ΤΙΤΛΟΣ Ι

**Απαιτήσεις για κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα**

## ΜΕΡΟΣ 1

**Περίληψη του φακέλου**

## Α. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ

Η ταυτότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία της ή των δραστικών ουσιών του μαζί με την δοσολογία και φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και οδό χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίας για πώληση του φαρμάκου.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια κατασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών της ή των δραστικών ουσιών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλεται και έγγραφο που αποδεικνύει ότι ο κατασκευαστής έχει την άδεια να παράγει τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα, όπως ορίζεται στο άρθρο 44, μαζί με κατάλογο των χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14, όπως εγκρίθηκαν από τα κράτη μέλη, και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

## Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μία περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 358 της 18.12.1986, σ. 1.

Επιπλέον, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του κτηνιατρικού φαρμάκου μαζί με φύλλο οδηγιών χρήσεως όπου απαιτείται.

#### Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 2 και 3, πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνώμωνων για την τεκμηρίωση από πλευράς αναλύσεως, την φαρμακοτοξικολογική τεκμηρίωση, την τεκμηρίωση σχετικά με τα κατάλοιπα και την κλινική τεκμηρίωση.

Η έκθεση συνίσταται σε κριτική αξιολόγηση των διαφόρων ελέγχων ή/και δοκιμασιών που έγιναν σύμφωνα με την παρούσα οδηγία και προβάλλει όλα τα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση. Ο εμπειρογνώμονας πρέπει να εκφέρει γνώμη ως προς το εάν υπάρχουν επαρκείς εγγυήσεις στο θέμα της ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εξεταζόμενου προϊόντος. Η απλή πραγματολογική περιληψη δεν είναι επαρκής.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται με τη μορφή, εφόσον είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων σε προσάρτημα που επισυνάπτεται στην έκθεση του εμπειρογνώμονα. Η έκθεση και οι περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση συντάσσεται από πρόσωπο με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνοδεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τις σπουδές, την εκπαίδευση και την επαγγελματική εμπειρία του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

### ΜΕΡΟΣ 2

#### **Αναλυτικοί (φυσικοχημικοί, βιολογικοί ή μικροβιολογικοί) ελέγχοι των κτηνιατρικών φαρμάκων εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων**

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι ελέγχου που προτείνονται πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και να είναι αποδεδειγμένης εγκυρότητας. Πρέπει επίσης να καταδίδονται τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης των μεθόδων αυτών.

Οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται όσο λεπτομερώς απαιτείται ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών· κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν, και από κάποιο σχήμα. Η σύνθεση των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται κατά τους ελέγχους πρέπει να συνοδεύεται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι μέθοδοι ελέγχου περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με επακριβή παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία.

#### A. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

##### 1. Ποιοτική σύνθεση

Ως «ποιοτική σύνθεση» όλων των συστατικών του φαρμάκου νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

- της ή των δραστικών ουσιών,
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των χρωστικών, συντηρητικών, τεχνολογικών βοηθημάτων, σταθεροποιητών, πυκνωτικών μέσων, γαλακτωματοποιητών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, κ.λπ.,
- των στοιχείων του εξωτερικού περιβλήματος των φαρμάκων όπως κάψουλες, κάψουλες ζελατίνης, κ.λπ., που προορίζονται για κατάποση ή με οποιοδήποτε άλλο τρόπο για χορήγηση στα ζώα.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο κλεισίματός του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το φάρμακο και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

##### 2. Ως «συνήθεις όροι» χαρακτηρισμού των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων νοούνται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ):

- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν δεν περιλαμβάνονται σ' αυτήν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος που υπάρχει ως επικεφαλίδα στη σχετική μονογραφία με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία,

- για τις άλλες ουσίες, η κοινή διεθνής ονομασία που υποδεικνύεται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν κοινή διεθνή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση του πως και από τι παρασκευάστηκαν συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό E που τους έχει δοθεί με την οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 1977 περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό τους <sup>(1)</sup>.

### 3. Ποσοτική σύσταση

- 3.1. Για την παροχή «ποσοτικών στοιχείων» για τις δραστικές ουσίες των φαρμάκων πρέπει, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστική ουσία, η μάζα ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας είτε ανά μονάδα δόσεως είτε ανά μονάδα βάρους ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθορισθούν χημικώς. Όταν από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή και χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται έτσι ώστε να μην μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως προς τη δραστηριότητα της ουσίας.

Όποτε είναι δυνατόν, δηλώνεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για ενέσιμα παρασκευάσματα, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του χρησιμοποιήσιμου όγκου του προϊόντος, μετά από ανασύσταση, κατά περίπτωση,
- για τα φάρμακα που χορηγούνται σε σταγόνες, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας που περιέχεται σε αριθμό σταγόνων που αντιστοιχούν σε 1 ml ή 1 g του παρασκευάσματος,
- για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα κοκκώδη παρασκευάσματα και άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε μετρούμενες ποσότητες, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά μετρούμενη ποσότητα.

- 3.2. Οι δραστικές ουσίες που είναι με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων προσδιορίζονται ποσοτικώς με την ολική τους μάζα και, αν χρειάζεται ή είναι σκόπιμο, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.

- 3.3. Για τα φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία που αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά σε κάποιο από τα κράτη μέλη, η δήλωση της ποσότητας μίας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή ένυδρη ουσία εκφράζεται συστηματικά με τη μάζα του δραστικού τμήματος ή τμημάτων του μορίου. Κατόπιν η ποσοτική σύνθεση όλων των εγκρινόμενων φαρμάκων στα κράτη μέλη εκφράζεται με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

### 4. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Η επιλογή της συνθέσεως, των συστατικών και του περιέκτη όπως και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να εξηγούνται και αιτιολογούνται με επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική ανάπτυξη. Τυχόν δοσολογικές υπερβάσεις κατά την παραγωγή πρέπει να επισημαίνονται και να δικαιολογούνται.

### B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μία ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιούμενων εργασιών.

Για το λόγο αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- αναφορά των διάφορων σταδίων παρασκευής, έτσι ώστε να μπορεί να γίνει μία εκτίμηση του αν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής μπορεί να έχουν προκαλέσει κάποια δυσμενή αλλαγή στα συστατικά,
- στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρεις λεπτομέρειες ως προς τα μέτρα που λαμβάνονται για να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
- τη σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παραγωγής, με ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών, αν και οι ποσότητες των εκδόχων μπορούν να δηλώνονται κατά προσέγγιση στο βαθμό που αυτό επιβάλλεται από τη φαρμακευτική μορφή· πρέπει επίσης να αναφέρεται οποιαδήποτε ουσία που εξαφανίζεται κατά την πορεία της παρασκευής όπως επίσης να επισημαίνεται και να αιτιολογείται κάθε τυχόν υπέρβαση δοσολογίας,

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την πράξη προσχώρησης του 1985.

- αναφορά των σταδίων παραγωγής κατά τη διάρκεια των οποίων διενεργείται δειγματοληψία για τη διενέργεια ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής, εφόσον αυτό, από τα υπόλοιπα στοιχεία του φακέλου, φαίνεται να είναι αναγκαία για τον έλεγχο ποιότητας του τελικού προϊόντος,
- πειραματικές μελέτες ως προς την εγκυρότητα της παραγωγικής μεθόδου, εφόσον πρόκειται για μέθοδο παραγωγής που δεν είναι τυποποιημένη ή εφόσον αυτό κρίνεται ως βασικό λόγω του προϊόντος,
- στην περίπτωση στείων προϊόντων, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης ή/και αντισηπτικές διαδικασίες.

#### Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως «πρώτες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά του φαρμάκου και, εφόσον χρειάζεται, του περιέκτη του, όπως αναφέρεται στο τμήμα Α. σημείο 1 ανωτέρω.

Στην περίπτωση:

- δραστικής ουσίας που δεν περιλαμβάνεται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους,

ή

- δραστικής ουσίας που περιλαμβάνεται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους αλλά παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποίας και επομένως η μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου,

και το οποίο παρασκευάζεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παραγωγής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και η μέθοδος διαπίστωσης της εγκυρότητας της μεθόδου να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας. Στην περίπτωση αυτή, ο παραγωγός πρέπει εντούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία ώστε ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το φάρμακο. Ο παραγωγός πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μια τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και με το άρθρο 13 παράγραφος 1 περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τις δραστικές ουσίες, ως προς τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιούμενων συστατικών. Υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

##### 1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας έχουν εφαρμογή σε όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτή.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος μπορεί να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του.

Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή της φαρμακοποίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο η). Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή παραπομπή στην υπόψη φαρμακοποία.

Εντούτοις, όταν μία πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους έχει παραχθεί με μέθοδο που μπορεί να αφήνει προσμείξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποίας, τότε οι προσμείξεις αυτές πρέπει να επισημαίνονται και να δηλώνεται το μέγιστο ανεκτό όριό τους ενώ θα πρέπει να περιγράφεται και κατάλληλη μέθοδος αναλύσεως.

Οι χρωστικές ουσίες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι έλεγχοι ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα πρώτων υλών. Εάν χρησιμοποιούνται έλεγχοι διαφορετικοί από εκείνους που αναφέρονται στη φαρμακοποία, τότε πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι πρώτες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή που περιέχεται σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή στην εθνική φαρμακοποία ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες προδιαγραφές από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνουν γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την υπόψη φαρμακοποία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος παρέχει στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποία κάθε σχετική πληροφορία για την υποτιθέμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες εφαρμοσθείσες προδιαγραφές.



Σε περίπτωση που μία πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ούτε στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση, από σχετική μετάφραση.

### 1.2. Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποία

Συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε καμία φαρμακοποία περιγράφονται με τη μορφή μονογραφίας που ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τίτλους:

- α) η ονομασία της ουσίας, σύμφωνη με τις απαιτήσεις του τμήματος Α σημείου 2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα·
- β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο με εκείνο που χρησιμοποιείται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία, συνοδεύεται από τυχόν αναγκαίες επεξηγηματικές πληροφορίες, ιδιαίτερα όσον αφορά τη μοριακή δομή, εφόσον χρειάζεται, ενώ πρέπει να συνοδεύεται με κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθέσεως. Προκειμένου για ουσίες που μπορούν να περιγραφούν μόνο με τη μέθοδο παρασκευής τους, η περιγραφή πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζει μία ουσία η οποία να είναι σταθερή τόσο ως προς τη σύστασή της όσο και ως προς τις δράσεις της·
- γ) οι μέθοδοι καθορισμού της ταυτοποίησης μπορούν να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών όπως αυτές χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της ουσίας και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διενεργούνται εν είδει ρουτίνας·
- δ) οι έλεγχοι καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλεπόμενων προσμειξών, ιδίως εκείνων που μπορεί να έχουν κάποιο επιβλαβές αποτέλεσμα και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού των ουσιών που αποτελούν αντικείμενο της αιτήσεως, θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων·
- ε) ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως εκείνης στην οποία οι πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κύριων συστατικών και της περιπτώσεως εκείνης ουσιών που περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ομάδες με παρόμοια δραστικότητα, για τις οποίες μπορεί να γίνει αποδεκτή μία γενική μέθοδος δόσολογίας·
- στ) όταν χρησιμοποιούνται ύλες ζωικής προελεύσεως, πρέπει να περιγράφονται μέτρα προοριζόμενα να διασφαλίζουν την απουσία παθογόνων ενδεχομένων παραγόντων·
- ζ) παρέχονται οι τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά την αποθήκευση της πρώτης ύλης και, αν είναι αναγκαίο, η μέγιστη περίοδος αποθήκευσης πριν από τον επανέλεγχο.

### 1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα

Οι παρακάτω πληροφορίες για δραστικές ουσίες περιλαμβανόμενα ή μη στις φαρμακοποιίες παρέχονται ως μέρος της γενικής περιγραφής των δραστικών ουσιών αν η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από αυτές:

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος σωματιδίων, κατά περίπτωση μετά από κωνιοποίηση,
- κατάσταση από πλευράς ενυδατώσεως,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/νερού <sup>(1)</sup>.

Οι πρώτες τρεις περιπτώσεις δεν έχουν εφαρμογή σε ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά σε διάλυμα.

### 2. Όπου, για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, χρησιμοποιούνται υλικά όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαμβανομένου και του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως ή βιοτεχνολογικά κυτταρικά σκευάσματα, πρέπει να περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών.

Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τα στάδια παραγωγής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδρανισμού με στοιχεία για την εγκυρότητά τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής που προορίζονται να εξασφαλίσουν την ποιότητα, ασφάλεια και ομογένεια μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

#### 2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένου αναλλοίωτα κατά την παραγωγή όσο και μετέπειτα.

<sup>(1)</sup> Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν επίσης και τις τιμές pK/pH αν κρίνουν ότι η πληροφορία αυτή είναι ουσιώδης.

- 2.2. Σπόροι, τράπεζες κυττάρων, αίμα ή ορός, καθώς και άλλα υλικά βιολογικής προελεύσεως, και όπου είναι δυνατόν, τα αρχικά υλικά από τα οποία προέρχονται εξετάζονται για τυχόν επείσاکτους παράγοντες.

Αν η παρουσία ενδεχομένως παθογόνων επείσاکτων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το υλικό χρησιμοποιείται μόνο αν με την περαιτέρω κατεργασία εξασφαλίζεται η απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό είναι επιβεβαιωμένο με έγκυρο τρόπο.

#### Δ. ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΖΩΙΚΩΝ ΣΠΟΓΓΩΔΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΩΝ

Ο αιτών οφείλει να αποδεικνύει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο παρασκευάζεται σύμφωνα με τις δημοσιευμένες από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στον τόμο 7 της έκδοσής της «Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα» κατευθύνσεις για ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης μέσω των κτηνιατρικών φαρμάκων, των παραγόντων που προκαλούν τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των ζώων και ενημερωμένες μορφές τους.

#### Ε. ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία η) και κ) και με το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους που μπορεί να διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας, με σκοπό να διασφαλισθεί η ομοιομορφία των τεχνικών χαρακτηριστικών και της παραγωγικής διαδικασίας.

Οι έλεγχοι αυτοί είναι βασικοί για να ελέγχεται η συμφωνία του φαρμάκου με τη δεδομένη σύνθεση όταν, κατ' εξαίρεση, ο αιτών προτείνει αναλυτική μέθοδο για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος η οποία δεν περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό για όλες τις δραστικές ουσίες (ή για όλα τα έκδοχα που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με εκείνες των δραστικών ουσιών).

Το ίδιο ισχύει και όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται άμεσα από τις δοκιμές που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, ιδιαίτερα αν η ουσία καθορίζεται από τη μέθοδο παρασκευής της.

#### ΣΤ. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

1. Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα του τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακευτικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν υποβληθεί στην ίδια σειρά παρασκευαστικών ή/και αποστειρωτικών διεργασιών ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλες οι μονάδες που έχουν παρασκευασθεί σε μία δεδομένη χρονική περίοδο.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας παρατίθενται όλοι οι έλεγχοι που διενεργούνται σε συνήθη βάση σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τους ελέγχους που δεν αποτελούν ελέγχους ρουτίνας δηλώνεται η συχνότητα διενέργειάς τους. Δηλώνονται επίσης τα χρονικά όρια απελευθέρωσης της παρτίδας.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και με το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους στο τελικό προϊόν κατά την απελευθέρωσή του. Τα στοιχεία αυτά υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Για όλα τα προϊόντα που ορίζονται σε αυτές, έχουν εφαρμογή οι διατάξεις των γενικών μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους.

Αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχων και όρια διάφορα από εκείνα που αναφέρονται στις γενικές μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι, αν το τελικό προϊόν εξετάζοταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της υπόψη φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική μορφή.

##### 1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Μεταξύ των ελέγχων για το τελικό προϊόν περιλαμβάνονται πάντοτε και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί, όποτε εφαρμόζονται, πρέπει να συνδέουν τον έλεγχο των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τους μικροβιολογικούς μηχανικούς ή φυσικούς ελέγχους, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, το δείκτη διαθλάσεως, κ.λπ. Σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση και για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, πρέπει να καθορίζονται από τον αιτούντα πρότυπα και όρια ανοχής.

Οι πειραματικές συνθήκες, κατά περίπτωση, οι χρησιμοποιούμενες συσκευές και τα πρότυπα περιγράφονται λεπτομερώς εφόσον δεν αναφέρονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών· το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις όπου δεν έχουν εφαρμογή οι μέθοδοι που καθορίζονται από τις φαρμακοποιίες αυτές.

Περαιτέρω, οι στερεές φαρμακευτικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες *in vitro* ως προς την απελευθέρωση και το ρυθμό διαλυτοποίησής τους ή των δραστικών ουσιών· οι μελέτες αυτές γίνονται επίσης και σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση γίνεται με διαφορετικό τρόπο εφόσον κριθεί αναγκαίο από τις αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

#### 1.2. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών ουσιών

Η ταυτοποίηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών διενεργούνται, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής, είτε σε ένα αριθμό μονάδων δόσεως που αναλύονται ξεχωριστά.

Εκτός κι αν υφίσταται επαρκής αιτιολόγηση, η μέγιστη ανεκτή απόκλιση ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία είναι  $\pm 5\%$  κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Ο παραγωγός, με βάση τους ελέγχους σταθερότητας, πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία μέχρι το τέλος της περιόδου του χρόνου ζωής που προτείνεται.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα πολύπλοκων μειγμάτων, στις οποίες ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών ουσιών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους και της ύπαρξής τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε λεπτές έρευνες που δύσκολα εφαρμόζονται σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός μιας ή περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραληφθεί, με τη ρητή προϋπόθεση ότι διενεργούνται τέτοιοι προσδιορισμοί σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Η παρέκκλιση αυτή δεν μπορεί να επεκταθεί στο χαρακτηρισμό των συγκεκριμένων ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται στην περίπτωση αυτή με μία μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως που δίνει τη δυνατότητα στην αρμόδια αρχή να ελέγχει τη συμφωνία του φαρμάκου προς τις προδιαγραφές, αφού αυτό έχει διατεθεί στην αγορά.

Όταν οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή επαρκών πληροφοριών για την ποιότητα του προϊόντος, τότε είναι αναγκαία η διενέργεια μιας *in vivo* ή *in vitro* βιολογικής δοκιμασίας. Όταν είναι δυνατόν, η δοκιμασία αυτή περιλαμβάνει υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν μπορούν να εκτελεστούν στο τελικό προϊόν, αυτές μπορούν να γίνουν σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της παραγωγικής διαδικασίας.

Όταν, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρέχονται στο τμήμα Β, διαφαίνεται ότι κατά την παρασκευή του φαρμάκου εφαρμόζεται δοσολογική υπέρβαση σε μία δραστική ουσία, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, αν είναι δυνατόν, μία χημική και, αν απαιτείται, μία τοξικοφαρμακολογική μελέτη των αλλαγών που υπέστη η ουσία αυτή και, ενδεχομένως, ταυτοποίηση ή/και ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποσυνθέσεως.

#### 1.3. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών των εκδόχων

Εφόσον αυτό είναι αναγκαίο, το ή τα συστατικά του εκδόχου υποβάλλονται, τουλάχιστον, σε ποιοτικό έλεγχο.

Η διαδικασία του ελέγχου που προτείνεται για τη ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επιβεβαίωσης ότι αυτές περιλαμβάνονται στο παράρτημα της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Όσον αφορά τα συντηρητικά είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο και κατώτατο όριο τους ενώ για τα υπόλοιπα συστατικά των συστατικών των εκδόχων που μπορούν να επιδράσουν δυσμενώς στις λειτουργίες του οργανισμού είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο όριο τους· επίσης είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο και κατώτατο όριο για κάθε έκδοχο που μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα μιας δραστικής ουσίας, εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα διασφαλίζεται από άλλους ενδεδειγμένους ελέγχους.

#### 1.4. Έλεγχος ασφαλείας

Εκτός από τους τοξικοφαρμακολογικούς ελέγχους που υποβάλλονται με την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στο φάκελο αναλύσεων περιλαμβάνονται και έλεγχοι ασφαλείας, όπως έλεγχος στεριότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρογεννητικότητας και τοπικής ανοχής σε ζώα, εφόσον οι έλεγχοι αυτοί πρέπει να εκτελούνται ως έλεγχοι ρουτίνας για τον έλεγχο της ποιότητας του προϊόντος.

### Z. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία στ) και θ), υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Πρέπει να δίνεται περιγραφή των μελετών με τις οποίες προσδιορίστηκαν ο χρόνος ζωής, οι προτεινόμενες συνθήκες διατήρησής και οι προδιαγραφές στο τέλος του χρόνου ζωής που προτείνονται από τον αιτούντα.

Στην περίπτωση φαρμακικών μειγμάτων ζωοτροφών, πρέπει να δίνονται επίσης πληροφορίες για το χρόνο ζωής των ζωοτροφών που παρασκευάζονται με τα προμείγματα αυτά, σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες χρήσεως.

Όταν ένα τελικό προϊόν πρέπει να ανασυσταθεί πριν να χορηγηθεί, πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του ανασυστημένου προϊόντος, υποστηριζόμενα και από σχετικά δεδομένα σταθερότητας.

Στην περίπτωση φιαλιδίων πολλών δόσεων, πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που να δικαιολογούν το χρόνο ζωής του φαρμάκου που παραμένει στο φιαλίδιο μετά το άνοιγμα.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποσυνθέσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και μεθόδους ελέγχου.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής στις συνιστώμενες συνθήκες διατήρησης και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος του χρόνου ζωής του τελικού προϊόντος κάτω από τις συνιστώμενες αυτές συνθήκες διατήρησης.

Πρέπει να υποδεικνύεται το μέγιστο ανεκτό επίπεδο προϊόντων αποσυνθέσεως στο τέλος του χρόνου ζωής.

Οποτεδήποτε θεωρείται ως υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ προϊόντος και περιέκτη, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και περιέκτη, ιδιαίτερα δε αν πρόκειται για ενέσιμα προϊόντα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.

### ΜΕΡΟΣ 3

#### Δοκιμασίες για την ασφάλεια και τα κατάλοιπα

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο κ) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι δοκιμές να διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θέσπίζονται από την οδηγία 87/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 18ης Δεκεμβρίου 1986, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των αρχών ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τον έλεγχο της εφαρμογής τους κατά τις δοκιμές χημικών ουσιών <sup>(1)</sup> και την οδηγία 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 9ης Ιουνίου 1988, για την επιθεώρηση και τον έλεγχο της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) <sup>(2)</sup>.

#### A. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

##### Κεφάλαιο I

##### Εκτέλεση των δοκιμασιών

#### 1. Εισαγωγή

Η τεκμηρίωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να εμφανίζει:

1. την πιθανή τοξικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνο ή ανεπιθύμητο αποτέλεσμα που μπορεί να επέλθει υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα· τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να εκτιμώνται σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της προκύπτουσας παθολογικής καταστάσεως·
2. τα πιθανά επιβλαβή αποτελέσματα στον άνθρωπο από κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή και τις δυσκολίες που μπορεί να δημιουργήσουν τα κατάλοιπα αυτά στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων·
3. τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στα ζώα·
4. τους πιθανούς κινδύνους για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του φαρμάκου.

Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και γενικεύσιμα. Εφόσον ενδείκνυται, κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες. Επιπλέον, στους κλινικούς πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες του φαρμάκου και τους κινδύνους που είναι συνυφασμένοι με τη χρήση του.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται ο έλεγχος των μεταβολιτών της μητρικής ενώσεως εφόσον αυτοί παρουσιάζουν σημασία ως κατάλοιπα.

Όταν κάποιο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα, αυτό πρέπει να θεωρείται ως δραστική ουσία.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 29· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 1999/11/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 77 της 23.3.1999, σ. 8).

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 145 της 11.6.1988, σ. 35· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/12/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 77 της 23.3.1999, σ. 22).

## 2. Φαρμακολογία

Οι φαρμακολογικές μελέτες είναι πρωταρχικής σημασίας γιατί επιτρέπουν την ενημέρωση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου. Γι' αυτό το λόγο οι μελέτες που πραγματοποιούνται στα πειραματικά ζωικά είδη και στα ζωικά είδη προορισμού πρέπει να περιλαμβάνονται στο τέταρτο μέρος.

Επίσης οι φαρμακολογικές μελέτες μπορούν εξίσου να συμμετάσχουν στη διαλεύκανση τοξικολογικών φαινομένων. Εξάλλου, οι φαρμακολογικές επιδράσεις που εμφανίζονται εν απουσία τοξικής αντίδρασης, ή σε μια δόση μικρότερη από την τοξική δόση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον υπολογισμό της ασφάλειας ενός φαρμάκου.

Συνεπώς, της τεκμηρίωσης ασφαλείας, θα προηγούνται πάντοτε στοιχεία λεπτομερή για φαρμακολογικές έρευνες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και κάθε σχετική πληροφορία προερχόμενη από κλινικές μελέτες στο ζώο προορισμού.

## 3. Τοξικολογία

### 3.1. Τοξικότητα σε εφάπαξ χορήγηση

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθούν:

- τα πιθανά αποτελέσματα από οξεία υπέρβαση δοσολογίας στο ζώο προορισμού,
- τα πιθανά αποτελέσματα από τυχαία χορήγηση στον άνθρωπο,
- οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως.

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση θα πρέπει να καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησης.

Οι μελέτες αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται κανονικά σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών. Το ένα είδος θηλαστικού μπορεί να αντικαθίσταται, αν χρειάζεται, από ένα ζώο για το οποίο και προορίζεται το φάρμακο. Κανονικά, πρέπει να μελετώνται δύο τουλάχιστον διαφορετικές οδοί χορηγήσεως. Η μία από αυτές μπορεί να είναι η ίδια ή παρόμοια με εκείνη που προτείνεται για το ζώο προορισμού. Εάν ο χρήστης του φαρμάκου υπάρχει ενδεχόμενο να εκτεθεί σε σημαντικό βαθμό σε αυτό, π.χ. με εισπνοή ή δερματική επαφή, θα πρέπει να μελετώνται και αυτές οι οδοί.

Για να μειωθεί ο αριθμός και η δοκιμασία που υφίστανται τα χρησιμοποιούμενα ζώα, αναπτύσσονται συνεχώς νέα πρωτόκολλα για τον έλεγχο της τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση. Οι μελέτες που πραγματοποιούνται με βάση τις νέες αυτές διαδικασίες εφόσον αυτές θεωρούνται έγκυρες είναι αποδεκτές, όπως επίσης και οι μελέτες που πραγματοποιούνται με διεθνώς καθιερωμένες αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

### 3.2. Τοξικότητα σε επανειλημμένη χορήγηση

Οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση προορίζονται να καταδείξουν τυχόν φυσιολογικές ή/και παθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από επανειλημμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή συνδυασμού δραστικών ουσιών υπό εξέταση και να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Στην περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση σε μη προσοδοφόρα ζώα, κανονικά είναι αρκετή μία μελέτη τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση σε ανά είδος πειραματόζωου. Η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσία. Η συχνότητα και η οδός χορηγήσεως όπως και η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσεως. Ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των δοκιμασιών και των επιλεγόμενων δοσολογιών.

Στην περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα παραγωγικά, η μελέτη θα πρέπει να διεξάγεται σε δύο τουλάχιστον είδη, ένα από τα οποία θα πρέπει να μην είναι τρωκτικό. Ο ερευνητής δικαιολογεί την επιλογή των ειδών σε συνάρτηση με τις διαθέσιμες γνώσεις για το μεταβολισμό του προϊόντος στα ζώα και στον άνθρωπο. Η εξεταζόμενη ουσία χορηγείται από το στόμα. Η διάρκεια της δοκιμής είναι τουλάχιστον 90 ημέρες. Ο ερευνητής δηλώνει σαφώς και αιτιολογεί τη μέθοδο και τη συχνότητα χορηγήσεως όπως επίσης και τη διάρκεια των δοκιμασιών.

Η μέγιστη δόση πρέπει κανονικά να επιλέγεται με τρόπο ώστε να επιφέρει την εμφάνιση νοσηρών αποτελεσμάτων. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να προκαλεί οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην παρατήρηση της συμπεριφοράς, της αναπτύξεως, των αιματολογικών χαρακτηριστικών και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα απεκκριτικά όργανα, όπως επίσης και σε εκθέσεις νεκροψίας που συνοδεύονται από ιστολογικά δεδομένα. Η επιλογή και το εύρος κάθε ομάδας δοκιμών εξαρτάται από το είδος του χρησιμοποιούμενου ζώου και από το επίπεδο της τρέχουσας επιστημονικής γνώσεως.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν διερευνηθεί με βάση τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, οι δοκιμασίες επανειλημμένης χορηγήσεως μπορούν, εκτός αν οι δοκιμασίες τοξικότητας έχουν καταδείξει ενίσχυση τοξικότητας ή νέα τοξικά φαινόμενα, να τροποποιηθούν κατάλληλα από τον ερευνητή ο οποίος και αιτιολογεί τις τροποποιήσεις αυτές.

### 3.3. Ανοχή στο ζώο προορισμού

Πρέπει να παρέχονται λεπτομερή στοιχεία για κάθε ένδειξη δυσανεξίας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μελετών στο ζώο προορισμού σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του μέρους 4 κεφάλαιο I τμήμα Β. Οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα είδη και οι ράτσες των ζώων θα πρέπει να ταυτοποιούνται. Πρέπει επίσης να περιγράφεται λεπτομερώς και κάθε μη αναμενόμενη φυσιολογική μεταβολή.

### 3.4. Τοξικότητα στο επίπεδο της αναπαραγωγής συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης

#### 3.4.1. Μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να ταυτοποιήσει πιθανές μεταβολές στην αναπαραγωγική λειτουργία αρρένων ή θηλέων ή επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους οι οποίες προκαλούνται από τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου ή ουσίας.

Στην περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για προσοδοφόρα ζώα, η μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα τουλάχιστον είδος και σε δύο γενεές, συνήθως ενός τρωκτικού. Η ουσία ή το προϊόν, που είναι υπό μελέτη, χορηγείται σε άρρυνα και θήλεα σε κατάλληλο χρόνο πριν από τη συνεύρεση. Η χορήγηση συνεχίζεται μέχρι τον απογαλακτισμό της γενεάς F2. Χρησιμοποιούνται τρία τουλάχιστον επίπεδα δόσεως. Η μέγιστη δόση επιλέγεται έτσι ώστε να επιφέρει εμφανή επιβλαβή αποτελέσματα. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή βασίζεται στη γονιμότητα, στην κύηση και στη μητρική συμπεριφορά στα ζώα της γενεάς F1 παρατηρείται ο απογαλακτισμός, η αύξηση και η ανάπτυξη από τη σύλληψη μέχρι την ωριμότητα στα ζώα της γενεάς F2 παρατηρείται η ανάπτυξη μέχρι τον απογαλακτισμό.

#### 3.4.2. Μελέτη των εμβρυοτοξικών αποτελεσμάτων συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης

Σε περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα από τα οποία λαμβάνεται τροφή για τον άνθρωπο, θα πρέπει να εκτελούνται μελέτες των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας. Οι μελέτες αυτές εκτελούνται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών, συνήθως ένα τρωκτικό και ένα κουνέλι. Οι λεπτομέρειες της δοκιμασίας (αριθμός ζώων, δόσεις, χρόνος χορήγησης και κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων) εξαρτώνται από την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η χορήγηση και από το επίπεδο στατιστικής αξιοπιστίας την οποία επιτυγχάνουν τα αποτελέσματα. Η μελέτη του τρωκτικού πρέπει να συνδυάζεται με τη μελέτη των δράσεων επί της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που δεν προορίζονται για χρήση σε προσοδοφόρα ζώα, απαιτείται μια μελέτη των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας, σε τουλάχιστον ένα είδος, το οποίο μπορεί να είναι το ζώο προορισμού, αν το προϊόν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ζώα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για εκτροφή.

### 3.5. Μεταλλαξιγένεση

Οι δοκιμές μεταλλαξιγένεσης αποσκοπούν στην εκτίμηση της δυνατότητας των ουσιών να προκαλέσουν μεταβιβάσιμες μεταβολές στο γενετικό υλικό των κυττάρων.

Κάθε νέα ουσία που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να αξιολογείται ως προς τις μεταλλαξιγόνες ιδιότητες.

Ο αριθμός και ο τύπος των δοκιμών όπως και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά την υποβολή της αιτήσεως.

### 3.6. Καρκινογένεση

Μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα απαιτούνται συνήθως για ουσίες στις οποίες εκτίθενται άνθρωποι και οι οποίες:

- έχουν στενή χημική συγγένεια με γνωστά καρκινογόνα,
- κατά τη διάρκεια δοκιμών μεταλλαξιογένεσης έδωσαν αποτελέσματα που αφήνουν υπόνοιες για ενδεχόμενα καρκινογόνα αποτελέσματα,
- εμφάνισαν ύποπτες εκδηλώσεις κατά τις δοκιμές τοξικότητας.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών καρκινογένεσης και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αιτήσεως.

### 3.7. Εξαίρεσεις

Όταν ένα φάρμακο προορίζεται για τοπική χρήση, στο είδος προορισμού ερευνάται και η απορρόφηση από τον οργανισμό. Αν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση είναι αμελητέα, οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση, οι δοκιμές τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να παραλειφθούν, εκτός και αν:

- με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως, πρέπει να αναμένεται κατάποση του φαρμάκου από το ζώο,  
ή
- το φάρμακο μπορεί να περάσει σε βρώσιμο προϊόν προερχόμενο από το υπό θεραπεία ζώο (ενδομαστικά προϊόντα).

## 4. Άλλες απαιτήσεις

### 4.1. Ανοσοτοξικότητα

Εφόσον τα αποτελέσματα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των μελετών επανειλημμένης χορήγησης σε ζώα περιλαμβάνουν συγκεκριμένες μεταβολές στα βάρη ή/και ιστολογικές μεταβολές λεμφοειδών οργάνων και αλλαγές στην κυτταρική κατάσταση λεμφοειδών ιστών, του μυελού των οστών ή των περιφερειακών λευκοκυττάρων, ο ερευνητής πρέπει να εξετάσει την ανάγκη για πρόσθετες μελέτες των αποτελεσμάτων του προϊόντος στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών αυτών και κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αιτήσεως.

### 4.2. Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων

#### 4.2.1. Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου

Οι μικροβιολογικοί κίνδυνοι που παρουσιάζουν κατάλοιπα αντιμικροβιακών ενώσεων για την εντερική χλωρίδα των ανθρώπων ερευνώνται σύμφωνα με το επίπεδο επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

#### 4.2.2. Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανικές επεξεργασίες τροφίμων

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν δοκιμές για να διαπιστωθεί αν τα κατάλοιπα προκαλούν δυσκολίες που επηρεάζουν τεχνολογικές διαδικασίες στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων.

### 4.3. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα στη θεραπεία ανθρώπων· εάν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, θα πρέπει να γίνεται μία έκθεση για όλα τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθύμητων ενεργειών) στους ανθρώπους και για την αιτία τους, στο βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικά για την αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου, υπό το φως ενδεχομένων πειραματικών αποτελεσμάτων βιβλιογραφικών κειμένων. Αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμάκων αυτά τα ίδια δεν χρησιμοποιούνται ή δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως φάρμακα για θεραπεία των ανθρώπων, πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι.

## 5. Οικοτοξικότητα

### 5.1. Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορεί να έχει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφυλάξεως που μπορεί να χρειάζονται για την ελάττωση των κινδύνων αυτών.

### 5.2. Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικό φάρμακο εκτός από αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο κ) και το άρθρο 13 παράγραφος 1.

5.3. Η εκτίμηση αυτή διενεργείται κανονικά σε δύο φάσεις.

Στην πρώτη φάση, ο ερευνητής εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του προϊόντος, των δραστικών του ουσιών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον, λαμβάνοντας υπόψη:

- το είδος προορισμού και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ., μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση),
- τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα,
- την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών του ουσιών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστάντα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεινόμενη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών,
- την καταστροφή των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

5.4. Σε μία δεύτερη φάση, λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές ή/και τοξικολογικές ιδιότητες της ενώσεως που έχουν συλλεγεί κατά τη διεξαγωγή άλλων ελέγχων και δοκιμασιών που απαιτούνται από την οδηγία, ο ερευνητής εξετάζει αν απαιτείται η περαιτέρω ειδική διερεύνηση των αποτελεσμάτων του προϊόντος σε συγκεκριμένα οικοσυστήματα.

5.5. Κατά περίπτωση, περαιτέρω έρευνες μπορεί να απαιτούνται για:

- την τύχη και τη συμπεριφορά στο έδαφος,
- την τύχη και τη συμπεριφορά στο νερό και στον αέρα,
- τα αποτελέσματα στους υδρόβιους οργανισμούς,
- τα αποτελέσματα σε άλλους ζωικούς οργανισμούς εκτός των ειδών για τα οποία προορίζονται.

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα Ω της οδηγίας 67/548/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 27ης Ιουνίου 1967, περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν στη ταξινόμηση, συσκευασία και επισήμανση των επικίνδυνων ουσιών<sup>(1)</sup>, πτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς ανεγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή/και το ή τα δραστικά του συστατικά ή/και τους απεκκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι των δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

## Κεφάλαιο II

### Παρουσίαση πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμών ασφάλειας περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- α) μία εισαγωγή με την οποία να τίθεται το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή·
- β) λεπτομερή περιγραφή της υπό μελέτη ουσίας που να περιλαμβάνει:
  - την κοινή διεθνή ονομασία,
  - τις διεθνείς μονάδες (ονοματολογία κατά IUPAC (International union of pure and applied chemistry),
  - την ονομασία κατά CAS (Chemical Abstract Service),
  - τη θεραπευτική και φαρμακολογική ταξινόμηση,
  - συνώνυμα και συντμήσεις,
  - το συντακτικό τύπο,
  - το μοριακό τύπο,
  - το μοριακό βάρος,
  - το βαθμό καθαρότητας
  - ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμείξεων,

<sup>(1)</sup> ΕΕ 196 της 16.8.1967, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2000/33/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 136 της 8.6.2000, σ. 90).



- περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων,
  - το σημείο τήξεως,
  - το σημείο ζέσεως,
  - την τάση ατμών,
  - τη διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας,
  - την πυκνότητα,
  - τα φάσματα διαθλάσεως, περιστροφής, κ.λπ.
- γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη φυλή ή το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, το αριθμό τους και τις συνθήκες διαβίωσης και διατροφής τους, αναφέροντας μεταξύ άλλων και αν είναι απηλλαγμένα από ειδικά παθογόνα (SPF).
- δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επισταμένως ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Εν είδει επεξηγήσεως, τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται και από απεικονίσεις.
- ε) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις.
- στ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανομένων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια της ουσίας, το περιθώριο ασφαλείας στο εξεταζόμενο ζώο και στο ζώο προορισμού και τις πιθανές παρενέργειες, το πεδίο εφαρμογής της, τα επίπεδα της δραστικής δόσεως και τυχόν ασυμβατότητες.
- ζ) λεπτομερή περιγραφή και επισταμένη εξέταση των αποτελεσμάτων της μελέτης για την ασφάλεια των καταλοίπων στα τρόφιμα και των επιπτώσεών της στην εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο. Η εξέταση αυτή πρέπει να συνοδεύεται από προτάσεις ώστε να διασφαλισθεί ότι κάθε κίνδυνος για τον άνθρωπο εξαλείφεται με την εφαρμογή διεθνώς ανεγνωρισμένων κριτηρίων αξιολογήσεως, π.χ.: δόση χωρίς επίδραση στο ζώο, προτάσεις για επιλογή συντελεστή ασφαλείας και ανεκτή ημερήσια δόση (ADI).
- η) επισταμένη εξέταση τυχόν κινδύνων για πρόσωπα που παρασκευάζουν το προϊόν ή το χορηγούν στα ζώα, συνοδευόμενη από προτάσεις για ενδεικνυόμενα μέτρα για την ελάττωση των κινδύνων αυτών.
- θ) επισταμένη εξέταση των κινδύνων που μπορεί να παρουσιάζει για το περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, συνοδευόμενη από κατάλληλες προτάσεις για την ελάττωση του κινδύνου αυτού.
- ι) κάθε αναγκαία πληροφορία για να καταστεί όσο το δυνατόν σαφέστερη στους κλινικούς η χρησιμότητα του προτεινόμενου προϊόντος. Η εξέταση θα συμπληρώνεται από προτάσεις για τις παρενέργειες και την πιθανή θεραπεία οξέων τοξικών καταστάσεων σε ζώα στα οποία χορηγείται το προϊόν.
- ια) μία συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών, που αναφέρονται παραπάνω, με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη του συνόλου των αποτελεσμάτων των σχετικών δοκιμών ασφαλείας και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## B. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ

### Κεφάλαιο I

#### Εκτέλεση των δοκιμασιών

##### 1. Εισαγωγή

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, ως «κατάλοιπα» νοούνται όλες οι δραστικές ουσίες ή οι μεταβολίτες τους που παραμένουν στο κρέας ή σε άλλα τρόφιμα που παράγονται από ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το υπόψη φάρμακο.

Σκοπός των μελετών για τα κατάλοιπα είναι να προσδιορισθεί αν, και αν συμβαίνει αυτό υπό ποιες συνθήκες και σε ποιο βαθμό, στα τρόφιμα που παράγονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή παραμένουν κατάλοιπα και να καθορισθεί η περίοδος αναμονής που πρέπει να τηρείται ώστε να αποφεύγεται κάθε κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία ή/και δυσκολίες στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων.

Για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα, πρέπει να ερευνάνται αν στα υπό θεραπεία ζώα παραμένουν κατάλοιπα στις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως και να ερευνώνται τα αποτελέσματα των καταλοίπων αυτών.

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε παραγωγικά ζώα, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα πρέπει να εμφανίζει:

- 1) σε ποιο βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του παραμένουν στους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στα τρόφιμα που λαμβάνονται από αυτό·
- 2) ότι για την εξάλειψη κάθε κινδύνου για την υγεία του καταναλωτή τροφίμων, προερχομένων από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή ή δυσκολιών στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, είναι δυνατόν να καθορισθούν ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στα πλαίσια των εφαρμοζομένων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων·
- 3) ότι υπάρχουν διαθέσιμες πρακτικές αναλυτικές μέθοδοι κατάλληλες για χρήση ρουτίνας με σκοπό τον έλεγχο της τήρησης του χρόνου αναμονής.

## 2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων

### 2.1. Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, βιομετασχηματισμός, απέκκριση)

Σκοπός των φαρμακοκινητικών μελετών για τα κατάλοιπα των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι να εκτιμηθεί η απορρόφηση, η κατανομή, ο βιομετασχηματισμός και η απέκκριση του φαρμάκου στο ζώο προορισμού.

Το τελικό προϊόν ή παρασκεύασμα ισοδύναμο από βιολογικής απόψεως, χορηγείται στο ζώο προορισμού στη μέγιστη συστώμενη δόση.

Πρέπει να περιγράφεται πλήρως ο βαθμός απορροφήσεως του φαρμάκου, σε συνάρτηση με τον τρόπο χορήγησής. Εάν καταδειχθεί ότι η απορρόφηση από τον οργανισμό ενός φαρμάκου που προορίζεται για τοπική χρήση είναι αμελητέα, τότε δεν απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για κατάλοιπα.

Περιγράφεται επίσης η κατανομή του φαρμάκου στο ζώο προορισμού ενώ πρέπει να εξετάζεται και η πιθανότητα δέσμευσης με πρωτεΐνη πλάσματος ή η μεταφορά του στο γάλα ή στα αυγά όπως επίσης και η πιθανότητα συσσώρευσης λιπόφιλων ενώσεων.

Πρέπει να περιγράφονται οι οδοί απεκρίσεως του φαρμάκου από το ζώο προορισμού ενώ πρέπει να ταυτοποιούνται και να χαρακτηρίζονται οι κύριοι μεταβολίτες.

### 2.2. Απομάκρυνση των καταλοίπων

Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία μετράει την ταχύτητα με την οποία τα κατάλοιπα απομακρύνονται από το ζώο μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου, είναι να καταστήσει δυνατό τον καθορισμό χρόνου αναμονής.

Η συγκέντρωση των καταλοίπων πρέπει να προσδιορίζεται σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά από την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου στο εξεταζόμενο ζώο με κατάλληλες φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, πρέπει δε να προσδιορίζεται ο τρόπος εργασίας όπως και η αξιοπιστία και ευαισθησία της μεθόδου.

## 3. Συνήθης αναλυτική μέθοδος για την ανίχνευση των καταλοίπων

Πρέπει να προτείνονται αναλυτικές μέθοδοι οι οποίες να μπορούν να εφαρμοσθούν κατά τη διάρκεια μιας εξετάσεως ρουτίνας και οι οποίες να έχουν ένα επίπεδο ευαισθησίας που να δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύονται με βεβαιότητα τυχόν παραβιάσεις των νόμιμων μέγιστων επιτρεπόμενων ορίων καταλοίπων.

Η προτεινόμενη αναλυτική μέθοδος πρέπει να περιγράφεται με λεπτομέρειες. Πρέπει να είναι έγκυρη και αρκετά απλή ώστε να μπορεί να χρησιμοποιείται υπό κανονικές συνθήκες ελέγχου ρουτίνας των καταλοίπων.

Πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- η εξειδίκευση,
- η ορθότητα, περιλαμβανομένης της ευαισθησίας,
- η ακρίβεια,
- το όριο ανιχνεύσεως,
- το όριο ποσοτικού προσδιορισμού,
- πρακτικότητα και ικανότητα εφαρμογής στις συνήθεις εργαστηριακές συνθήκες,
- ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες.

Η καταλληλότητα της προτεινόμενης αναλυτικής μεθόδου εκτιμάται βάσει του επιπέδου των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

## Κεφάλαιο II

## Παρουσίαση πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων

Όπως και σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμασιών για τα κατάλοιπα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- α) μία εισαγωγή που να θέτει το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή
- β) λεπτομερή ταυτοποίηση του φαρμάκου στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:
  - η σύνθεση,
  - η καθαρότητα,
  - η ταυτοποίηση παρτίδας,
  - σχέση με το τελικό προϊόν,
  - η ειδική δραστικότητα και η ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών,
  - η θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο.
- γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη ράτσα και το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβίωσης και διατροφής τους.
- δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επιστημονικά ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συγγραφέα. Τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται από απεικονίσεις.
- ε) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις.
- στ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανόμενων αποτελεσμάτων, συνοδευόμενη από προτάσεις σχετικά με τα μέγιστα όρια καταλοίπων για τις δραστικές ουσίες που περιέχονται στο προϊόν, προσδιορίζοντας το κατάλοιπο-ιχνηθέτη και τους αντίστοιχους ιστούς-στόχους, όπως επίσης και προτάσεις για τους χρόνους αναμονής που απαιτούνται ώστε να διασφαλισθεί ότι στα τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή δεν έχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να αποτελέσουν κίνδυνο για τους καταναλωτές.
- ζ) μία συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών που αναφέρονται παραπάνω με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών των καταλοίπων και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## ΜΕΡΟΣ 4

## Προκλινική και κλινική τεκμηρίωση

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν τις αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και του άρθρου 13 παράγραφος 1 υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος μέρους.

## Κεφάλαιο I

## Προκλινικές απαιτήσεις

Απαιτούνται προκλινικές μελέτες για να προσδιορισθεί η φαρμακολογική δραστικότητα και η ανοχή του φαρμάκου.

## Α. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

## Α.1. Φαρμακοδυναμική

Η μελέτη της φαρμακοδυναμικής ακολουθεί δύο διακριτές πορείες προσεγγίσεως.

Κατά πρώτον, περιγράφονται επαρκώς ο μηχανισμός δράσεως και οι φαρμακολογικές ενέργειες στις οποίες βασίζεται στην πράξη η συνιστώμενη αίτηση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (χρησιμοποιώντας, π.χ., καμπύλες δόσεως-αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου-αποτελέσματος, κ.λπ.) και, αν είναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστικότητα είναι πολύ γνωστή. Εάν μία δραστική ουσία παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η διαφορά πρέπει να είναι αποδεδειγμένη και στατιστικά σημαντική.

Κατά δεύτερο, ο ερευνητής παρέχει μία γενική φαρμακολογική εκτίμηση της δραστικής ουσίας, με ειδική αναφορά στην πιθανότητα παρενεργειών. Γενικώς, ερευνώνται οι κύριες λειτουργίες.

Ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει το αποτέλεσμα της οδού χορηγήσεως, της σύνθεσης, κ.λπ., στη φαρμακολογική δραστηριότητα της δραστικής ουσίας.

Οι έρευνες πρέπει να εντατικοποιούνται, όταν η συνιστώμενη δόση προσεγγίζει τη δόση η οποία ενδέχεται να προκαλέσει παρενέργειες.

Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός κι αν είναι τυποποιημένες διαδικασίες, πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει την εγκυρότητά τους. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με σαφή τρόπο και, για ορισμένες δοκιμές, πρέπει να δίδεται η στατιστική σημαντικότητά τους.

Εκτός αν υπάρχει επαρκής αιτιολόγηση, κάθε ποσοτική τροποποίηση αποκρίσεων που προκύπτουν από επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας πρέπει να διερευνάται και αυτή.

Είναι δυνατόν να προωθηθούν φαρμακευτικοί συνδυασμοί είτε για φαρμακολογικούς λόγους είτε λόγω κλινικών ενδείξεων. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική ή/και φαρμακοκινητική μελέτη πρέπει να καταδεικνύουν τις αλληλεπιδράσεις εκείνες που καθιστούν αυτό τουτο το συνδυασμό κάποιας αξίας για κλινική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, όπου ζητείται επιστημονική αιτιολόγηση για το φαρμακευτικό συνδυασμό μέσω κλινικού πειραματισμού, η έρευνα πρέπει να προσδιορίζει αν τα αποτελέσματα που προσδοκούνται από το συνδυασμό μπορούν να καταδειχθούν σε ζώα και να ελέγχει τουλάχιστον τη σπουδαιότητα των παρενεργειών. Εάν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει κάποια νέα δραστική ουσία, η τελευταία πρέπει προηγουμένως να μελετάται σε βάθος.

## A.2. Φαρμακοκινητική

Ορισμένες βασικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες σχετικές με κάποια νέα δραστική ουσία είναι εν γένει χρήσιμες σε κλινικό πλαίσιο.

Οι στόχοι της φαρμακοκινητικής μπορούν να χωρισθούν σε δύο βασικές ομάδες:

- i) περιγραφική φαρμακοκινητική με σκοπό την αξιολόγηση βασικών παραμέτρων όπως η απομάκρυνση από το σώμα, ο ή οι όγκοι κατανομής, ο μέσος χρόνος παραμονής, κ.λπ.,
- ii) χρήση των παραμέτρων αυτών για να διερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ δοσολογίας, συγκεντρώσεως στο πλάσμα και στους ιστούς και φαρμακολογικά, θεραπευτικά ή τοξικά αποτελέσματα.

Σε ζώα στόχους, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι κατά κανόνα αναγκαίες προκειμένου τα φάρμακα να χρησιμοποιούνται με τη μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Οι μελέτες αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την υποβοήθηση του κλινικού να προσδιορίσει το δοσολογικό καθεστώς (οδό και τόπο χορήγησης, δόση, ενδιάμεσα δόσεων, αριθμό χορηγήσεων, κ.λπ.) και να υιοθετήσει καθεστώς δοσολογίας ανάλογα με ορισμένες μεταβλητές του πληθυσμού (π.χ. ηλικία, ασθένεια). Οι μελέτες αυτές μπορεί να είναι αποτελεσματικότερες σε ορισμένα ζώα και παρέχουν εν γένει περισσότερες πληροφορίες από τις κλασικές μελέτες τιτλοδοτήσεως δόσεως.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, δεν απαιτούνται μελέτες φαρμακοκινητικής για το σταθερό συνδυασμό αν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι η χορήγηση των δραστικών ουσιών ως σταθερός συνδυασμός δεν αλλάζει τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες.

### A.2.1. Βιοδιαθεσιμότητα/Βιοϊσοδυναμία

Στις ακόλουθες περιπτώσεις πρέπει να αναλαμβάνονται οι κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας για τον προσδιορισμό της βιοϊσοδυναμίας:

- όταν συγκρίνεται ένα ανασυντεθέν προϊόν με το ήδη υπάρχον,
- όταν συγκρίνεται μία νέα μέθοδος ή οδός χορηγήσεως με μια ήδη καθιερωμένη,
- σε όλες τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 13 παράγραφος 1.

**B. ΑΝΟΧΗ ΣΤΟ ΖΩΟ ΠΡΟΟΡΙΣΜΟΥ**

Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία εκτελείται σε όλα τα ζωικά είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο, είναι να διενεργηθούν σε όλα αυτά τα ζωικά είδη τοπικές και γενικές δοκιμασίες ανοχής, με σκοπό να προσδιορισθεί μία αρκετά ευρεία ανεκτή δοσολογία που να επιτρέπει τον καθορισμό ικανού περιθωρίου ασφαλείας καθώς και των κλινικών συμπτωμάτων δυσανεξίας χρησιμοποιώντας την ή τις συνιστώμενες οδούς, στο μέτρο που αυτό μπορεί να επιτευχθεί αυξάνοντας τη θεραπευτική δόση ή/και τη διάρκεια της θεραπείας. Η έκθεση για τις δοκιμές πρέπει να περιέχει όσο το δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες για τα αναμενόμενα φαρμακολογικά αποτελέσματα και τις δυσμενείς ανεπενέργειες· οι τελευταίες εκτιμούνται, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα χρησιμοποιούμενα ζώα μπορεί να είναι πολύ μεγάλης αξίας.

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέσω της συνιστώμενης οδού χορηγήσεως.

**Γ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Στην περίπτωση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή θεραπεία μολυσματικών ασθενειών ή παρασιτικών προβολών σε ζώα, είναι αναγκαία η παροχή στοιχείων σχετικών με την εμφάνιση ανθεκτικών οργανισμών.

**Κεφάλαιο II****Κλινικές απαιτήσεις****1. Γενικές αρχές**

Σκοπός των κλινικών δοκιμών είναι να καταδείξουν ή επαληθεύσουν το αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσεως, να προσδιορίσουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις του ανάλογα με το είδος, ηλικία, ράτσα και φύλο, τις κατευθύνσεις, όσον αφορά τις χρήσεις του, κάθε τυχόν παρενέργειά του και την ασφάλεια και ανοχή του σε κανονικές συνθήκες χρήσεως.

Στο μέτρο του δυνατού, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται σε ζώα μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές). Το λαμβανόμενο αποτέλεσμα πρέπει να συγκρίνεται με ένα placebo ή με το αποτέλεσμα απουσίας θεραπευτικής αγωγής ή με το αποτέλεσμα ενός εγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος γνωστού για την θεραπευτική του αξία. Όλα τα αποτελέσματα, θετικά ή αρνητικά, πρέπει να αναφέρονται.

Πρέπει να διευκρινίζονται οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται χρησιμοποιώντας ποσοτικά ή συμβατικά κλινικά κριτήρια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι και να αιτιολογούνται.

Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που προορίζεται πρωταρχικώς να χρησιμοποιείται για βελτιωτικό αποδόσεως, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή:

- στην απόδοση της ζωικής παραγωγής,
- στην ποιότητα της ζωικής παραγωγής (οργανοληπτικές, διατροφικές, υγειονομικές και τεχνολογικές ιδιότητες),
- στη διατροφική αποτελεσματικότητα και στην αύξηση του ζώου,
- στη γενική κατάσταση της υγείας του ζώου.

Τα πειραματικά δεδομένα πρέπει να επαληθεύονται με δεδομένα που λαμβάνονται κάτω από πρακτικές συνθήκες.

Όταν, όσον αφορά συγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτών μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παράσχει ολοκληρωμένα στοιχεία ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα διότι:

- a) οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το υπόψη προϊόν συναντώνται τόσο σπάνια ώστε λογικά να μη μπορεί να αναμένεται από τον αιτούντα να παρέξει ολοκληρωμένες αποδείξεις·
- β) με βάση το παρόν επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν μπορούν να παρασχεθούν ολοκληρωμένες πληροφορίες,

η άδεια εμπορίας χορηγείται μόνο υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- a) το υπόψη φάρμακο πρέπει να χορηγείται μόνο με κτηνιατρική συνταγή και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χορηγείται μόνο κάτω από αυστηρή κτηνιατρική επίβλεψη·
- β) το ένθετο με τις οδηγίες χρήσεως και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία πρέπει να επισύρει την προσοχή του κτηνιάτρου στο γεγονός ότι, κάτω από ορισμένες συγκεκριμένες απόψεις, τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με το υπόψη φάρμακο είναι ακόμη ανεπαρκή.

## 2. Εκτέλεση των δοκιμασιών

Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμών το οποίο και θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά η οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών καθόλη τη διάρκεια των δοκιμών.

Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

Πριν να αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμή, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημέρωσως συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμής.

Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλό, οι διατάξεις των άρθρων 58, 59 και 60 για την επισήμανση των κτηνιατρικών φαρμάκων εφαρμόζονται, κατ' αναλογία, και στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική κλινική δοκιμή μόνο»

### Κεφάλαιο III

#### Πληροφοριακά στοιχεία και εγγράφα

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος για την αποτελεσματικότητα πρέπει να περιλαμβάνει μία εισαγωγή η οποία να θέτει το θέμα και να συνοδεύεται από οποιαδήποτε χρήσιμη βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

Η προκλινική και κλινική τεκμηρίωση πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να παρέχει τη δυνατότητα για κρίση στο θέμα. Πρέπει να αναφέρονται όλες οι μελέτες και δοκιμές, άσχετα αν είναι ευνοϊκές ή όχι για τον αιτούντα.

#### 1. Στοιχεία προκλινικών παρατηρήσεων

Εφόσον είναι δυνατόν, πρέπει να δίνονται στοιχεία για τα αποτελέσματα:

- α) δοκιμασιών που καταδεικνύουν φαρμακολογικές δράσεις·
- β) δοκιμασιών που καταδεικνύουν τους φαρμακολογικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα·
- γ) δοκιμασιών που καταδεικνύουν τις κύριες φαρμακοκινητικές διεργασίες.

Εάν κατά την πορεία των δοκιμασιών παρατηρούνται μη αναμενόμενα αποτελέσματα, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς.

Επιπλέον, σε όλες τις προκλινικές μελέτες, πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:

- α) μία περίληψη·
- β) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να δίδεται περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τον αριθμό, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, ταυτοποίηση των ζώων, δόση, οδός και χρονοδιάγραμμα χορήγησης·
- γ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται·
- δ) αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις για οποιαδήποτε ολική ή μερική παράλειψη αυτών των στοιχείων.

#### 2.1. Στοιχεία κλινικών παρατηρήσεων

Όλα τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται από καθένα από τους ερευνητές σε ξεχωριστά φύλλα εκθέσεως, στην περίπτωση ατομικής θεραπευτικής αγωγής και σε συλλογικά φύλλα εκθέσεως, στην περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής.

Τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται με την ακόλουθη μορφή:

- α) όνομα, διεύθυνση, ειδικότητα και τίτλοι του ερευνητή·
- β) τόπος και χρονολογία της θεραπευτικής αγωγής, όνομα και διεύθυνση του κατόχου των ζώων·

- γ) στοιχεία για το πρωτόκολλο δοκιμών με περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλαμβανομένων και μεθόδων χρησιμοποίησης τυχαίων και τυφλών δειγμάτων, λεπτομέρειες ως προς την οδό χορήγησης, χρονοδιάγραμμα χορήγησης, δόση, ταυτοποίηση των πειραματόζωων, είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση·
- δ) μέθοδος εκτροφής και διατροφής, με δήλωση της σύνθεσης της τροφής και της φύσεως και ποσότητας τυχόν προσθέτων που περιείχονταν στις κτηνοτροφές·
- ε) ιστορικό της περιπτώσεως (κατά το δυνατόν), εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεπιπτουσών ασθeneιών·
- στ) διάγνωση και χρησιμοποιηθέντα προς τούτο μέσα·
- ζ) συμπτώματα και σοβαρότητα της ασθeneίας, αν είναι δυνατόν, με βάση συμβατικά κριτήρια·
- η) επακριβής ταυτοποίηση του χρησιμοποιηθέντος κατά τη δοκιμή παρασκευάσματος κλινικής δοκιμής·
- θ) δόση του φαρμάκου, μέθοδος, οδός και συχνότητα χορηγήσεως και προφυλάξεις, κατά περίπτωση, που ελήφθησαν κατά τη χορήγηση (διάρκεια εγχύσεως, κ.λπ.)·
- ι) διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και περίοδος μετέπειτα παρατηρήσεως·
- ια) κάθε στοιχείο σχετικό με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη) που χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της εξέτασεως, είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο φάρμακο και, στην τελευταία περίπτωση, στοιχεία για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
- ιβ) όλα τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών (συμπεριλαμβανομένων και των μη ευνοϊκών και των αρνητικών) με πλήρη αναφορά των κλινικών παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστηριότητας (εργαστηριακές αναλύσεις, φυσιολογικές δοκιμασίες), που απαιτούνται για την αξιολόγηση της αιτήσεως· πρέπει να προσδιορίζονται οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές και να εξηγείται η σημασία τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα (π.χ. διαφοροποίηση μεθόδου, διαφοροποίηση μεταξύ ατόμων ή αποτελεσμάτων της θεραπείας)· η κατάδειξη του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος σε ζώα δεν αποτελεί επαρκές στοιχείο για την αιτιολόγηση εξαγωγής συμπερασμάτων για οποιοδήποτε θεραπευτικό αποτέλεσμα·
- ιγ) κάθε στοιχείο για τις μη σκοπούμενες δράσεις που παρατηρούνται, επιζήμιες ή όχι και για κάθε τυχόν μέτρο που ελήφθη σχετικά· αν είναι δυνατόν, πρέπει να ερευνείται η σχέση αιτίου-αποτελέσματος·
- ιδ) επίδραση στη λειτουργία του ζώου (π.χ. παραγωγή αυγών, παραγωγή γάλακτος και αναπαραγωγική λειτουργία)·
- ιε) επιδράσεις στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, ειδικότερα στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως βελτιωτικά επιδόσεων·
- ιστ) συμπεράσμα για κάθε ανεξάρτητη περίπτωση ή, σε περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής, για κάθε συλλογική περίπτωση.

Τυχόν παράλειψη ενός ή περισσότερων από τα στοιχεία α) έως ιστ) πρέπει να αιτιολογείται.

Ο κάτοχος της άδειας για την κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε τα πρωτότυπα έγγραφα, που απετέλεσαν τη βάση των παρασχεθέντων στοιχείων, να διατηρούνται για πέντε χρόνια τουλάχιστον, αφότου το φάρμακο δεν είναι πλέον εγκεκριμένο.

## 2.2. Σύνοψη και συμπεράσματα των κλινικών παρατηρήσεων

Για κάθε κλινική δοκιμή, οι κλινικές παρατηρήσεις θα συνοψίζονται σε μία σύνοψη των δοκιμών και των αποτελεσμάτων τους, με την παράθεση ειδικότερα:

- α) του αριθμού των ελέγχων, του αριθμού των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων είτε ατομικά, με μία ταξινόμηση κατά είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία και φύλο·
- β) του αριθμού των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους για την απόσυρση αυτή·
- γ) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν:
- δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία,
  - τους δόθηκε placebo,
  - τους δόθηκε κάποιο άλλο εγκεκριμένο φάρμακο γνωστού αποτελέσματος,
  - τους δόθηκε ή ενεργή ουσία που ευρίσκεται υπό μελέτη σε διαφορετικές αναλογίες ή με διαφορετική οδό χορήγησης·

- δ) της συχνότητας των παρατηρηθεισών παρενεργειών·
- ε) παρατηρήσεων ως προς το αποτέλεσμα στην απόδοση (π.χ., ωτοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική λειτουργία και ποιότητα τροφίμου)·
- στ) στοιχείων σχετικών με εξετασθέντα ζώα που μπορεί να είναι αυξημένου κινδύνου λόγω της ηλικίας τους, του τρόπου εκτροφής ή διατροφής τους, ή του σκοπού για τον οποίο προορίζονται ή ζώα των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ειδική θεώρηση·
- ζ) μιας στατιστικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό της δοκιμής.

Τελικά, ο ερευνητής πρέπει να εξάγει γενικά συμπεράσματα από τις πειραματικές αποδείξεις, εκφράζοντας τη γνώμη του ως προς το αβλαβές του φαρμάκου, υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, το θεραπευτικό του αποτέλεσμα και κάθε χρήσιμη πληροφορία σχετική με ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια θεραπείας και, κατά περίπτωση, τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φάρμακα ή πρόσθετα ζωοτροφών, όπως επίσης τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπεία και τα κλινικά συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Στην περίπτωση σταθερών προϊόντων συνδυασμού, ο ερευνητής πρέπει επίσης να εξάγει συμπεράσματα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος σε σύγκριση με τη χωριστή χορήγηση των εμπεριεχομένων δραστικών ουσιών.

### 3. Έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα

Η έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα πρέπει να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση όλων των στοιχείων της προκλινικής και κλινικής τεκμηρίωσης με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως, μαζί με λεπτομερή περίληψη των αποτελεσμάτων των ελέγχων και δοκιμών και επακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## ΤΙΤΛΟΣ II

### Απαιτήσεις για ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα

Χωρίς προκατάληψη, ως προς τα ειδικά απαιτούμενα που τέθηκαν από τη νομική επιτροπή για την καταπολέμηση και εκκρίτωση των νοσημάτων των ζώων, τα ακόλουθα απαιτούμενα θα εφαρμόζονται για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

## ΜΕΡΟΣ 5

### Περίληψη του φακέλου

#### A. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ

Η ταυτότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία του ή των δραστικών ουσιών του μαζί με την ισχύ και τη φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και οδό χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίας για πώληση του φαρμάκου.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια κατασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών ουσιών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλονται και αντίγραφα εγγράφου που αποδεικνύει ότι ο παρασκευαστής έχει την άδεια να παράγει ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα, όπως ορίζεται στο άρθρο 44 (με βραχεία περιγραφή του τύπου παραγωγής). Περαιτέρω, δίνεται ο κατάλογος οργανισμών που χρησιμοποιούνται στον τόπο παραγωγής.

Ο αιτών υποβάλλει κατάλογο χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14, όπως εγκρίθηκαν από κράτη μέλη και κατάλογο χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

#### B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μία περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14.

Επιπλέον, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου μαζί με φύλλο οδηγιών χρήσεως, όπου απαιτείται.



## Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 2 και 3, πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνώμωνων για όλες τις πλευρές της τεκμηρίωσης.

Η έκθεση συνίσταται σε κριτική αξιολόγηση των διαφορών ελέγχων ή/και δοκιμών που έγιναν σύμφωνα με την παρούσα οδηγία και προβάλλει όλα τα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση. Ο εμπειρογνώμονας πρέπει να εκφέρει γνώμη ως προς το εάν υπάρχουν επαρκείς εγγυήσεις στο θέμα της ποιότητας, της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εξεταζόμενου προϊόντος. Η απλή πραγματολογική περιληψη δεν είναι επαρκής.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται με τη μορφή, εφόσον είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων σε προσάρτημα που επισυνάπτεται στην έκθεση του εμπειρογνώμονα. Η έκθεση και οι περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση συντάσσεται από επιστήμονα/τεχνικό με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνοδεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τη μόρφωση, την εκπαίδευση και την επαγγελματική εμπειρία του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

## ΜΕΡΟΣ 6

**Αναλυτικές (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές δοκιμές των ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων)**

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να ανταποκρίνονται στο τρέχον επίπεδο επιστημονικής προόδου και να είναι έγκυρες, να παρέχονται δε τα αποτελέσματα των μελετών ως προς την εγκυρότητα των μεθόδων.

Όλες οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται, όσο λεπτομερώς απαιτείται, ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών· κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν και από κάποιο σχήμα. Οι χημικοί τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων πρέπει να συμπληρώνονται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής. Σε περίπτωση που οι δοκιμές περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους, η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με συγκεκριμένη παραπομπή στη σχετική φαρμακοποία.

## Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ) υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

## 1. Ποιοτικά στοιχεία

Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

- της ή των δραστικών ουσιών,
- των συστατικών των ανοσοενισχυτικών,
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών, σταθεροποιητών, γαλακτωματοποιητών, χρωστικών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, ιχνηδετών, κ.λπ.,
- των συστατικών της φαρμακευτικής μορφής που χορηγείται στα ζώα.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο σφραγίσσεώς του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα τεχνικά μέσα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το ανοσολογικό κτηνιατρικό σκεύασμα και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

## 2. Ως «συνήθης ορολογία» των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων νοείται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ):

- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, αν όχι σε αυτή, στην εθνική φαρμακοποία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος της σχετικής μονογραφίας, ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποία,

- για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που υποδεικνύεται από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό «Ε» που τους έχει δοθεί με την οδηγία 78/25/ΕΟΚ.

### 3. Ποσοτικά στοιχεία

Για την «παροχή ποσοτικών στοιχείων», για τις δραστικές ουσίες των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται, όταν είναι δυνατόν, ο αριθμός των μικροοργανισμών, η περιεκτικότητα ειδικά σε πρωτεΐνη, η μάζα, ο αριθμός των διεθνών μονάδων (ΔΜ) ή των μονάδων βιολογικής δραστικότητας είτε ανά μονάδα δόσεως είτε κατ' όγκο και όσον αφορά τα ανοσοενισχυτικά και τις ουσίες των εκδόχων, η μάζα ή ο όγκος για καθένα από αυτά, λαμβανομένων υπόψη των λεπτομερειών που αναφέρονται στο τμήμα Β.

Όπου έχει ορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστικότητας, αυτή χρησιμοποιείται.

Οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας για τις οποίες δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα, εκφράζονται έτσι ώστε να μη μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως προς τη δραστικότητα των συστατικών, π.χ. δηλώνοντας την ανοσολογική επίδραση στην οποία βασίζεται η μέθοδος προσδιορισμού της δόσεως.

### 4. Ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις ως προς τη σύνθεση, τα συστατικά και τους περιέκτες, στηριζόμενες σε επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος. Θα δηλώνεται επίσης και τυχόν δοσολογική υπέρβαση κατά την παρασκευή με πλήρη δικαιολόγηση του γεγονότος. Σε περίπτωση ύπαρξης συντηρητικών, πρέπει να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητά τους.

#### Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιούμενων εργασιών.

Για το λόγο αυτό, η περιγραφή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών κάθαρσης) έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγιμότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση,
- στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρη στοιχεία για τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού προϊόντος,
- κατονομασία των ουσιών που δεν μπορούν να απομονωθούν και να ληφθούν κατά την πορεία της παραγωγής,
- στοιχεία για την ανάμειξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών,
- αναφορά του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργείται δειγματοληψία για την εκτέλεση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής.

#### Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΩΝ ΥΛΩΝ

Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως «εναρκτηρίες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Τα θρεπτικά υλικά καλλιιεργειών που χρησιμοποιούνται για τη παραγωγή των δραστικών ουσιών θεωρούνται ως μία και μόνη πρώτη ύλη.

Στην περίπτωση:

- δραστικής ουσίας που δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους,  
ή
- δραστικής ουσίας που περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους, όταν παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμειξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποίας και επομένως η μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου,

και το οποίο παρασκευάζεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παρασκευής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου, κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και η διαπίστωση της εγκυρότητας της μεθόδου να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστηκής ουσίας. Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής πρέπει εντούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία για να μπορεί ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το προϊόν. Ο παρασκευαστής πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μία τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών που αφορούν τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιούμενων συστατικών και υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

## 1. Εναρκτήριες ύλες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες

Για όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, εφαρμογή έχουν οι μονογραφίες της φαρμακοποιίας αυτής.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος μπορεί να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του.

Τα συστατικά που πληρούν τα απαιτούμενα της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι). Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιία.

Στην περίπτωση που μία ουσία δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε φαρμακοποιία τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή πρέπει να υποβάλλεται η σχετική μονογραφία, συνοδευόμενη, όπου χρειάζεται, από μετάφραση για την πιστότητα της οποίας υπεύθυνος είναι ο αιτών.

Οι χρωστικές πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα εναρκτήριων υλών. Εάν χρησιμοποιούνται δοκιμές διαφορετικές από εκείνες που αναφέρονται στη φαρμακοποιία, τότε πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι εναρκτήριες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια ειδική προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται σε μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος.

Οι αρμόδιες υπηρεσίες ενημερώνουν γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την υπόψη φαρμακοποιία. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος παρέχει στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία κάθε σχετική πληροφορία για την προβαλλόμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες αιτηθείσες προδιαγραφές.

Σε περίπτωση που μία πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων δοκιμής που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση, από σχετική μετάφραση. Για δραστηκές ουσίες, πρέπει να υποβάλλονται αποδείξεις για την δυνατότητα ελέγχου της ποιότητάς τους μέσω της μονογραφίας.

## 2. Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

### 2.1. Πρώτες ύλες βιολογικής προελεύσεως

Η περιγραφή θα δίνεται με τη μορφή μονογραφίας.

Εφόσον είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων θα βασίζεται σε σύστημα ενοφθαλμισμού μικροοργανισμών παρτίδας και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για την παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που συνίστανται από ορούς, θα αναφέρεται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των προσοδοφόρων ζώων στα οποία παράγονται· πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένα μείγματα πρώτων υλών (pool).

Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται. Στην περίπτωση πρώτων υλών του πεδίου της γενετικής μηχανικής οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομέρειες όπως περιγραφή των αρχικών βακτηριακών κυττάρων ή στελεχών, κατασκευή του φορέα εκφράσεως (ονομασία, προέλευση, λειτουργία του αντιτύπου, ενισχυτή προαγωγέα και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), έλεγχο της ακολουθίας DNA ή αποτελεσματικώς εισαχθέντος RNA, ολιγονουκλεοτιδικές ακολουθίες πλασμιδικού φορέα σε κύτταρα, πλασμιδίο χρησιμοποιούμενο για αντιμόλυνση, προστιθέμενα ή αφαιρούμενα γονίδια, βιολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, αριθμός αντιτύπων και γενετική σταθερότητα.

Υλικά ενοφθαλμισιού, συμπεριλαμβανομένων τραπεζών κυττάρων και ακατέργαστου ορού για παραγωγή αντιορού, ελέγχονται από πλευράς ταυτότητας και συνοδών παραγόντων.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν:

- λεπτομέρειες για την πηγή των υλικών,
- λεπτομέρειες για οποιαδήποτε εφαρμοζόμενη επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση, με στοιχεία για την εγκυρότητα των ελέγχων αυτών διαδικασίας και ελέγχων κατά τη διαδικασία,
- λεπτομέρειες για τους ελέγχους επιμολύνσεως που λαμβάνουν χώρα σε κάθε παρτίδα της ουσίας.

Εάν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία συνοδών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή χρησιμοποιείται σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις μόνον όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψή του ή/και την αδρανοποίησή τους.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα μέχρι το ανώτατο όριο που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.

Για ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να παρέχονται αποδείξεις ως προς τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένησεως του ενοφθαλμισιματος (seed).

Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να παρέχονται δείγματα της βιολογικής πρώτης ύλης ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες ελέγχου ώστε να μπορούν οι αρμόδιες αρχές να εκτελούν ελέγχους δοκιμών.

## 2.2. Πρώτες ύλες μη βιολογικής προελεύσεως

Η περιγραφή πρέπει να δίνεται με τη μορφή μονογραφίας που να ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τίτλους:

- η ονομασία της πρώτης ύλης, σύμφωνα με τα απαιτούμενα του τμήματος Α σημείο 2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα,
- η περιγραφή της πρώτης ύλης, διατυπούμενη με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμμα της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας,
- η λειτουργία της πρώτης ύλης,
- μέθοδοι ταυτοποίησης,
- η καθαρότητα θα περιγράφεται σε συνάρτηση με το συνολικό άθροισμα των προβλεπόμενων προσμειξών, ιδιαίτερα εκείνων που μπορεί να έχουν επιβλαβές αποτέλεσμα και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων οι οποίες, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού ουσιών στις οποίες αναφέρεται η αίτηση, μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να στρεβλώσουν τα αποτελέσματα ανάλυσης. Πρέπει επίσης να δίνεται μία βραχεία περιγραφή των δοκιμών που διενεργούνται για τον προσδιορισμό της καθαρότητας κάθε παρτίδας της πρώτης ύλης,
- πρέπει επίσης να αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη φύλαξη της πρώτης ύλης και, αν απαιτείται, ο χρόνος φύλαξης.

## Δ. ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΖΩΙΚΩΝ ΣΠΟΓΓΩΔΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΩΝ

Ο αιτών οφείλει να αποδεικνύει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο παρασκευάζεται σύμφωνα με τις δημοσιευμένες από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στον τόμο 7 της έκδοσής της «Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα» κατευθύνσεις για ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης μέσω των κτηνιατρικών φαρμάκων, των παραγόντων που προκαλούν τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των ζώων και ενημερωμένες μορφές τους.

## Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν μία αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σε ενδιάμεσα προϊόντα με σκοπό τον έλεγχο της σταθερότητας της διαδικασίας παραγωγής και του τελικού προϊόντος.

2. Για αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια αντιτοξινών, η αδρανοποίηση ή η παραγωγή αντιτοξινών ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε γύρου παραγωγής αμέσως μετά τη διαδικασία αδρανοποίησης ή αποτοξινοποίησης.

#### ΣΤ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΚΑΤΙΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχεία ι) και κ) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, πρέπει να περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν. Όταν υπάρχουν οι κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, ή ελλείπει αυτών, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι αν το τελικό προϊόν εξετάζοταν με βάση τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής για την υπόψη φαρμακευτική μορφή. Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνει τις δοκιμές εκείνες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα κάθε παρτίδας του τελικού προϊόντος. Πρέπει να αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που δεν πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα του τελικού προϊόντος. Πρέπει επίσης να αναφέρονται και όρια αποδέσμευσης.

#### 1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Μεταξύ των ελέγχων του τελικού προϊόντος, ακόμη κι αν έχουν γίνει κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, περιλαμβάνονται και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Οι έλεγχοι αυτοί, όποτε εφαρμόζονται, αφορούν στον έλεγχο των μέσων όρων μαζών και μεγίστων αποκλίσεων, σε μηχανικές, φυσικές, χημικές ή μικροβιολογικές δοκιμές, φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διαθλάσεως, κ.λπ. Σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση και για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, καθορίζονται από τον αιτούντα προδιαγραφές, με κατάλληλα όρια εμπιστοσύνης.

#### 2. Ταυτοποίηση και δοκιμές προσδιορισμού δραστικών συστατικών

Για όλες τις δοκιμές, η περιγραφή των τεχνικών αναλύσεως του τελικού προϊόντος πρέπει να παρατίθεται με μεγάλες λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαραχθούν εύκολα.

Ο προσδιορισμός της βιολογικής δραστηριότητας του ή των δραστικών ουσιών πραγματοποιείται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής είτε σε έναν αριθμό δοσολογικών μονάδων, που αναλύονται ανεξαρτήτως.

Όταν χρειάζεται, διενεργείται επίσης και ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις όπου ο προσδιορισμός των δραστικών ουσιών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους ή της παρουσίας τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε επίπονη εργασία δύσκολη να γίνει σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός μίας ή περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλείπεται, με τη ρητή προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διεξάγονται σε ενδιάμεσα στάδια και όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Η ελάφρυνση αυτή δεν μπορεί να εφαρμοσθεί και στο χαρακτηρισμό των υπόψη ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική θα πρέπει συμπληρώνεται με μία μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως, η οποία δίνει τη δυνατότητα στις αρμόδιες αρχές να ελέγχουν αν το ανοσοολογικό κτηνιατρικό προϊόν είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές συνθέσεως αφού αυτό έχει διατεθεί στην αγορά.

#### 3. Ταυτοποίηση και δοκιμή προσδιορισμού ανοσοενισχυτικών

Στο μέτρο που υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι ελέγχου, ελέγχονται και η ποσότητα και η φύση του ανοσοενισχυτικού και των συστατικών του στο τελικό προϊόν.

#### 4. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

Εφόσον είναι αναγκαίο, το ή τα έκδοχα υποβάλλονται τουλάχιστον σε ελέγχους ταυτοποιήσεως.

Η προτεινόμενη δοκιμή ελέγχου για την ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επαλήθευσης ότι οι χρωστικές αυτές επιτρέπονται βάσει της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Για τα συντηρητικά είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή ως προς το ανώτερο και κατώτερο όριο· για κάθε άλλο συστατικό εκδόχου που μπορεί να προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή για το ανώτερο όριο.

#### 5. Δοκιμές ασφαλείας

Εκτός από τα αποτελέσματα των δοκιμών που υποβάλλονται σύμφωνα με το μέρος 7 του παραρτήματος αυτού, πρέπει να υποβάλλονται και στοιχεία δοκιμών ασφαλείας. Οι δοκιμές αυτές είναι κατά προτίμηση μελέτες υπέρβασης δοσολογίας που εκτελούνται σε ένα τουλάχιστον από τα πιο ευαίσθητα ζωικά είδη προορισμού και τουλάχιστον στη συνιστώμενη οδό χορήγησης που θέτει το μεγαλύτερο κίνδυνο.

**6. Δοκιμή στεριότητας και καθαρότητας**

Ανάλογα με τη φύση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, τη μέθοδο και τις συνθήκες παρασκευής, πρέπει να εκτελούνται κατάλληλες δοκιμές για να ελέγχεται η απουσία μολύνσεως από συνοδούς δευτερογενείς παράγοντες ή άλλες ουσίες.

**7. Αδρανοποίηση**

Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να διενεργείται ο έλεγχος αδρανοποίησης του προϊόντος στον τελικό περιέκτη.

**8. Υπολειμματική υγρασία**

Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος πρέπει να ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

**9. Σταθερότητα από παρτίδα σε παρτίδα**

Για να διασφαλίζεται ότι η αποτελεσματικότητα του προϊόντος είναι αναπαραγώγιμη από παρτίδα σε παρτίδα και να καταδεικνύεται η συμφωνία με τις προδιαγραφές, σε κάθε τελική (συνολική) παραγωγή ή κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να διενεργούνται δοκιμές αποτελεσματικότητας βασισμένες σε μεθόδους *in vivo* ή *in vitro*, συμπεριλαμβανομένων και κατάλληλων υλικών αναφοράς όπου υπάρχουν, με ενδεδειγμένα όρια πιστότητας σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η δοκιμή αποτελεσματικότητας μπορεί να διενεργείται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

**Z. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ**

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχεία στ) και θ), υποβάλλονται σύμφωνα με τα ακόλουθα απαιτούμενα.

Πρέπει να δίνεται μία περιγραφή των δοκιμών που έγιναν για την υποστήριξη του χρόνου ζωής που προτείνεται από τον αιτούντα. Οι δοκιμές αυτές πρέπει να είναι μελέτες του πραγματικού χρόνου και να εκτελούνται σε επαρκή αριθμό παρτίδων παραγομένων σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα περιεχόμενα στον τελικό περιέκτη. Στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες αποθήκευσης.

Στην περίπτωση προϊόντων που χορηγούνται στη τροφή, πρέπει επίσης να δίνονται πληροφορίες σχετικά με το χρόνο ζωής του προϊόντος, σε διάφορα στάδια αναμείξεως, όταν αναμειγνύεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.

Όταν ένα τελικό προϊόν χρειάζεται να αποκατασταθεί πριν να χορηγηθεί, απαιτούνται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του αποκαθιστώμενου προϊόντος. Πρέπει να υποβάλλονται μαζί και στοιχεία προς υποστήριξη του προτεινόμενου χρόνου ζωής για το αποκαταστημένο προϊόν.

**ΜΕΡΟΣ 7****Τεκμηρίωση ασφαλείας****A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

1. Οι δοκιμασίες ασφαλείας δείχνουν τους πιθανούς κινδύνους από το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο που μπορούν να παρουσιαστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα. Οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη από τα σκευάσματα.

Όταν τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα αποτελούνται από ζώντες μικροοργανισμούς, ιδιαίτερα μικροοργανισμούς που θα μπορούσαν να αποβληθούν από εμβολιασμένα ζώα, αξιολογείται ο πιθανός κίνδυνος για μη εμβολιασμένα ζώα του ίδιου ή άλλου ενδεχομένως εκτιθέμενου ζωικού είδους.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και 13 παράγραφος 1, υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του τμήματος Β.
3. Τα κράτη μέλη μερμινούν ώστε οι εργαστηριακές δοκιμές να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θεσπίστηκαν με τις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ και 88/320/ΕΟΚ.

**B. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ**

1. Οι δοκιμές ασφαλείας διενεργούνται στο ζωικό είδος προορισμού.
2. Η χρησιμοποιούμενη δόση αντιστοιχεί στην συνιστώμενη για χρήση ποσότητα προϊόντος που περιέχει το μέγιστο τίτλο ή ισχύ για την οποία υποβάλλεται η αίτηση.
3. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται δοκιμασία ασφαλείας λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

**Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ****1. Ασφάλεια χορήγησης μιας δόσεως**

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως σε ζώα κάθε είδους και κατηγορίας για τις οποίες προορίζεται να χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων ζώων στην ελάχιστη ηλικία χορηγήσεως. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για διαπίστωση συμπτωμάτων συστημικών και τοπικών αντιδράσεων. Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερείς μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται μέχρις ότου δεν αναμένονται πλέον αντιδράσεις, σε όλες όμως τις περιπτώσεις, η παρατήρηση και εξέταση διαρκεί τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη χορήγηση.

**2. Ασφάλεια χορήγησης μιας υπερδόσεως**

Σε ζώα των πλέον ευαίσθητων κατηγοριών του στοχευόμενου είδους, χορηγείται από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως μιας υπερδόσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται ως προς την παρουσία συμπτωμάτων και οργανικών και τοπικών αντιδράσεων. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά τη χορήγηση.

**3. Ασφάλεια από επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως**

Μπορεί να απαιτηθεί η επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως για να αποκαλυφθούν τυχόν ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χορήγηση αυτή. Οι δοκιμές αυτές εκτελούνται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του στοχευόμενου ζωικού είδους, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά από την τελευταία χορήγηση για τυχόν σημεία οργανικής ή τοπικής αντιδράσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

**4. Εξέταση αναπαραγωγής αποδόσεως**

Η εξέταση της αναπαραγωγικής αποδόσεως γίνεται όταν υπάρχουν στοιχεία που αφήνουν υποψίες ότι η πρώτη ύλη από την οποία προέρχεται το προϊόν μπορεί να αποτελεί εν δυνάμει παράγοντα κινδύνου. Η απόδοση στην αναπαραγωγή αρρένων και θηλέων, εγκύων και μη εγκύων, διερευνάται με τη συνιστώμενη δόση και χρησιμοποιώντας όλες τις προτεινόμενες οδούς χορηγήσεως. Επιπλέον διερευνώνται τυχόν επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους, όπως επίσης και τυχόν τερατογονικές επιδράσεις και αποβολή εμβρύου.

Οι μελέτες αποτελούν μέρος ενδεχομένως των μελετών ασφαλείας που περιγράφονται στο σημείο 1 ανωτέρω.

**5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών**

Όπου το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοσολογική ανταπόκριση του εμβολιασμένου ζώου ή των απογόνων του, πρέπει να διενεργούνται κατάλληλες δοκιμές για τις ανοσολογικές λειτουργίες.

**6. Ειδικές απαιτήσεις για ζώντα εμβόλια****6.1. Διάδοση του εμβολιακού στελέχους**

Ερευνάται η διάδοση του εμβολιακού στελέχους από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα ζώα προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως, η οποία παρουσιάζει και τις περισσότερες πιθανότητες να συμβεί κάτι τέτοιο. Ακόμη, μπορεί να είναι αναγκαίο να ερευνηθεί η διάδοση σε είδη εκτός των ειδών προορισμού που παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε ζωντανό εμβολιακό στέλεχος.

## 6.2. Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο

Ελέγχονται ως προς την παρουσία του μικροοργανισμού τα κόπρανα, τα ούρα, το γάλα, τα αυγά, οι στοματικές, ρινικές και άλλες εκκρίσεις. Ακόμη, μπορεί να απαιτηθούν μελέτες για τη διασπορά του στελέχους του εμβολίου στο σώμα, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στα σημεία που παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ζώων εμβολίων για ιδιαίτερα διαδεδομένες νόσους ζώων που προορίζονται για παραγωγή τροφίμων, πρέπει οι μελέτες αυτές να γίνονται οπωσδήποτε.

## 6.3. Επαναφορά λοιμογόνου δράσεως των εξασθενημένων εμβολίων

Ερευνείται η επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως σε υλικό οριακής δόσης, που είναι ελάχιστα εξασθενημένο, μεταξύ του κυρίου ενοφθαλμίσματος και του τελικού προϊόντος. Ο αρχικός εμβολιασμός διενεργείται χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης, που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως. Γίνονται τουλάχιστον πέντε στη σειρά δόσεις σε ζώα του είδους προορισμού. Όταν αυτό δεν είναι τεχνικά δυνατό λόγω αδυναμίας επαρκούς πολλαπλασιασμού του μικροοργανισμού, διενεργούνται όσο το δυνατόν περισσότερες δόσεις στο στοχευόμενο είδος. Αν χρειάζεται, μπορεί να γίνει *in vitro* πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού μεταξύ δόσεων *in vivo*. Οι δόσεις πραγματοποιούνται από την οδό χορήγησης που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως.

## 6.4. Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους

Μπορεί να είναι αναγκαίες και άλλες δοκιμές για να προσδιορισθούν, όσο το δυνατόν ακριβέστερα, οι ενδογενείς βιολογικές ιδιότητες του στελέχους του εμβολίου (π.χ. νευροτροπισμός).

## 6.5. Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών

Εξετάζεται η πιθανότητα ανασυνδυασμού ή γενομικής ανακατάταξης με το φυσικό ή με άλλα στελέχη.

## 7. Μελέτη καταλοίπων

Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, δεν είναι κανονικά αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων. Εντούτοις, όταν στην παρασκευή των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται ανοσοεπιχυστικά ή/και συντηρητικά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα παραμονής καταλοίπων στα τρόφιμα. Εφόσον απαιτείται, πρέπει να ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών. Ακόμη, στην περίπτωση ζώων εμβολίων για ασθένειες ζώων που μεταδίδονται στον άνθρωπο, πέραν από τις μελέτες που περιγράφονται στο σημείο 6.2, μπορεί να απαιτείται και ο προσδιορισμός των καταλοίπων στο σημείο εγχύσεως.

Πρέπει να υποβάλλεται πρόταση για περίοδο αναμονής και να εξετάζεται η επάρκεια της σε σχέση και με τυχόν διενεργηθείσες μελέτες καταλοίπων.

## 8. Αλληλεπιδράσεις

Οποιοσδήποτε γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα προϊόντα πρέπει να αναφέρονται.

### Δ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Εκτός των περιπτώσεων που δεν δικαιολογούνται, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές μελέτες πρέπει να συμπληρώνονται και με στοιχεία από μελέτες κάτω από φυσικές συνθήκες.

### Ε. ΟΙΚΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορεί να έχει η χρήση του φαρμάκου στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφυλάξεως, που μπορεί να χρειάζονται για τη μείωση των κινδύνων αυτών.

Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, εκτός από αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και το άρθρο 13 παράγραφος 1.

Η εκτίμηση γίνεται κανονικά σε δύο φάσεις:

Η πρώτη φάση της εκτίμησης γίνεται πάντοτε. Οι ερευνητές εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν, στις δραστηριότητες του ουσίας ή στους μεταβολίτες τους, λαμβάνοντας υπόψη:

— το στοχευόμενο είδος και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ., μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση),



- τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα,
- την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών του ουσιών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστάνατα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεταμένη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών,
- την καταστροφή των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

Εάν τα συμπεράσματα της πρώτης φάσεως φανερώνουν πιθανή έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν, ο αιτών προχωρεί στη δεύτερη φάση και αξιολογεί την πιθανή οικολογικότητα του προϊόντος. Για το σκοπό αυτό, εξετάζει την έκταση και διάρκεια της έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν, και τα στοιχεία για τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές ή/και τοξικολογικές ιδιότητες της λαμβανόμενης ενώσεως κατά τη διεξαγωγή των άλλων ελέγχων και δοκιμασιών που απαιτούνται από την οδηγία αυτή. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται και περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του προϊόντος (έδαφος, νερό, αέρος, υδάτινα συστήματα, οργανισμοί για τους οποίους δεν προορίζεται το προϊόν).

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα V της οδηγίας 67/548/ΕΟΚ, ή όπου το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς αναγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή/και το ή τα δραστικά του συστατικά ή/και τους απεκκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι των δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επισημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

## ΜΕΡΟΣ 8

### Δοκιμές αποτελεσματικότητας

#### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Σκοπός των δοκιμασιών που περιγράφονται στο μέρος αυτό είναι να καταδείξουν ή επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Κάθε αξίωση που γίνεται από τον αιτούντα για τις ιδιότητες, αποτελέσματα και χρήση του προϊόντος πρέπει να υποστηρίζονται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και 13 παράγραφος 1 πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τα κατωτέρω απαιτούμενα.
3. Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμών το οποίο και θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών.

Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

4. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμή, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημέρωσης συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμής.
5. Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλό, οι διατάξεις των άρθρων 58, 59 και 60 εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική κλινική δοκιμή μόνο».

#### B. ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ

1. Η επιλογή των στελεχών των εμβολίων πρέπει να δικαιολογείται βάσει επιζωοτιολογικών δεδομένων.
2. Οι δοκιμασίες αποτελεσματικότητας που εκτελούνται στο εργαστήριο πρέπει να είναι ελεγχόμενες δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων και των μη υποβαλλόμενων σε αγωγή ζώων-μαρτύρων.

Γενικά, οι δοκιμασίες αυτές πρέπει να υποστηρίζονται από δοκιμασίες που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και μη υποβαλλόμενων σε αγωγή ζώων μαρτύρων.

Όλες οι δοκιμασίες πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες έτσι ώστε να είναι αναπαραγώγιμες σε δοκιμασίες ελέγχου, διενεργούμενες μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών. Ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει την εγκυρότητα όλων των χρησιμοποιούμενων τεχνικών. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να παρουσιάζονται όσο το δυνατόν ακριβέστερα.

Όλα τα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη, πρέπει να αναφέρονται.

3. Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου καταδεικνύεται για κάθε κατηγορία κάθε είδους ζώου προορισμού που συνιστάται για εμβολιασμό, από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης και χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα χορήγησης. Πρέπει να αξιολογείται επαρκώς η επίδραση των παθητικών αποκτούμενων και μέσω της μητέρας αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου. Κάθε αξίωση σχετική με την έναρξη και τη διάρκεια της προστασίας πρέπει να υποστηρίζεται με στοιχεία από δοκιμασίες.
4. Η αποτελεσματικότητα καθενός από τα συστατικά πολυδυνάμων και συνδυασμένων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να καταδεικνύεται. Εάν το φάρμακο συνιστάται για χορήγηση σε συνδυασμό ή ταυτόχρονα με κάποιο άλλο κτηνιατρικό φάρμακο, πρέπει να αποδεικνύεται ότι αυτά είναι συμβατά.
5. Όταν ένα προϊόν αποτελεί μέρος εμβολιακού σχήματος που συνιστάται από τον αιτούντα, πρέπει να καταδεικνύεται η επίδραση από τον αρχικό εμβολιασμό ή τον αναμνηστικό εμβολιασμό ή η συμβολή του προϊόντος στην αποτελεσματικότητα του εμβολιακού σχήματος ως συνόλου.
6. Η χρησιμοποιούμενη δόση πρέπει να αντιστοιχεί με την ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται να χρησιμοποιείται και να περιέχει τον ελάχιστο τίτλο ή ισχύ για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση.
7. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για δοκιμασίες αποτελεσματικότητας πρέπει να λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
8. Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτών πρέπει να υποδεικνύει πως πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στο προϊόν.

#### Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

1. Βασικά, οι δοκιμασίες που αποσκοπούν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με την τεχνητή μόλυνση που γίνεται, μετά από τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στο ζώο προορισμού, κάτω από τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως. Κατά το δυνατόν, οι συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιείται η τεχνητή μόλυνση πρέπει να προσομοιάζουν προς τις φυσικές συνθήκες μόλυνσης, π.χ. από πλευράς ποσότητας του μικροοργανισμού τεχνητής μόλυνσης και οδού χορήγησης αυτής.
2. Εφόσον είναι δυνατόν, ο ανοσολογικός μηχανισμός (κυτταρικός/χυμικός, τοπικός/γενικός, τάξη ανοσοσφαιρίνης) ο οποίος ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού διαμέσου της συνιστώμενης οδού χορήγησης, πρέπει να προσδιορίζεται και να τεκμηριώνεται.

#### Δ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

1. Εκτός εάν υπάρχει αιτιολόγηση για το αντίθετο, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές δοκιμασίες πρέπει να συμπληρώνονται με στοιχεία από δοκιμασίες κάτω από φυσικές συνθήκες.
2. Αν οι εργαστηριακές δοκιμές δεν μπορούν να στηρίξουν τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, μπορεί να γίνουν δεκτές και οι δοκιμασίες υπό φυσικές συνθήκες μόνο.

### ΜΕΡΟΣ 9

#### **Πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα με τεκμηρίωση των δοκιμών ασφαλείας και δοκιμασίες αποτελεσματικότητας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων**

##### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των μελετών ασφαλείας και αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει μία εισαγωγή που εισαγάγει στο θέμα και υποδεικνύει τις δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8, όπως επίσης και μία περίληψη, με παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οποιαδήποτε παράλειψη ελέγχων ή δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στα μέρη 7 και 8 πρέπει να επισημαίνεται και να τίθεται υπό συζήτηση.

##### B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε όλες τις μελέτες πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα:

1. μία περίληψη·
2. η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες·

3. λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο να περιλαμβάνει περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία ως προς τα είδη, φυλή ή γένος των ζώων, κατηγορίες ζώων, από όπου αυτές ελήφθησαν, ταυτοποίηση και αριθμό ζώων, τις συνθήκες κάτω από τις οποίες εκτράφηκαν και διατράφησαν (αναφερομένων μεταξύ άλλων και αν ήταν απηλλαγμένα από προσδιορισμένους παθογόνους παράγοντες ή/και προσδιορισμένα αντισώματα, τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές), τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και ημερομηνίες χορηγήσεως και περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών στατιστικών μεθόδων·
4. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά δόθηκε placebo ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε αγωγή·
5. κάθε γενική ή εξατομικευμένη παρατήρηση και τα επιτευχθέντα αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις), ευνοϊκά ή μη. Τα στοιχεία πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αξιολογηθούν επισταμένως, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Τα ανεπεξέργαστα στοιχεία πρέπει να παρουσιάζονται σε πίνακες. Τα αποτελέσματα, εν είδει επεξηγήσεως και απεικονίσεως, μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, μικροφωτογραφίες, κ.λπ·
6. τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια των παρατηρηθεισών παρενεργειών·
7. τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους της απόσυρσης·
8. μία στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις διακυμάνσεις των στοιχείων·
9. την εμφάνιση και πορεία συνδράμουσας νόσου·
10. κάθε λεπτομέρεια σχετικά με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν), η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της μελέτης·
11. μία αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, με συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

#### Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τις μελέτες υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή για να μπορεί να γίνει αντικειμενική κρίση επ' αυτών. Πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. μία περιληψη·
2. το όνομα, τη διεύθυνση, το λειτουργήμα και τους τίτλους του ασχοληθέντος ερευνητή·
3. τον τόπο και την ημερομηνία χορηγήσεως, το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου των ζώων·
4. λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμασίας με μία περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία για την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρατηρήσεως, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που έγιναν στα ζώα μετά τη χορήγηση·
5. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε θεραπεία·
6. ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά περίπτωση), όπως είδος, φυλή, γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση·
7. σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, αναφέροντας τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές·
8. όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπική απόκλιση)· όταν οι δοκιμές και οι μετρήσεις διεξήχθησαν σε άτομα, πρέπει να παρέχονται ατομικά στοιχεία·
9. όλες τις παρατηρήσεις και αποτελέσματα των μελετών, ευνοϊκά ή μη, με πλήρη αναφορά των παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστηκότητας που απαιτούνται για την αξιολόγηση του προϊόντος· οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές πρέπει να προσδιορίζονται και να επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα·
10. επίδραση στην απόδοση των ζώων (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική ικανότητα)·
11. ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωπα από τις μελέτες και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή·
12. τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια παρατηρηθεισών παρενεργειών·
13. την εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεμπόπτουσας ασθένειας·

14. κάθε λεπτομέρεια σχετική με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως· λεπτομέρειες για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
15. μία αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, παρατιθέμενων συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Δ. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πρέπει να εξάγονται γενικά συμπεράσματα για όλα τα αποτελέσματα των ελέγχων και δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8. Σε αυτά πρέπει να περιέχεται μία αντικειμενική εξέταση όλων των ληφθέντων αποτελεσμάτων και να εκφέρεται συμπέρασμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου.

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στην περίληψη που μνημονεύεται στο τμήμα Α πρέπει να παρατίθενται λεπτομερώς.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

## ΜΕΡΟΣ Α

**Καταργούμενες οδηγίες και οι διαδοχικές τροποποιήσεις τους  
(που αναφέρονται στο άρθρο 96)**

Οδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 1)  
 Οδηγία 90/676/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 15)  
 Οδηγία 90/677/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 26)  
 Οδηγία 92/74/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 12)  
 Οδηγία 93/40/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 31)  
 Οδηγία 2000/37/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 25)

Οδηγία 81/852/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 16)  
 Οδηγία 87/20/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 34)  
 Οδηγία 92/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 97 της 10.4.1992, σ. 1)  
 Οδηγία 93/40/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 31)  
 Οδηγία 1999/104/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 3 της 6.1.2000, σ. 18)

## ΜΕΡΟΣ Β

**Κατάλογος των προθεσμιών μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο  
(που αναφέρονται στο άρθρο 96)**

Οδηγία	Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο
Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	9η Οκτωβρίου 1983
Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	9η Οκτωβρίου 1983
Οδηγία 87/20/ΕΟΚ	1η Ιουλίου 1987
Οδηγία 90/676/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	20 Μαρτίου 1993
Οδηγία 92/18/ΕΟΚ	1η Απριλίου 1993
Οδηγία 92/74/ΕΟΚ	31η Δεκεμβρίου 1993
Οδηγία 93/40/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1995
	1η Ιανουαρίου 1998 (άρθρο 1.7)
Οδηγία 1999/104/ΕΚ	1η Ιανουαρίου 2000
Οδηγία 2000/37/ΕΚ	5η Δεκεμβρίου 2001

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 1 σημεία 1 και 2	άρθρο 1 σημεία 1 και 2	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημείο 3		Άρθρο 1 παράγραφος 2, 2η περίπτωση			
Άρθρο 1 σημείο 4	Άρθρο 1 σημείο 3	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημεία 5 και 6		Άρθρο 1 παράγραφος 2, 3η και 4η περίπτωση			
Άρθρο 1 σημείο 7				Άρθρο 1 παράγραφος 2	
Άρθρο 1 σημείο 8					Άρθρο 1
Άρθρο 1 σημείο 9		Άρθρο 5 εδάφιο 3, σημείο 8			
Άρθρο 1 σημεία 10 έως 16		Άρθρο 42β εδάφιο 1			
Άρθρο 1 σημείο 17		Άρθρο 50α παράγραφος 1, εδάφιο 2			
Άρθρο 1 σημείο 18		Άρθρο 16 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημείο 19		Άρθρο 18 παράγραφος 1, υποσημείωση			
Άρθρο 2		Άρθρο 2 παράγραφος 1			
Άρθρο 3 σημεία 1, εδάφιο 1		Άρθρο 2 παράγραφος 2, 1η περίπτωση			
Άρθρο 3 σημεία 1, εδάφιο 2		Άρθρο 2 παράγραφος 3			
Άρθρο 3 σημείο 2				Άρθρο 1 παράγραφος 3	
Άρθρο 3 σημεία 3 και 4	Άρθρο σημεία 4 και 5 και άρθρο 2 παράγραφος 3	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 3 σημείο 5		Άρθρο, παράγραφος 2, 3η περίπτωση			
Άρθρο 3 σημείο 6		Άρθρο 1 σημείο 4			
Άρθρο 4 παράγραφος 1				Άρθρο 1 παράγραφος 4	
Άρθρο 4 παράγραφος 2		Άρθρο 3			
Άρθρο 5		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 1			

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 6		Άρθρο 4 παράγραφος 2 εδάφιο 1			
Άρθρο 7		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 2			
Άρθρο 8		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 3			
Άρθρο 9		Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 1			
Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 1		Άρθρο 4 παράγραφος 4 εδάφιο 1 και 2			
Άρθρο 10 παράγραφος 2 εδάφιο 3					Άρθρο 2 παράγραφος 1 εδάφιο 2
Άρθρο 11		Άρθρο 4 παράγραφος 4 εδάφιο 3			
Άρθρο 12 παράγραφος 1		Άρθρο 5 εδάφιο 1			
Άρθρο 12 παράγραφος 2		Άρθρο 5 εδάφιο 2			
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως θ)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 1 έως 9	Άρθρο 1 εδάφιο 1		
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 10 εδάφιο 1			
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία ια) έως ν)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 11 έως 14			
Άρθρο 13 παράγραφος 1		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 10 εδάφιο 2			
Άρθρο 13 παράγραφος 2			Άρθρο 1 εδάφιο 2		
Άρθρο 14		Άρθρο 5α			
Άρθρο 15 παράγραφος 1		Άρθρο 6			
Άρθρο 15 παράγραφος 2 και 3		Άρθρο 7			
Άρθρο 16					Άρθρο 6
Άρθρο 17 παράγραφος 1					Άρθρο 7 παράγραφος 1
Άρθρο 17 παράγραφος 2					Άρθρο 7 παράγραφος 3
Άρθρο 17 παράγραφος 3					Άρθρο 4 εδάφιο 2
Άρθρο 18					Άρθρο 8
Άρθρο 19					Άρθρο 9
Άρθρο 20 πρώτο εδάφιο					Άρθρο 2 παράγραφος 3

Άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο				Άρθρο 9
Άρθρο 21		Άρθρο 8		
Άρθρο 22		Άρθρο 8α		
Άρθρο 23		Άρθρο 9		
Άρθρο 24		Άρθρο 10		
Άρθρο 25		Άρθρο 5β		
Άρθρο 26 παράγραφος 1 και 2		Άρθρο 12		
Άρθρο 26 παράγραφος 3		Άρθρο 15 παράγραφος 2		
Άρθρο 27 παράγραφος 1		Άρθρο 14 παράγραφος 1 εδάφιο 1		
Άρθρο 27 παράγραφος 2		Άρθρο 14 παράγραφος 1 εδάφιο 2		
Άρθρο 27 παράγραφος 3		Άρθρο 14 παράγραφος 2		
Άρθρο 27 παράγραφος 4 και 5		Άρθρο 14 παράγραφος 3 και 4		
Άρθρο 28		Άρθρο 15 παράγραφος 1		
Άρθρο 29		Άρθρο 13		
Άρθρο 30		Άρθρο 11		
Άρθρο 31 παράγραφος 1		Άρθρο 16 παράγραφος 1		
Άρθρο 31 παράγραφος 2		Άρθρο 16 παράγραφος 2	Άρθρο 2	
Άρθρο 31 παράγραφος 3		Άρθρο 16 παράγραφος 3		
Άρθρο 32 παράγραφος 1		Άρθρο 17 παράγραφος 3		
Άρθρο 32 παράγραφος 2		Άρθρο 17 παράγραφος 1		
Άρθρο 32 παράγραφος 3		Άρθρο 17 παράγραφος 2		
Άρθρο 32 παράγραφος 4		Άρθρο 17 παράγραφος 4		
Άρθρο 33		Άρθρο 18		
Άρθρο 34		Άρθρο 19		
Άρθρο 35		Άρθρο 20		
Άρθρο 36		Άρθρο 21		
Άρθρο 37		Άρθρο 22 παράγραφος 1		



Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 38		Άρθρο 22 παράγραφος 2, 3 και 4			
Άρθρο 39		Άρθρο 23			
Άρθρο 40		Άρθρο 23α			
Άρθρο 41		Άρθρο 23β			
Άρθρο 42		Άρθρο 23γ			
Άρθρο 43		Άρθρο 22 παράγραφος 5			
Άρθρο 44		Άρθρο 24			
Άρθρο 45		Άρθρο 25			
Άρθρο 46		Άρθρο 26			
Άρθρο 47		Άρθρο 28 παράγραφος 1			
Άρθρο 48		Άρθρο 28 παράγραφος 2			
Άρθρο 49		Άρθρο 28 παράγραφος 3			
Άρθρο 50		Άρθρο 27			
Άρθρο 51		Άρθρο 27α			
Άρθρο 52		Άρθρο 29			
Άρθρο 53		Άρθρο 31			
Άρθρο 54		Άρθρο 32			
Άρθρο 55 παράγραφος 1		Άρθρο 30 παράγραφος 1 εδάφιο 1 και 2			
Άρθρο 55 παράγραφος 2		Άρθρο 30 παράγραφος 1 εδάφιο 3			
Άρθρο 55 παράγραφος 3		Άρθρο 30 παράγραφος 2			
Άρθρο 56		Άρθρο 33			
Άρθρο 57					Άρθρο 3
Άρθρο 58 παράγραφος 1 έως 3		Άρθρο 43			
Άρθρο 58 παράγραφος 4		Άρθρο 47			
Άρθρο 59 παράγραφος 1		Άρθρο 44			
Άρθρο 59 παράγραφος 2		Άρθρο 45			

Άρθρο 59 παράγραφος 3		Άρθρο 47			
Άρθρο 60		Άρθρο 46			
Άρθρο 61 παράγραφος 1		Άρθρο 48 εδάφιο 1			
Άρθρο 61 παράγραφος 2		Άρθρο 48 εδάφιο 2			
Άρθρο 61 παράγραφος 3		Άρθρο 48 εδάφιο 3			
Άρθρο 62		Άρθρο 49 εδάφιο 1			
Άρθρο 63		Άρθρο 50			
Άρθρο 64 παράγραφος 1					Άρθρο 2 παράγραφος 2
Άρθρο 64 παράγραφος 2					Άρθρο 7 παράγραφος 2
Άρθρο 65 παράγραφος 1		Άρθρο 50α παράγραφος 1 εδάφιο 1 και 3			
Άρθρο 65 παράγραφος 2, 3 και 4		Άρθρο 65 παράγραφος 2, 3 και 4			
Άρθρο 66		Άρθρο 50β			
Άρθρο 67		Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 3			
Άρθρο 68		Άρθρο 1 παράγραφος 5			
Άρθρο 69		Άρθρο 50γ			
Άρθρο 70		Άρθρο 4 παράγραφος 5			
Άρθρο 71				Άρθρο 4	
Άρθρο 72		Άρθρο 42ε			
Άρθρο 73		Άρθρο 42α			
Άρθρο 74		Άρθρο 42γ			
Άρθρο 76		Άρθρο 42στ			
Άρθρο 77 παράγραφος 1		Άρθρο 42ζ			
Άρθρο 42ζ		άρθ 42β εδάφιο 2			
Άρθρο 78		Άρθρο 42η			
Άρθρο 75		Άρθρο 42δ			
Άρθρο 79		Άρθρο 42θ			
Άρθρο 80 παράγραφος 1		Άρθρο 34 εδάφια 1 και 2			

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 80 παράγραφος 2				Άρθρο 3 παράγραφος 1	
Άρθρο 80 παράγραφος 3		Άρθρο 34 εδάφιο 3			
Άρθρο 81 παράγραφος 1		Άρθρο 35			
Άρθρο 81 παράγραφος 2				Άρθρο 3 παράγραφος 2	
Άρθρο 82				Άρθρο 3 παράγραφος 3	
Άρθρο 83		Άρθρο 36			
Άρθρο 84		Άρθρο 37			
Άρθρο 85		Άρθρο 38			
Άρθρο 86					Άρθρο 4 εδάφιο 1
Άρθρο 87		Άρθρο 38α			
Άρθρο 88			Άρθρο 2α		
Άρθρο 89		Άρθρο 42ι	Άρθρο 2β		
Άρθρο 90		Άρθρο 39			
Άρθρο 91		Άρθρο 42			
Άρθρο 92					Άρθρο 5
Άρθρο 93		Άρθρο 24α			
Άρθρο 94		Άρθρο 40, 41 και 49 εδάφιο 2			
Άρθρο 95		Άρθρο 4 παράγραφος 2 εδάφιο 2			
Άρθρο 96	—	—	—	—	—
Άρθρο 97	—	—	—	—	—
Άρθρο 98	—	—	—	—	—
Παράρτημα Ι			Παράρτημα		
Παράρτημα ΙΙ	—	—	—	—	—
Παράρτημα ΙΙΙ	—	—	—	—	—

**ΟΔΗΓΙΑ 2001/83/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**

**της 6ης Νοεμβρίου 2001**

**περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση**

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 95,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής <sup>(1)</sup>,

Αποφασίζοντας σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης <sup>(2)</sup>,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Η οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Ιανουαρίου 1965, περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φάρμακα <sup>(3)</sup>· η οδηγία 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 φαρμάκων <sup>(4)</sup>. 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 <sup>(5)</sup>. Η οδηγία 89/342/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 3ης Μαΐου 1989, για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνίστανται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς ή αλλεργιογόνα <sup>(6)</sup>. Η οδηγία 89/343/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 3ης Μαΐου 1989, για την επέκταση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση πρόσθετων διατάξεων για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα <sup>(7)</sup>. Η οδηγία 89/381/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 14ης Ιουνίου 1989, που επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών ή διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοκατασκευάσματα και θεσπίζει ειδικές διατάξεις για τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος <sup>(8)</sup>. Η οδηγία 92/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της

31ης Μαρτίου 1992, σχετικά με τη χονδρική πώληση φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση <sup>(9)</sup>. Η οδηγία 92/26/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 1992, σχετικά με την κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση <sup>(10)</sup>. Η οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 1992, σχετικά με την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπους <sup>(11)</sup>. Η οδηγία 92/28/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 1992, για τη διαφήμιση των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπους <sup>(12)</sup>. Η οδηγία 92/73/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 22ας Σεπτεμβρίου 1992, για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων για τα φάρμακα και τη θέσπιση συμπληρωματικών διατάξεων για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα <sup>(13)</sup>, έχουν τροποποιηθεί επανειλημμένα και κατά τρόπο ουσιαστικό είναι, ως εκ τούτου, σκόπιμη, για λόγους σαφήνειας και εξορθολογισμού, η κωδικοποίηση των εν λόγω οδηγιών σε ένα ενιαίο κείμενο.

(2) Κάθε κανόνας που διέπει την παραγωγή, διανομή ή χρησιμοποίηση φαρμάκων πρέπει να έχει ως βασικό στόχο την προστασία της δημόσιας υγείας.

(3) Πάντως, ο σκοπός αυτός πρέπει να επιτευχθεί με μέσα που δεν θα εμποδίζουν την ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας και την εμπορία των φαρμάκων εντός της Κοινότητας.

(4) Οι διαφορές μεταξύ ορισμένων εθνικών διατάξεων και ιδίως μεταξύ των διατάξεων των σχετικών με τα φάρμακα, πλην των ουσιών ή συνθέσεων ουσιών που είναι είδη διατροφής, ζωτροφές ή είδη προσωπικής υγιεινής, έχουν ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση των συναλλαγών επί των φαρμάκων στο εσωτερικό της Κοινότητας και έχουν, εκ του γεγονότος τούτου, άμεση επίπτωση στη λειτουργία της εσωτερικής αγοράς.

(5) Πρέπει, συνεπώς, να εξαιρεθούν τα εμπόδια αυτά και για να επιτευχθεί ο σκοπός αυτός είναι αναγκαία η προσέγγιση των διατάξεων αυτών.

(6) Για να μειωθούν οι ανισότητες που υπάρχουν, πρέπει αφενός μεν να καθορισθούν οι κανόνες που αφορούν τον έλεγχο των φαρμάκων, αφετέρου δε να ορισθούν οι υποχρεώσεις που πρέπει να εκπληρώνουν οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, για να εξασφαλισθεί η τήρηση των νομικών διατάξεων.

<sup>(1)</sup> ΕΕ C 368 της 20.12.1999, σ. 3.

<sup>(2)</sup> Γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 3ης Ιουλίου 2001 (δεν δημοσιεύθηκε ακόμα στην Επίσημη Εφημερίδα) και απόφαση του Συμβουλίου της 27ης Σεπτεμβρίου 2001.

<sup>(3)</sup> ΕΕ L 22 της 9.2.1965, σ. 369/65· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 93/39/ΕΟΚ (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 22).

<sup>(4)</sup> ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/83/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 243 της 15.9.1999, σ. 9).

<sup>(5)</sup> ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 13· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2000/38/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 28).

<sup>(6)</sup> ΕΕ L 142 της 25.5.1989, σ. 14.

<sup>(7)</sup> ΕΕ L 142 της 25.5.1989, σ. 16.

<sup>(8)</sup> ΕΕ L 181 της 28.6.1989, σ. 44.

<sup>(9)</sup> ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 1.

<sup>(10)</sup> ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 5.

<sup>(11)</sup> ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 8.

<sup>(12)</sup> ΕΕ L 113 της 30.4.1992, σ. 13.

<sup>(13)</sup> ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 8.

- (7) Οι έννοιες του επιβλαβούς και της θεραπευτικής ενέργειας, δύνανται να εξετάζονται μόνον ως προς την αμοιβαία μεταξύ τους σχέση και έχουν μόνο σχετική σημασία, η οποία εκτιμάται σε συνάρτηση με την πρόοδο της επιστήμης, λαμβάνοντας υπόψη τον προορισμό του φαρμάκου. Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας κυκλοφορίας πρέπει να αποδεικνύουν ότι το όφελος που συνδέεται με την αποτελεσματικότητα υπερσχύει των πιθανών κινδύνων.
- (8) Οι προδιαγραφές και τα πρωτόκολλα για την εκτέλεση των δοκιμών επί των φαρμάκων, που είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για τον έλεγχο των φαρμάκων και επομένως για τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας, δύνανται να διευκολύνουν την κυκλοφορία των φαρμάκων με τη θέσπιση κοινών κανόνων για τη διεξαγωγή των δοκιμών, τη συγκρότηση των φακέλων και την εξέταση των αιτήσεων.
- (9) Η πείρα που έχει αποκτηθεί έδειξε ότι είναι σκόπιμο να καθοριστούν σαφέστερα οι περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν είναι αναγκαίο να προσκομίζονται τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή κλινικών δοκιμών προκειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για φάρμακο που είναι ουσιαστικά παρεμφερές με άλλο φάρμακο που έχει εγκριθεί, χωρίς ωστόσο να θίγονται τα συμφέροντα των καινοτομουσών εταιρειών.
- (10) Ωστόσο, για λόγους δημόσιας τάξης αντενδεικνύεται η επανάληψη δοκιμών στον άνθρωπο ή σε ζώα, χωρίς να υπάρχει επιτακτική ανάγκη.
- (11) Η υιοθέτηση των ιδίων προδιαγραφών και πρωτοκόλλων από όλα τα κράτη μέλη θα επιτρέψει στις αρμόδιες αρχές να αποφασίζουν βάσει ομοιομόρφων δοκιμών και ενιαίων κριτηρίων, και θα συμβάλει επομένως, στο να προλαμβάνονται οι διαφορές εκτιμήσεων.
- (12) Με εξαίρεση τα φάρμακα που υπάγονται στην κεντρική κοινοτική διαδικασία εγκρίσεως που καθιερώνεται με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου της 22ας Ιουλίου 1993 για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων<sup>(1)</sup>, η άδεια για την κυκλοφορία φαρμάκου που εκδίδεται από την αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους πρέπει να αναγνωρίζεται από τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου φαρμάκου μπορεί να δημιουργήσει κινδύνους για τη δημόσια υγεία: σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ κρατών μελών ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα φαρμάκου, πρέπει να γίνεται επιστημονική αξιολόγηση του θέματος σε κοινοτικό επίπεδο, για την έκδοση μιας ενιαίας απόφασης όσον αφορά τα σημεία της διαφωνίας, η οποία είναι δεσμευτική για τα οικεία κράτη μέλη. Η απόφαση αυτή πρέπει να λαμβάνεται με ταχεία διαδικασία που διασφαλίζει τη στενή συνεργασία μεταξύ της Επιτροπής και των κρατών μελών.
- (13) Για το σκοπό αυτό πρέπει να συσταθεί επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, υπαγόμενη στον ευρωπαϊκό οργανισμό για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, που συνεστήθη από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου.
- (14) Η παρούσα οδηγία αποτελεί ένα σημαντικό στάδιο για την πραγματοποίηση της ελεύθερης κυκλοφορίας των φαρμάκων και για τον σκοπό αυτόν, αλλά, αφού ληφθεί υπόψη η αποκτηθείσα πείρα, ιδίως μέσα στο πλαίσιο της εν λόγω επιτροπής φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, μπορεί να αποδειχθεί αναγκαία η λήψη νέων μέτρων για την εξάλειψη των εμποδίων που υπάρχουν ακόμα στην ελεύθερη κυκλοφορία.
- (15) Για την καλύτερη προστασία της δημόσιας υγείας και προς αποφυγή της άσκοπης επανάληψης εργασιών κατά την εξέταση αιτήσεως για την άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου, τα κράτη μέλη πρέπει να καταρτίζουν συστηματικά εκθέσεις αξιολόγησης σχετικά με κάθε φάρμακο που εγκρίνουν, και να τις ανταλλάσσουν εφόσον αυτό ζητείται. Περαιτέρω, ένα κράτος μέλος πρέπει να μπορεί να αναστέλλει την εξέταση αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος με προοπτική να αναγνωρίσει την απόφαση στην οποία πρόκειται να καταλήξει το τελευταίο αυτό κράτος μέλος.
- (16) Μετά την εγκαθίδρυση της εσωτερικής αγοράς, οι ειδικοί έλεγχοι για τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων που εισάγονται από τρίτες χώρες είναι δυνατόν να καταργηθούν μόνον εφόσον η Κοινότητα προβεί στις κατάλληλες ρυθμίσεις προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι αναγκαίοι έλεγχοι διενεργούνται στη χώρα εξαγωγής.
- (17) Είναι απαραίτητο να υιοθετηθούν ειδικές διατάξεις για τα ανοσολογικά και ομοιοπαθητικά φάρμακα και τα ραδιοφάρμακα καθώς και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα, ή τον ορό ανθρώπινου αίματος.
- (18) Όλοι οι κανόνες που διέπουν τα ραδιοφάρμακα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις διατάξεις της οδηγίας 84/466/Ευρατόμ του Συμβουλίου της 3ης Σεπτεμβρίου 1984 για τον καθορισμό των θεμελιωδών μέτρων σχετικά με την προστασία από τις ακτινοβολίες όσων υποβάλλονται σε ιατρικές εξετάσεις και θεραπευτική αγωγή<sup>(2)</sup> πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τις διατάξεις της οδηγίας 80/836/Ευρατόμ του Συμβουλίου της 15ης Ιουλίου 1980 περί τροποποίησης των οδηγιών για τον καθορισμό των βασικών κανόνων προστασίας της υγείας του πληθυσμού και των εργα-

(<sup>1</sup>) ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 649/98 της Επιτροπής (ΕΕ L 88 της 24.3.1998, σ. 7).

(<sup>2</sup>) ΕΕ L 265 της 5.10.1984, σ. 1· οδηγία που καταργήθηκε από 13.5.2000 δυνάμει της οδηγίας 97/43/Ευρατόμ (ΕΕ L 180 της 9.7.1997, σ. 22).

- ζομένων από τους κινδύνους που προκύπτουν από ιοντιζουσες ακτινοβολίες<sup>(1)</sup>, της οποίας στόχος είναι η διασφάλιση της προστασίας των εργαζομένων ή των ασθενών από επίπεδα ιοντιζουσών ακτινοβολιών, υπερβολικά ή ασκόπως αυξημένα, και ιδίως τις διατάξεις του άρθρου 5 στοιχείο γ) σύμφωνα με το οποίο απαιτείται προηγούμενη άδεια για την προσθήκη ραδιενεργών ουσιών σε φάρμακα καθώς και για την εισαγωγή τέτοιων φαρμάκων.
- (19) Η Κοινότητα υποστηρίζει πλήρως τις προσπάθειες του Συμβουλίου της Ευρώπης για την προαγωγή της εθελοντικής και μη αμειβόμενης αιμοδοσίας, ώστε να επιτευχθεί η αυτάρκεια της Κοινότητας στον εφοδιασμό με προϊόντα αίματος και η τήρηση των ηθικών αρχών στο εμπόριο θεραπευτικών ουσιών ανθρώπινης προέλευσης.
- (20) Οι κανόνες που αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος πρέπει να τυγχάνουν ενιαίας εφαρμογής τόσο στους δημόσιους όσο και στους ιδιωτικούς φορείς, καθώς και σε ό,τι αφορά το αίμα και το πλάσμα που εισάγονται από τρίτες χώρες.
- (21) Λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, όπως η πολύ χαμηλή περιεκτικότητά τους σε δραστικές ουσίες και η δυσκολία εφαρμογής σ' αυτά της συμβατικής στατιστικής μεθοδολογίας σχετικά με τις κλινικές δοκιμές, φαίνεται προτιμότερο να προβλεφθεί μια διαδικασία ειδικής απλοποιημένης καταχώρησης για τα παραδοσιακά ομοιοπαθητικά φάρμακα, που κυκλοφορούν στην αγορά χωρίς θεραπευτική ένδειξη, με φαρμακευτική μορφή και σε ποσολογία που δεν παρουσιάζει κίνδυνο για τον ασθενή.
- (22) Τα ανθρωποσοφικά φάρμακα, τα οποία περιγράφονται σε μία επίσημη φαρμακοποιία και τα οποία παρασκευάζονται με ομοιοπαθητική μέθοδο, μπορούν να εξομοιωθούν, όσον αφορά την καταχώρηση και την άδεια κυκλοφορίας με ομοιοπαθητικά φάρμακα.
- (23) Πρέπει κατά προτεραιότητα να παρέχεται στους χρήστες των ομοιοπαθητικών φαρμάκων μια ένδειξη που να τονίζει σαφώς τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα και να τους δίδονται επαρκείς εγγυήσεις ως προς το αβλαβές και την ποιότητά τους.
- (24) Πρέπει να εναρμονιστούν οι κανόνες σχετικά με την παρασκευή, τον έλεγχο και τις επιθεωρήσεις των ομοιοπαθητικών φαρμάκων ώστε να είναι δυνατή η κυκλοφορία σε όλη την Κοινότητα ασφαλών και καλής ποιότητας φαρμάκων.
- (25) Για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά με θεραπευτικές ενδείξεις ή υπό μορφή που ενδέχεται να παρουσιάζει κινδύνους σε σχέση με το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να εφαρμόζονται οι
- συνήθεις κανόνες άδειας κυκλοφορίας των φαρμάκων· ιδίως, τα κράτη μέλη που έχουν παράδοση στην ομοιοπαθητική, πρέπει να μπορούν να εφαρμόζουν ιδιαίτερους κανόνες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των δοκιμών που αποβλέπουν στην εξακρίβωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών, υπό την προϋπόθεση ότι θα τους κοινοποιούν στην Επιτροπή.
- (26) Για την διευκόλυνση της κυκλοφορίας των φαρμάκων και για την αποφυγή επαναλήψεως του ελέγχου σε άλλο Κράτος μέλος, ο οποίος έχει ήδη γίνει σε κράτος μέλος, πρέπει να καθορισθούν οι ελάχιστες προϋποθέσεις παραγωγής και εισαγωγής προελεύσεως τρίτων χωρών και η χορήγηση των σχετικών αδειών παραγωγής και εισαγωγής.
- (27) Στα Κράτη μέλη πρέπει η επίβλεψη και ο έλεγχος της παραγωγής των φαρμάκων να διενεργούνται από πρόσωπα που ανταποκρίνονται στους ελάχιστους όρους της ειδικεύσεως.
- (28) Προτού χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για ένα ανοσολογικό φάρμακο ή ένα φάρμακο με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, ο παρασκευαστής οφείλει να αποδείξει ότι είναι ικανός να διασφαλίσει κατά τρόπο συνεχή την ομοιομορφία των παρτίδων. Σε ό,τι αφορά στα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα, ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος πρέπει επίσης να αποδείξει, στο βαθμό που το επιτρέπει η τεχνική πρόοδος ότι δεν υπάρχουν μολύνσεις από ιούς.
- (29) Θα πρέπει να εναρμονισθούν οι όροι χορήγησης των φαρμάκων στο κοινό.
- (30) Κάθε πρόσωπο που μετακινείται στην Κοινότητα έχει το δικαίωμα να φέρει μαζί του εύλογη ποσότητα φαρμάκων που έχει λάβει νομίμως για προσωπική του χρήση. Πρέπει, επίσης, ένα πρόσωπο εγκατεστημένο σε κράτος μέλος να είναι δυνατόν να παραλάβει εύλογη ποσότητα φαρμάκων που προορίζονται για προσωπική του χρήση και τα οποία αποστέλλονται από άλλο κράτος μέλος. Πρέπει, συνεπώς, στο πλαίσιο αυτό, να επιτευχθεί προσέγγιση των όρων χορήγησης φαρμάκων στο κοινό.
- (31) Δυνάμει του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, ορισμένα φάρμακα πρέπει να λάβουν κοινοτική άδεια για να διατεθούν στην αγορά· θα πρέπει, στο πλαίσιο αυτό, να καθορισθεί η κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων που καλύπτονται από κοινοτική άδεια κυκλοφορίας. Πρέπει, συνεπώς, να καθορισθούν τα κριτήρια με βάση τα οποία θα λαμβάνονται οι κοινοτικές αποφάσεις.
- (32) Είναι, κατά συνέπεια, σκόπιμο, σε μια πρώτη φάση, να εναρμονισθούν οι βασικές αρχές που εφαρμόζονται στην κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων στην Κοινότητα ή στο συγκεκριμένο κράτος μέλος, σύμφωνα με τις αρχές που έχουν ήδη καθιερωθεί για το θέμα αυτό από το Συμβούλιο της Ευρώπης καθώς και από τις εργασίες εναρμόνισης που έχουν πραγματοποιηθεί στα πλαίσια των Ηνωμένων Εθνών όσον αφορά τα ναρκωτικά και τα ψυχοτρόπα φάρμακα.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 246 της 17.9.1980, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 84/467/ΕΟΚ (ΕΕ L 265 της 5.10.1984, σ. 4). Οδηγία που καταργήθηκε από 13.5.2000 από την οδηγία 96/29/Ευρατόμ (ΕΕ L 314 της 4.12.1996, σ. 20).

- (33) Οι διατάξεις που αναφέρονται στην κατάταξη για τη χορήγηση των φαρμάκων δεν θίγουν τις διατάξεις των εθνικών συστημάτων κοινωνικών ασφαλίσεων οι οποίες αφορούν την επιστροφή των χρημάτων ή την πληρωμή των φαρμάκων που χορηγούνται με ιατρική συνταγή.
- (34) Πολλές πράξεις χονδρικής πώλησης φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση είναι πιθανόν να καλύπτουν ταυτόχρονα πολλά κράτη μέλη.
- (35) Θα πρέπει να ελέγχεται ολόκληρη η αλυσίδα διανομής φαρμάκων, από την παρασκευή ή την εισαγωγή τους στην Κοινότητα μέχρι τη χορήγησή τους στο κοινό, κατά τρόπο που να διασφαλίζεται ότι η διατήρησή τους, η μεταφορά τους και ο εν γένει χειρισμός τους γίνεται υπό τις κατάλληλες συνθήκες οι διατάξεις που θα πρέπει να θεσπιστούν για το σκοπό αυτό θα διευκολύνουν σημαντικά την απόσυρση από την αγορά ελαττωματικών προϊόντων και θα επιτρέψουν την αποτελεσματικότερη καταπολέμηση των παραποιήσεων.
- (36) Κάθε πρόσωπο που συμμετέχει στη χονδρική πώληση των φαρμάκων πρέπει να έχει ειδική άδεια ωστόσο, από την υποχρέωση κατοχής της άδειας αυτής θα πρέπει να εξαιρούνται οι φαρμακοποιοί και τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν φάρμακα στο κοινό και που περιορίζονται στη δραστηριότητα αυτή ωστόσο, για να διασφαλισθεί ο έλεγχος του συνόλου της αλυσίδας διανομής των φαρμάκων, οι φαρμακοποιοί και τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν φάρμακα στο κοινό πρέπει να τηρούν βιβλία στα οποία θα καταγράφουν τις εισερχόμενες συναλλαγές.
- (37) Η άδεια πρέπει να υπόκειται σε ορισμένες βασικές απαιτήσεις, των οποίων την τήρηση ελέγχει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος κάθε κράτος μέλος πρέπει να αναγνωρίζει τις άδειες που χορηγούνται από τα άλλα κράτη μέλη.
- (38) Ορισμένα κράτη μέλη επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους που προμηθεύουν φάρμακα, στους φαρμακοποιούς και στα πρόσωπα που έχουν άδεια χορήγησης φαρμάκων στο κοινό ορισμένες υποχρεώσεις δημόσιας υπηρεσίας. Τα κράτη μέλη πρέπει να μπορούν να επιβάλλουν τις υποχρεώσεις αυτές στους χονδρεμπόρους που είναι εγκατεστημένοι στο έδαφος τους. Πρέπει επίσης να μπορούν να τις επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους άλλων κρατών μελών, υπό τον όρο δεν επιβάλλουν καμία υποχρέωση αυστηρότερη από εκείνες που επιβάλλουν στους χονδρεμπόρους της χώρας τους και εφόσον οι υποχρεώσεις αυτές μπορούν να θεωρηθούν αιτιολογημένες για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας και είναι ανάλογες προς το στόχο στον οποίο αποβλέπει η προστασία αυτή.
- (39) Πρέπει να προσδιορισθούν οι λεπτομερείς κανόνες σύμφωνα με τους οποίους πρέπει να διενεργείται η επισήμανση και να συντάσσεται το φύλλο οδηγιών.
- (40) Οι διατάξεις σχετικά με την ενημέρωση των ασθενών πρέπει να διασφαλίζουν υψηλό επίπεδο προστασίας των καταναλωτών ούτως ώστε να είναι δυνατή η σωστή χρήση των φαρμάκων, με βάση πλήρη και κατανοητή ενημέρωση.
- (41) Η κυκλοφορία στην αγορά των φαρμάκων, των οποίων η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών έγιναν σύμφωνα με την παρούσα οδηγία, δεν πρέπει να απαγορεύεται ή να εμποδίζεται για λόγους που σχετίζονται με την επισήμανση ή με το φύλλο οδηγιών.
- (42) Η παρούσα οδηγία δεν πρέπει να θίγει την εφαρμογή των μέτρων που λαμβάνονται δυνάμει της οδηγίας 84/450/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 10ης Σεπτεμβρίου 1984 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την παραπλανητική διαφήμιση <sup>(1)</sup>.
- (43) Επί πλέον τα κράτη μέλη έχουν θεσπίσει ειδικά μέτρα για τη διαφήμιση των φαρμάκων· υπάρχουν αποκλίσεις μεταξύ των εν λόγω μέτρων· οι αποκλίσεις αυτές έχουν επιπτώσεις στη λειτουργία της εσωτερικής αγοράς, δεδομένου ότι η διαφήμιση που ενεργείται σε κράτος μέλος ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στα άλλα κράτη μέλη.
- (44) Η οδηγία 89/552/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 3ης Οκτωβρίου 1989 για το συντονισμό ορισμένων νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την άσκηση τηλεοπτικών δραστηριοτήτων <sup>(2)</sup> απαγορεύει την τηλεοπτική διαφήμιση για τα φάρμακα που διατίθενται μόνο με ιατρική συνταγή στο κράτος μέλος στη δικαιοδοσία του οποίου υπάγεται ο ραδιοτηλεοπτικός οργανισμός. Είναι σκόπιμο να γενικευθεί η αρχή αυτή, επεκτείνοντάς την και στα υπόλοιπα μέσα ενημέρωσης.
- (45) Η απευθυνόμενη στο ευρύ κοινό διαφήμιση φαρμάκων που μπορούν να χορηγηθούν χωρίς ιατρική συνταγή ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, σε περίπτωση που θα ήταν υπερβολική ή απερισκεπτική. Η διαφήμιση αυτή, όταν επιτρέπεται, πρέπει συνεπώς να ικανοποιεί ορισμένα βασικά κριτήρια που είναι σκόπιμο να καθοριστούν.
- (46) Εξάλλου, πρέπει να απαγορευθεί η διανομή δωρεάν δειγμάτων στο κοινό για λόγους διαφήμισης.
- (47) Η διαφήμιση φαρμάκων που απευθύνεται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να τα χορηγούν συμβάλλει στην ενημέρωση των εν λόγω προσώπων. Είναι, ωστόσο, σκόπιμο να υπόκειται σε αυστηρές προϋποθέσεις και σε αποτελεσματικό έλεγχο, με βάση ιδίως τις εργασίες που πραγματοποιούνται στα πλαίσια του Συμβουλίου της Ευρώπης.
- (48) Η διαφήμιση των φαρμάκων πρέπει να υπόκειται σε κατάλληλο και αποτελεσματικό έλεγχο· είναι σκόπιμο, για το σκοπό αυτό, να ληφθούν ως παραδείγματα οι μηχανισμοί ελέγχου που θεσπίζει η οδηγία 84/450/ΕΟΚ.
- (49) Οι ιατρικοί επισκέπτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση των πωλήσεων των φαρμάκων. Θα πρέπει, επομένως, να τους επιβληθούν ορισμένες υποχρεώσεις, και ειδικότερα η υποχρέωση χορήγησης στο πρόσωπο το οποίο επισκέπτονται μιας περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 250 της 19.9.1984, σ. 17· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 97/55/ΕΚ (ΕΕ L 290 της 23.10.1997, σ. 18).

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 298 της 17.10.1989, σ. 23· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 97/36/ΕΚ (ΕΕ L 202 της 30.7.1997, σ. 60).

- (50) Τα άτομα τα εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές φαρμάκων πρέπει να είναι σε θέση να ασκούν τα καθήκοντά τους αυτά με πλήρη αντικειμενικότητα, χωρίς να επηρεάζονται από άμεσα ή έμμεσα οικονομικά κίνητρα.
- (51) Θα πρέπει να επιτρέπεται η χορήγηση δωρεάν δειγμάτων φαρμάκων, τηρουμένων ορισμένων περιοριστικών όρων, στα άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές φαρμάκων ή να προμηθεύουν φάρμακα, προκειμένου αυτά να εξοικειώνονται με τα νέα φάρμακα και να αποκτούν κάποια εμπειρία σχετικά με τη χρήση τους.
- (52) Μολονότι είναι σημαντικό τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές ή φάρμακα, να διαθέτουν αμερόληπτες και αντικειμενικές πηγές πληροφοριών για τα διαθέσιμα στην αγορά φάρμακα, εναπόκειται ωστόσο στα κράτη μέλη να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα για το σκοπό αυτό, ανάλογα με τις ιδιαίτερες ανάγκες τους.
- (53) Πρέπει, κάθε επιχείρηση που παρασκευάζει ή εισάγει φάρμακα να λαμβάνει τα απαιτούμενα μέτρα ώστε κάθε πληροφορία που κοινοποιείται σχετικά με ένα φάρμακο να είναι σύμφωνη με τους όρους χρήσεως που έχουν εγκριθεί.
- (54) Προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι μετά τη θέση τους σε κυκλοφορία τα φάρμακα είναι ασφαλή, απαιτείται συνεχής προσαρμογή των κοινοτικών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην επιστημονική και τεχνική πρόοδο.
- (55) Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη οι αλλαγές που συνεπάγεται η διεθνής εναρμόνιση των ορισμών, της ορολογίας και των τεχνολογικών επιτευγμάτων στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.
- (56) Η εντεινόμενη χρήση ηλεκτρονικών δικτύων επικοινωνίας για τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικά με τις παρενέργειες φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας αποβλέπει στο να επιτρέπει στις αρμόδιες αρχές να εξασφαλίζουν ότι υπάρχει ταυτόχρονη κοινολόγηση αυτών των πληροφοριών.
- (57) Είναι προς το συμφέρον της Κοινότητας να εξασφαλίσει την εναρμόνιση των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης που εφαρμόζονται αφενός στα φάρμακα που εγκρίθηκαν με κεντρική διαδικασία και, αφετέρου, σε εκείνα που έγιναν αντικείμενο άλλης διαδικασίας.
- (58) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να είναι υπεύθυνοι σε προληπτική βάση για τις διεξαγόμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν τα φάρμακα τα οποία έδωσαν σε κυκλοφορία.
- (59) Τα απαιτούμενα μέτρα για την εφαρμογή της παρούσας πράξης θεσπίζονται σύμφωνα με την απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου της 28ης Ιουνίου 1999 για τον καθορισμό των όρων άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων που ανατίθενται στην Επιτροπή <sup>(1)</sup>.

- (60) Η Επιτροπή πρέπει να εξουσιοδοτηθεί να θεσπίζει κάθε αναγκαία μεταβολή στο παράρτημα I για να το προσαρμόζει στην επιστημονική και την τεχνική πρόοδο.
- (61) Η παρούσα οδηγία δεν επηρεάζει τις υποχρεώσεις των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο των οδηγιών που αναφέρονται στο παράρτημα II, μέρος Β,

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

ΤΙΤΛΟΣ I

**ΟΡΙΣΜΟΙ**

Άρθρο 1

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας νοείται ως:

1. **Φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα:**

κάθε φάρμακο παρασκευασμένο εκ των προτέρων, που τίθεται στην κυκλοφορία υπό ειδική ονομασία και σε ιδιαίτερη συσκευασία.

2. **Φάρμακο:**

κάθε ουσία ή σύνθεση ουσιών που χαρακτηρίζεται ως έχουσα θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών ανθρώπων.

Θεωρείται, ομοίως, ως φάρμακο, κάθε ουσία ή σύνθεση ουσιών που δύναται να χορηγηθεί σε άνθρωπο, προς το σκοπό να γίνει ιατρική διάγνωση ή να αποκατασταθούν, να βελτιωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες στον άνθρωπο.

3. **Ουσία:**

κάθε ουσία ανεξαρτήτως προελεύσεως, που μπορεί να είναι:

— ανθρώπινη, όπως:

το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγα του ανθρώπινου αίματος,

— ζωική, όπως:

οι μικροοργανισμοί, ολόκληρα ζώα, τμήματα οργάνων, ζωικές εκκρίσεις, τοξίνες, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλισματος, παράγωγα του αίματος,

— φυτική, όπως:

μικροοργανισμοί, φυτά, τμήματα φυτών, φυτικές εκκρίσεις, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσεως,

— χημική, όπως:

χημικά στοιχεία, φυσικά, χημικές ύλες και χημικά προϊόντα λαμβανόμενα εκ μετατροπής και συνθέσεως.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 184 της 17.7.1999, σ. 23.



4. *Ανοσολογικό φάρμακο:*

κάθε φάρμακο που συνίσταται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς ή αλλεργιογόνα προϊόντα:

- a) τα εμβόλια, οι τοξίνες ή οι οροί που περιλαμβάνουν ιδίως:
  - i) τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ενεργητικής ανοσοποίησης, (όπως το αντιχολερικό εμβόλιο, το BCG, το αντιπολιομυελιτικό εμβόλιο, το εμβόλιο της ευλογιάς),
  - ii) τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του βαθμού ανοσοποίησης, συμπεριλαμβανομένων ιδίως της φυματινής, της φυματινής PPD, των τοξινών που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμασίες του Schick και Dick και της βρουκιλλίνης,
  - iii) τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση παθητικής ανοσοποίησης, (όπως η διφθερτική αντιτοξίνη ή άνοσος δαμαλιτική σφαιρίνη ή αντιεμφοκυτταρική σφαιρίνη).
- β) τα αλλεργιογόνα προϊόντα, δηλαδή κάθε φάρμακο το οποίο προορίζεται για την επισήμανση ή την πρόκληση μιας ειδικής επίκτητης διαταραχής της νοσολογικής απόκρισης σε κάποιον αλλεργιογόνο παράγοντα.

5. *Ομοιοπαθητικό φάρμακο:*

κάθε φάρμακο που λαμβάνεται από προϊόντα, ουσίες ή συνθέσεις που καλούνται ομοιοπαθητικές πηγές, με μέθοδο ομοιοπαθητικής παρασκευής που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, ελλείψει αυτής, στις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως στα κράτη μέλη.

Ένα ομοιοπαθητικό φάρμακο μπορεί επίσης να περιέχει περισσότερα από ένα δραστικά συστατικά.

6. *Ραδιοφάρμακο:*

κάθε φάρμακο το οποίο, όταν είναι έτοιμο προς χρήση για ιατρικούς σκοπούς, είναι επισημασμένο με ένα ή περισσότερα ραδιονουκλεΐδια (ραδιενεργά ισότοπα).

7. *Γεννήτρια ραδιονουκλεΐδιων:*

κάθε σύστημα που περιλαμβάνει προσδεμένο ένα μητρικό ραδιονουκλεΐδιο από το οποίο παράγεται ένα θυγατρικό ραδιονουκλεΐδιο το οποίο λαμβάνεται με έκλυση ή με οποιαδήποτε άλλη μέθοδο και χρησιμοποιείται σε ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν.

8. *Κιτ ραδιονουκλεΐδιων:*

κάθε έτοιμο παρασκεύασμα το οποίο επανασυνιστάται ή συνδυάζεται με ραδιονουκλεΐδια στο τελικό ραδιοφάρμακο, συνήθως πριν τη χορήγησή του.

9. *Πρόδρομος ραδιονουκλεΐδιων:*

κάθε άλλο ραδιονουκλεΐδιο που παρασκευάζεται για τη ραδιενεργό σήμανση μιας άλλης ουσίας πριν από τη χορήγησή.

10. *Φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος:*

φάρμακα με βάση συστατικά του αίματος, τα οποία παρασκευάζονται βιομηχανικά από δημόσιες ή ιδιωτικές επιχειρήσεις: τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν ιδίως την αλβουμίνη, τους παράγοντες πήξης και τις ανοσοσφαιρίνες ανθρώπινης προέλευσης.

11. *Παρενέργεια:*

μία επιβλαβής και ανεπιθύμητη απόκριση που εμφανίζεται σε δόσεις χρησιμοποιούμενες κανονικά στον άνθρωπο για λόγους προφύλαξης, διάγνωσης ή θεραπείας ασθένειας ή για την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικής λειτουργίας.

12. *Σοβαρή παρενέργεια:*

η παρενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία ή παράταση νοσοκομειακής νοσηλείας, οδηγεί σε διαρκή ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία /διαμαρτία διαπλάσεως.

13. *Απροσδόκητη παρενέργεια:*

η παρενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

14. *Περιοδικές ενημερωμένες εκδόσεις για την ασφάλεια:*

οι περιοδικές εκδόσεις που περιέχουν τα στοιχεία των αρχείων που αναφέρονται στο άρθρο 104.

15. *Μελέτη της ασφάλειας μετά την έγκριση του φαρμάκου:*

η φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη ή κλινική δοκιμή που διεξάγεται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, με σκοπό να εντοπισθεί ή να προσδιοριστεί ποσοτικά ο κίνδυνος για την ασφάλεια εγκριθέντος φαρμάκου.

16. *Κατάχρηση φαρμάκου:*

η συνεχής ή σποραδική, εσκεμμένη υπερβολική χρήση φαρμάκου η οποία συνοδεύεται από επιβλαβείς σωματικές και ψυχολογικές επενέργειες.

## 17. Χονδρική πώληση φαρμάκων:

κάθε δραστηριότητα που συνίσταται στην προμήθεια, κατοχή, εφοδιασμό ή εξαγωγή φαρμάκων εκτός από τη διάθεση φαρμάκων στο κοινό· οι δραστηριότητες αυτές ασκούνται με τους παρασκευαστές ή τους αντιπροσώπους τους, τους εισαγωγείς, άλλους χονδρεμπόρους ή με τους φαρμακοποιούς και τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν φάρμακα στο κοινό σ' ένα κράτος μέλος.

## 18. Υποχρέωση δημόσιας υπηρεσίας:

η υποχρέωση που επιβάλλεται στους ενδιαφερόμενους χονδρεμπόρους να διαθέτουν μονίμως ένα διαφοροποιημένο σύνολο φαρμάκων καταλλήλων για την κάλυψη των απαιτήσεων ενός γεωγραφικά καθορισμένου εδάφους και για την εξασφάλιση της παράδοσης των απαιτούμενων προμηθειών σε πολύ σύντομα χρονικά διαστήματα σ' όλη την έκταση του εν λόγω εδάφους.

## 19. Ιατρική συνταγή:

κάθε συνταγή φαρμάκων που προέρχεται από επαγγελματία εξουσιοδοτημένο προς αυτό.

## 20. Ονομασία του φαρμάκου:

η ονομασία που μπορεί να είναι είτε φανταστική ονομασία, είτε κοινή ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από ένα σήμα ή την επωνυμία του παρασκευαστή· η φανταστική ονομασία δεν μπορεί να συγχέεται με την κοινή ονομασία.

## 21. Κοινή ονομασία:

η διεθνής κοινή ονομασία που προτείνεται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ή, στην περίπτωση που δεν υπάρχει, η συνήθης κοινή ονομασία.

## 22. Δοσολογία του φαρμάκου:

η περιεκτικότητα σε δραστικές ουσίες, εκφρασμένη σε ποσότητα ανά μονάδα λήψης, ανά μονάδα όγκου ή βάρους ανάλογα με την παρουσίαση.

## 23. Στοιχειώδης συσκευασία:

ο περιέκτης ή κάθε άλλη μορφή συσκευασίας που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το φάρμακο.

## 24. Εξωτερική συσκευασία:

η συσκευασία μέσα στην οποία τοποθετείται η στοιχειώδης συσκευασία.

## 25. Επισήμανση:

οι ενδείξεις επί της εξωτερικής ή επί της στοιχειώδους συσκευασίας.

## 26. Φύλλο οδηγιών:

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

## 27. Οργανισμός:

ο ευρωπαϊκός οργανισμός για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, που συνεστάθη από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

## 28. Κίνδυνος για τη δημόσια υγεία:

κάθε κίνδυνος που αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

## ΤΙΤΛΟΣ II

## ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

## Άρθρο 2

Οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας εφαρμόζονται μόνο στα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση τα οποία παράγονται βιομηχανικώς και προορίζονται να κυκλοφορήσουν στην αγορά των κρατών μελών.

## Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται:

1. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με συνταγή προορισμένη για συγκεκριμένο ασθενή (κοινώς αποκαλούμενο: γαληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιίας)·
2. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με τις ενδείξεις φαρμακοποιίας και προορίζονται να χορηγηθούν απευθείας στους ασθενείς που προμηθεύονται φάρμακα από το φαρμακείο αυτό (κοινώς αποκαλούμενο: γαληνικό σκεύασμα της (ισχύουσας) φαρμακοποιίας)·
3. στα φάρμακα που προορίζονται για πειράματα που σχετίζονται με την έρευνα και την ανάπτυξη·
4. στα ενδιάμεσα προϊόντα που προορίζονται για μεταγενέστερη βιομηχανική επεξεργασία από τον εγκεκριμένο παρασκευαστή·
5. στα ραδιονουκλείδια που χρησιμοποιούνται υπό μορφή κλειστής πηγής·
6. στο πλήρες αίμα, το πλάσμα ή τα αιμοσφαίρια ανθρώπινης προέλευσης.

## Άρθρο 4

1. Καμία διάταξη της παρούσας οδηγίας δεν συνιστά παρέκκλιση από τους κοινοτικούς κανόνες που διέπουν την προστασία από τις ακτινοβολίες των ατόμων που υποβάλλονται σε ιατρικές εξετάσεις ή θεραπεία, ή από τους κοινοτικούς κανόνες που ορίζουν τους βασικούς κανόνες προστασίας της υγείας του πληθυσμού και των εργαζομένων από τους κινδύνους που προκύπτουν από ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

2. Η παρούσα οδηγία δεν θίγει την απόφαση 86/346/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 25ης Ιουνίου 1986 για την αποδοχή, εξ ονόματος της Κοινότητας, της ευρωπαϊκής συμφωνίας περί ανταλλαγής θεραπευτικών ουσιών ανθρώπινης προελεύσεως <sup>(1)</sup>.

3. Οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας δεν θίγουν τις αρμοδιότητες των αρχών των κρατών μελών ούτε όσον αφορά τον καθορισμό των τιμών των φαρμάκων ούτε όσον αφορά την υπαγωγή τους στο πεδίο εφαρμογής των εθνικών συστημάτων ασφάλισης-υγείας, βάσει υγειονομικών, οικονομικών και κοινωνικών προϋποθέσεων.

4. Η παρούσα οδηγία δεν θίγει την εφαρμογή των εθνικών νομοθεσιών που απαγορεύουν ή περιορίζουν την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν ως αντισυλληπτικά ή για τη διακοπή της κύησης. Τα κράτη μέλη γνωστοποιούν τη σχετική εθνική νομοθεσία στην Επιτροπή.

#### Άρθρο 5

Ένα κράτος μέλος μπορεί, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και προκειμένου να ανταποκριθεί σε ειδικές ανάγκες, να εξαιρέσει από την εφαρμογή των διατάξεων της παρούσας οδηγίας τα φάρμακα που χορηγήθηκαν κατόπιν καλόπιστης και αζήτητης παραγγελίας, τα οποία παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις προδιαγραφές ενός εγκεκριμένου ιατρού και προορίζονται να χορηγηθούν στους ασθενείς του, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη.

### ΤΙΤΛΟΣ ΙΙΙ

#### ΘΕΣΗ ΣΕ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ

##### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

#### Άδεια κυκλοφορίας στην αγορά

##### Άρθρο 6

1. Κανένα φάρμακο δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά σε κράτος μέλος αν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αυτού σύμφωνα με την παρούσα οδηγία ή εάν δεν έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται επίσης για τις γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, κτ ραδιονουκλεϊδίων και ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρόδρομους ραδιονουκλεϊδίων, καθώς επίσης και για βιομηχανικώς παρασκευαζόμενα ραδιοφάρμακα.

##### Άρθρο 7

Δεν απαιτείται άδεια για ραδιοφάρμακα που παρασκευάζονται τη στιγμή της χρήσεως από άτομα ή κέντρα που, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία, είναι εξουσιοδοτημένα να χρησιμοποιούν τέτοια φάρμακα σε εγκεκριμένο υγειονομικό κέντρο, αποκλειστικά από

εγκεκριμένες γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, κτ ραδιονουκλεϊδίων ή πρόδρομους ραδιονουκλεϊδίων, σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή.

#### Άρθρο 8

1. Για να χορηγηθεί μια άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου που δεν εκδίδεται βάσει της διαδικασίας που θεσπίζεται με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, υποβάλλεται αίτηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

2. Άδεια κυκλοφορίας στην αγορά χορηγείται μόνο σε αιτούντα που είναι εγκατεστημένοι στην Κοινότητα.

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

- α) Όνομα ή εταιρική επωνυμία και κατοικία ή έδρα της εταιρείας του αιτούντος και, κατά περίπτωση, του παρασκευαστή.
- β) Ονομασία του φαρμάκου.
- γ) Σύνθεση, ποιοτική και ποσοτική, όλων των συστατικών του φαρμάκου με όρους της συνήθους ορολογίας, χωρίς εμπειρικούς χημικούς τύπους και με την κοινή διεθνή ονομασία που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον τέτοια ονομασία υφίσταται.
- δ) Περιγραφή του τρόπου παρασκευής.
- ε) Θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και παρενέργειες.
- στ) Δοσολογία, φαρμακευτική μορφή, τρόπος και οδός χορήγησης και αναμενόμενη διάρκεια ζωής του φαρμάκου.
- ζ) Εφόσον απαιτείται, επεξηγήσεις για κάθε μέτρο προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται κατά την αποθήκευση του φαρμάκου, τη χορήγησή του στον ασθενή καθώς και για τη διάθεση των υπολειμμάτων, μαζί με υπόδειξη των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζει το φάρμακο για το περιβάλλον.
- η) Περιγραφή των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παραγωγό (ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των συστατικών και του τελικού προϊόντος, ειδικές δοκιμές, παραδείγματος χάρι δοκιμές αποστείρωσης, δοκιμές για την έρευνα πυρετογόνων ουσιών, έρευνα που αφορά τα βαρέα μέταλλα, δοκιμές σταθερότητας, δοκιμές βιολογικές και τοξικής δράσεως, έλεγχοι στα ενδιάμεσα προϊόντα παραγωγής).
- θ) Αποτελέσματα των:
  - φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών δοκιμών,
  - τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμών,
  - κλινικών δοκιμών.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 207 της 30.7.1986, σ. 1.

- i) Συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 11, ένα ή περισσότερα δείγματα ή ομοιώματα της εξωτερικής ή στοιχειώδους συσκευασίας του φαρμάκου καθώς και το πληροφοριακό έντυπο.
- ii) είτε, με βάση επιστημονική λεπτομερή βιβλιογραφία, ότι το ή τα συστατικά του φαρμάκου είναι καθιερωμένες ιατρικής χρήσεως και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτά επίπεδα ασφαλείας,
- ια) Πιστοποιητικό από το οποίο να προκύπτει ότι ο παρασκευαστής έχει λάβει στην χώρα του άδεια να παράγει φάρμακα.
- iii) είτε ότι το φάρμακο είναι ουσιαστικά παρεμφερές με φάρμακο το οποίο έχει εγκριθεί, σύμφωνα με τις ισχύουσες κοινοτικές διατάξεις, από έξι τουλάχιστον χρόνια στην Κοινότητα και κυκλοφορεί στο κράτος μέλος που αφορά η αίτηση. Η περίοδος αυτή επεκτείνεται σε δέκα χρόνια όταν πρόκειται για φάρμακο υψηλής τεχνολογίας το οποίο εγκρίθηκε βάσει της διαδικασίας που θεσπίζεται από το άρθρο 2 παράγραφος 5 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ του Συμβουλίου <sup>(1)</sup>. Επιπλέον ένα κράτος μέλος μπορεί να επεκτείνει την περίοδο αυτή σε δέκα χρόνια με μία μόνη απόφαση που θα καλύπτει όλα τα φάρμακα που κυκλοφορούν στο έδαφός του, αν κρίνει ότι το απαιτούν οι ανάγκες της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μπορούν να μην εφαρμόσουν την εξαετή περίοδο πέρα από την ημερομηνία λήξης της ισχύος διπλώματος που προστατεύει το αρχικό φάρμακο.
- ιβ) Αντίγραφο κάθε άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται υπό εξέταση αίτηση για άδεια υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία. Αντίγραφο της περιλήψιμης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 11 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 21, καθώς και αντίγραφο του φύλλου οδηγιών που προτείνεται σύμφωνα με το άρθρο 59 ή που εγκρίνεται από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 61. Λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά την έγκριση του προϊόντος είτε από την Κοινότητα είτε από τρίτη χώρα, και τους λόγους που οδήγησαν στην απόφαση αυτή.

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να ενημερώνονται τακτικά.

#### Άρθρο 9

Επιπλέον των απαιτήσεων που καθορίζονται στα άρθρα 8 και 10 παράγραφος 1, η αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για μια γεννήτρια ραδιονουκλεϊδίων πρέπει να περιέχει επίσης τις ακόλουθες πληροφορίες και χαρακτηριστικά:

- γενική περιγραφή του συστήματος καθώς και λεπτομερή περιγραφή των στοιχείων του συστήματος που μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση ή την ποιότητα της παρασκευής του θυατρικού νουκλεϊδίου,
- το ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά του εκλούσματος ή της εξάχνωσης.

#### Άρθρο 10

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο θ) και με την επιφύλαξη του δικαίου που διέπει την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας:

- a) ο αιτών δεν υποχρεούται να προσκομίζει τα αποτελέσματα των τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμών ή τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, εφόσον αποδεικνύει:
- i) είτε ότι το φάρμακο είναι ουσιαστικά παρεμφερές με φάρμακο που έχει εγκριθεί στο κράτος μέλος που αφορά η αίτηση και ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του αρχικού φαρμάκου συναινεί ώστε να γίνει προσφυγή, στο πλαίσιο της εξέτασης της παρούσας αιτήσεως, στη τοξικολογική, φαρμακολογική ή/και κλινική τεκμηρίωση που περιλαμβάνεται στο φάκελο του αρχικού φαρμάκου,

Ωστόσο, στις περιπτώσεις που το φάρμακο προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση, ή πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή με διαφορετικό τρόπο ή με διαφορετική δοσολογία, σε σχέση με τα άλλα φάρμακα που κυκλοφορούν, πρέπει να προσκομίζονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή/και κλινικών δοκιμών·

- β) όσον αφορά ένα νέο φάρμακο που περιέχει γνωστά συστατικά, τα οποία όμως δεν έχουν μέχρι στιγμής συνδυαστεί για θεραπευτικούς σκοπούς, πρέπει να προσκομίζονται τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών και κλινικών δοκιμών του συνδυασμού, χωρίς να απαιτείται να προσκομίζεται η σχετική τεκμηρίωση για κάθε συστατικό.

2. Το παράρτημα I εφαρμόζεται κατ' αναλογία κατά την υποβολή, δυνάμει της παραγράφου 1 στοιχείο α) περίπτωση ii), λεπτομερούς επιστημονικής βιβλιογραφίας.

#### Άρθρο 11

Η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνει τις εξής πληροφορίες:

1. Ονομασία του φαρμάκου.
2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και σε συστατικά του εκδόχου, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμάκου· χρησιμοποιούνται οι κοινές ονομασίες ή οι χημικές ονομασίες.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 38· οδηγία που καταργήθηκε από την οδηγία 93/41/ΕΟΚ (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 40).

3. Φαρμακευτική 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 (συχρότητα και βαρύτητα),
  - 5.4. ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, και για τα ανοσολογικά φάρμακα, ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνουν τα άτομα που χειρίζονται το ανοσολογικό φάρμακο και το χορηγούν σε ασθενείς και προφυλάξεις που πρέπει ενδεχομένως να ληφθούν από τον ασθενή,
  - 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 του αναγκαίου για τα παιδιά,
  - 5.8. υπέρβαση της δοσολογίας (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντιδότα),
  - 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 φαρμάκου ή αφού έχει πρωτοανοιχτεί η στοιχειώδης συσκευασία,
  - 6.3. ιδιαίτερες προφυλάξεις διατήρησης,
  - 6.4. φύση και περιεχόμενο της στοιχειώδους συσκευασίας,
  - 6.5. ειδικές προφυλάξεις για την εξάλειψη των μη χρησιμοποιημένων φαρμάκων ή των αποβλήτων των φαρμάκων αυτών, εφόσον συντρέχει λόγος.
7. Όνομα ή εταιρική επωνυμία και κατοικία ή εταιρική έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και/ή του κατασκευαστή.
8. Για τα ραδιοφάρμακα, λεπτομερή και πλήρη στοιχεία της εσωτερικής δοσιμετρίας των ακτινοβολιών.
9. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, συμπληρωματικές λεπτομερείς οδηγίες για το παρασκεύασμα επί τόπου για χρήση ως έχει, και τον έλεγχο ποιότητας του παρασκευάσματος αυτού και, ανάλογα με την περίπτωση, για τη μέγιστη περίοδο αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της οποίας

κάθε ενδιάμεσο παρασκεύασμα, όπως ένα έκλουσμα, ή το έτοιμο προς χρήση ραδιοφαρμακευτικό προϊόν, ανταποκρίνεται στις προβλεπόμενες προδιαγραφές.

### Άρθρο 12

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε τα έγγραφα και πληροφοριακές εκθέσεις που απαριθμούνται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία η) και θ), και στο άρθρο 10 παράγραφος 1 να συντάσσονται από εμπειρογνώμονες που έχουν τα απαραίτητα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα πριν υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές. Τα ανωτέρω έγγραφα και οι πληροφοριακές εκθέσεις υπογράφονται από τους εν λόγω εμπειρογνώμονες.
2. Ανάλογα με τα προσόντα τους, ο ρόλος των εμπειρογνώμωνων είναι:
  - α) να προβαίνουν στις εργασίες τις σχετικές με την ειδικότητά τους (ανάλυση, φαρμακολογία και ανάλογες πειραματικές επιστήμες, κλινική) και να περιγράφουν αντικειμενικά τα προκύπτοντα αποτελέσματα (ποιοτικά και ποσοτικά).
  - β) να περιγράφουν τις διαπιστώσεις που έχουν κάνει σύμφωνα με το παράρτημα I, και ιδίως ν' αναφέρουν:
    - ο αναλυτής: αν το φάρμακο ανταποκρίνεται στην σύνθεση, η οποία δηλώθηκε, υποβάλλοντας κάθε δικαιολογητικό περί των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν από τον παραγωγό,
    - ο φαρμακολόγος ή ο ειδικός που έχει ανάλογη πειραματική αρμοδιότητα: ποια είναι η τοξική δράση του φαρμάκου και ποιες φαρμακολογικές ιδιότητες έχουν διαπιστωθεί,
    - ο κλινικός: αν είχε την δυνατότητα να διαπιστώσει στα άτομα, τα οποία υπεβλήθησαν σε θεραπεία με το φάρμακο, τα αποτελέσματα που ανταποκρίνονται στα πληροφοριακά στοιχεία που υπέβαλε ο αιτών κατ' εφαρμογή των άρθρων 8 και 10, αν το φάρμακο είναι καλώς ανεκτό, ποια δοσολογία συνιστά και ποιες είναι οι ενδεχόμενες αντενδείξεις και παρενέργειες.
  - γ) να αιτιολογούν, την ενδεχόμενη προσφυγή στην βιβλιογραφία που αναφέρεται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) περίπτωση ii).
3. Οι λεπτομερείς εκθέσεις των εμπειρογνώμωνων αποτελούν τμήμα του φακέλου που ο αιτών υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

#### Ειδικές διατάξεις για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα

### Άρθρο 13

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε τα ομοιοπαθητικά φάρμακα που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην αγορά στην Κοινό-

τητα να καταχωρούνται ή να εγκρίνονται σύμφωνα με τα άρθρα 14, 15 και 16. Εκτός αν τα φάρμακα αυτά καλύπτονται από καταχώρηση ή έγκριση χορηγηθείσα κατά την εθνική νομοθεσία μέχρι την 31η Δεκεμβρίου 1993 (και ασχέτως επέκτασης της καταχώρησης ή έγκρισης μετά την ημερομηνία αυτή), κάθε κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις καταχωρήσεις ή άδειες που έχουν ήδη δοθεί από ένα άλλο κράτος μέλος.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να μην εφαρμόζει μια διαδικασία απλοποιημένης καταχώρησης των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 14. Το κράτος μέλος πληροφορεί γι' αυτό την Επιτροπή. Στην περίπτωση αυτή, αυτό, το κράτος μέλος πρέπει, να επιτρέπει τη χρησιμοποίηση, στο έδαφός του, των φαρμάκων που καταχωρούνται από άλλα κράτη μέλη σύμφωνα με τα άρθρα 14 και 15.

#### Άρθρο 14

1. Στην ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης μπορούν να υπάγονται μόνον τα ομοιοπαθητικά φάρμακα που ανταποκρίνονται στους ακόλουθους όρους:

- χορήγηση από το στόμα ή εξωτερική χρήση,
- απουσία ειδικής θεραπευτικής ένδειξης στην ετικέτα ή σε οποιαδήποτε πληροφόρηση σχετικά με το φάρμακο,
- βαθμός αραίωσης που εγγυάται το αβλαβές του φαρμάκου· ειδικότερα, το παρασκεύασμα πρέπει να περιέχει λιγότερο από ένα μέρος ανά 10 000 του μητρικού βάμματος και λιγότερο από το 1/100 της μικρότερης δόσης που χρησιμοποιείται, ενδεχομένως, στην αλλοπαθητική των ενεργών ουσιών των οποίων η παρουσία σε ένα αλλοπαθητικό φάρμακο συνεπάγεται την υποχρέωση προσκόμισης ιατρικής συνταγής.

Κατά την καταχώρηση, τα κράτη μέλη καθορίζουν την ταξινόμηση του φαρμάκου όσον αφορά τον τρόπο χορήγησής του.

2. Τα κριτήρια και οι κανόνες της διαδικασίας που προβλέπονται από το άρθρο 4 παράγραφος 4, το άρθρο 17 παράγραφος 1 και τα άρθρα 22 έως 26, 112, 116 και 125 εφαρμόζονται κατ' αναλογία και στη διαδικασία απλοποιημένης καταχώρησης των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, εκτός από την απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

3. Για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα που καταχωρούνται σύμφωνα με την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου ή ενδεχομένως γίνονται δεκτά σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 2, δεν απαιτείται η απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

#### Άρθρο 15

Η ειδική απλοποιημένη αίτηση καταχώρησης μπορεί να καλύπτει μια σειρά φαρμάκων που λαμβάνονται από την ή τις ίδιες ομοιοπαθητικές πηγές. Στην αίτηση αυτή, επισυνάπτονται τα ακόλουθα στοιχεία, με σκοπό να αποδεικνύεται, ιδιαίτερα, η φαρμακευτική ποιότητα και η ομοιογένεια των παρτίδων παρασκευής των φαρμάκων αυτών:

- επιστημονική ονομασία ή οποιαδήποτε άλλη ονομασία περιέχεται σε μια φαρμακοποιία της ή των ομοιοπαθητικών πηγών, με ένδειξη των διαφόρων οδών χορήγησης, των φαρμακευτικών μορφών και βαθμών αραίωσης προς καταχώρηση,
- φάκελος που περιγράφει τη λήψη και τον έλεγχο της ή των πηγών και αιτιολογεί τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα με βάση τη δέουσα βιβλιογραφία,
- φάκελος παρασκευής και ελέγχου για κάθε φαρμακευτική μορφή και περιγραφή των μεθόδων αραίωσης και ενδυνάμωσης,
- άδεια παρασκευής των συγκεκριμένων φαρμάκων,
- αντίγραφο των καταχωρήσεων ή αδειών που έχουν ενδεχομένως ληφθεί για τα ίδια φάρμακα σε άλλα κράτη μέλη,
- ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της εξωτερικής ή στοιχειώδους συσκευασίας των προς καταχώρηση φαρμάκων,
- στοιχεία σταθερότητας του φαρμάκου.

#### Άρθρο 16

1. Η έγκριση και η επισήμανση των ομοιοπαθητικών φαρμάκων εκτός εκείνων που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 της παρούσας οδηγίας πραγματοποιείται σύμφωνα με τα άρθρα 8, 10 και 11.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να εισάγει ή να διατηρεί στο έδαφός του ειδικούς κανόνες για τις τοξικολογικές, φαρμακολογικές και κλινικές δοκιμές των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1, σύμφωνα με τις αρχές και τις ιδιαιτερότητες της ομοιοπαθητικής ιατρικής που ασκείται σ' αυτό το κράτος μέλος.

Στην περίπτωση αυτή, το κράτος μέλος κοινοποιεί στην Επιτροπή τους ισχύοντες ειδικούς κανόνες.

3. Οι διατάξεις του τίτλου ΙΧ εφαρμόζονται και στα ομοιοπαθητικά φάρμακα, πλην αυτών του άρθρου 14 παράγραφος 1.

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### Διαδικασία για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά

#### Άρθρο 17

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου να ολοκληρώνεται εντός διακοσίων δέκα ημερών από την υποβολή εγκύρου αιτήσεως.

2. Όταν ένα κράτος μέλος διαπιστώνει ότι μια αίτηση για χορήγηση άδειας βρίσκεται ήδη υπό ενεργό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος, όσον αφορά αυτό το φάρμακο, το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να αποφασίσει να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της αιτήσεως και να αναμείνει την έκθεση αξιολόγησης του άλλου κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 21 παράγραφος 4.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει το άλλο κράτος μέλος και τον αιτούντα ως προς την απόφασή του να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της εν λόγω αιτήσεως. Μόλις ολοκληρωθεί η εξέταση της αιτήσεως και ληφθεί απόφαση, το άλλο κράτος μέλος αποστέλλει αντίγραφο της έκθεσης αξιολόγησής του στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

#### Άρθρο 18

Όταν ένα κράτος μέλος πληροφορείται, σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο ιβ), ότι ένα άλλο κράτος μέλος έχει εγκρίνει φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο έχει επίσης υποβληθεί αίτηση για άδεια στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, το κράτος μέλος αυτό ζητά αμέσως από τις αρχές του κράτους μέλους που χορήγησε την άδεια να του διαβιβάσει την έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 21 παράγραφος 4.

Εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος είτε αναγνωρίζει την απόφαση του πρώτου κράτους μέλους και την περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχει εγκριθεί είτε, αν κρίνει ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να εγκλείει κινδύνους για τη δημόσια υγεία, εφαρμόζει τις διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 29 έως 34.

#### Άρθρο 19

Για να εξετάσει την αίτηση που υποβάλλεται δυνάμει των άρθρων 8 και 10 παράγραφος 1, οι αρμόδια αρχή των κρατών μελών:

1. οφείλει να ελέγξει, αν ο φάκελος που υπεβλήθη είναι σύμφωνος με τα άρθρα 8 και 10 παράγραφος 1, και να εξετάσει, αν εκπληρώνονται οι προϋποθέσεις για την χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας·
2. μπορεί να υποβάλει το φάρμακο, τις πρώτες ύλες του ή, αν χρειαστεί, τα ενδιάμεσα προϊόντα του ή άλλα συστατικά του, σε έλεγχο που διεξάγεται από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που ορίζεται για το σκοπό αυτό, και βεβαιώνεται ότι οι μέθοδοι ελέγχου τις οποίες χρησιμοποίησε ο παρασκευαστής και οι οποίες περιγράφονται στο φάκελο σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο ζ), είναι ικανοποιητικές·
3. δύναται ενδεχομένως να απαιτήσει από τον αιτούντα να συμπληρώσει τον φάκελο όσον αφορά τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 8, παράγραφος 3 και στο άρθρο 10, παράγραφος 1. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 17 αναστέλλονται μέχρι να προσκομισθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία. Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται επίσης για τον χρόνο που δίδεται, ενδεχομένως, στον αιτούντα, για να παράσχει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις.

#### Άρθρο 20

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε:

- α) οι αρμόδιες αρχές να ελέγχουν αν οι παρασκευαστές και οι εισαγωγείς φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών είναι σε θέση να πραγματοποιήσουν την παραγωγή τηρώντας τις ενδείξεις που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο δ) ή και να διενεργήσουν τους ελέγχους κατά τις μεθόδους που περιγράφονται στο φάκελο σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο ζ)·
- β) οι αρμόδιες αρχές να δύνανται να επιτρέπουν στους παρασκευαστές και στους εισαγωγείς φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, να αναθέτουν, σε εξαιρετικές και δικαιολογημένες περιπτώσεις, την πραγματοποίηση ορισμένων φάσεων της παραγωγής ή και ορισμένων ελέγχων που προβλέπονται στο στοιχείο α) σε τρίτους· στην περίπτωση αυτή η επαλήθευση που γίνεται από τις αρμόδιες αρχές πραγματοποιείται επίσης στην επιχείρηση που έχει ορισθεί.

#### Άρθρο 21

1. Κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, η αρμόδια αρχή του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους γνωστοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ότι εγκρίνει τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2. Η αρμόδια αρχή λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή να είναι σύμφωνες με εκείνες που εγκρίνονται κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.

3. Η αρμόδια αρχή διαβιβάζει αντίγραφο της άδειας στον ευρωπαϊκό οργανισμό για την αξιολόγηση των φαρμάκων συνοδευόμενη από τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

4. Η αρμόδια αρχή συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και διατυπώνει σχόλια ως προς το φάκελο, όσον αφορά τα αποτελέσματα των αναλυτικών, φαρμακοτοξικολογικών και κλινικών δοκιμών του εν λόγω φαρμάκου. Η έκθεση αξιολόγησης ενημερώνεται μόλις καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας του εν λόγω φαρμάκου.

#### Άρθρο 22

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κατόπιν συνεννόησης με τον αιτούντα, η χορήγηση άδειας μπορεί να εξαρτάται από την εκπλήρωση ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων, που αποβλέπουν:

- στη διεξαγωγή συμπληρωματικών μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας,
- στην κοινοποίηση των παρενεργειών του φαρμάκου.

Οι έκτακτες αυτές αποφάσεις μπορούν να λαμβάνονται μόνο για αντικειμενικούς και επαληθεύσιμους λόγους και πρέπει να θεμελιώνονται σ' έναν από τους λόγους που προβλέπονται στο μέρος 4 τμήμα Ζ του παραρτήματος Ι.

**Άρθρο 23**

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

Οι τροποποιήσεις αυτές εξαρτώνται από την έγκριση των αρμοδίων αρχών του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

**Άρθρο 24**

Η άδεια ισχύει για πέντε χρόνια και ανανεώνεται ανά πενταετία, κατόπιν αιτήσεως του κατόχου που υποβάλλεται τρεις τουλάχιστον μήνες πριν από την ημερομηνία λήξης της άδειας και αφού προηγηθεί εξέταση από την αρμόδια αρχή φακέλου που περιλαμβάνει ιδίως τα στοιχεία της φαρμακοεπαγρύπνησης και τις άλλες συναφείς πληροφορίες για την εποπτεία του φαρμάκου.

**Άρθρο 25**

Η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας δεν θίγει την κατά το κοινό δίκαιο ευθύνη του παρασκευαστή και, ενδεχομένως, κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**Άρθρο 26**

Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν χορηγείται εφόσον, μετά από επαλήθευση των πληροφοριακών εκθέσεων και των εγγράφων που απαριθμούνται στα άρθρα 8 και 10 παράγραφος 1, συναχθεί ότι

- α) το φάρμακο, υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, είναι επιβλαβές·  
ή
- β) ότι η θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου είναι ανύπαρκτη ή δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα·  
ή
- γ) ότι το φάρμακο δεν έχει την δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση.

Ομοίως, η άδεια κυκλοφορίας δεν θα χορηγείται, εφόσον η τεκμηρίωση και οι πληροφοριακές εκθέσεις, που προσκομίζονται προς υποστήριξη της αιτήσεως, δεν ανταποκρίνονται προς τις διατάξεις των άρθρων 8 και 10 παράγραφος 1.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4****Αμοιβαία αναγνώριση των αδειών****Άρθρο 27**

1. Προκειμένου να διευκολυνθεί η λήψη κοινών αποφάσεων από τα κράτη μέλη σχετικά με την έγκριση των φαρμάκων με βάση τα επιστημονικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, και να επιτευχθεί έτσι η ελεύθερη κυκλοφορία των

φαρμάκων στην Κοινότητα, συστήνεται επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, η οποία καλείται στο εξής «επιτροπή». Η επιτροπή υπάγεται στον οργανισμό.

2. Εκτός από τα άλλα καθήκοντα που της ανατίθενται από το κοινοτικό δίκαιο, η επιτροπή εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικό με τη χορήγηση, τροποποίηση, αναστολή ή αφαίρεση άδειας κυκλοφορίας το οποίο υποβάλλεται σ' αυτήν σύμφωνα με την παρούσα οδηγία.

3. Η επιτροπή εγκρίνει τον εσωτερικό της κανονισμό.

**Άρθρο 28**

1. Πριν από την υποβολή μίας αίτησης αναγνώρισης άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, ο κάτοχος της άδειας ενημερώνει το κράτος μέλος που χορήγησε την άδεια στην οποία βασίζεται η αίτηση (εφεξής: κράτος μέλος αναφοράς) ότι πρόκειται να υποβληθεί αίτηση σύμφωνα με την παρούσα οδηγία και του κοινοποιεί τις τυχόν προσθήκες στον αρχικό φάκελο· το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει από τον αιτούντα να του παράσχει όλα τα έγγραφα και στοιχεία που απαιτούνται προκειμένου να ελέγξει ότι οι υποβληθέντες φάκελοι είναι ταυτόσημοι.

Επιπλέον, ο κάτοχος της άδειας ζητά από το κράτος μέλος αναφοράς να καταρτίσει έκθεση αξιολόγησης για το σχετικό φάρμακο ή, εφόσον χρειάζεται, να ενημερώσει την υπάρχουσα έκθεση αξιολόγησης. Το εν λόγω κράτος μέλος καταρτίζει την έκθεση αξιολόγησης ή την ενημερώνει εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της αίτησης.

Ταυτόχρονα με την υποβολή της αίτησης σύμφωνα με την παράγραφο 2, το κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης στο κράτος μέλος ή στα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση.

2. Προκειμένου να επιτύχει την αναγνώριση σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στο παρόν κεφάλαιο, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη, άδειας κυκλοφορίας στην αγορά που έχει εκδοθεί από κράτος μέλος, ο κάτοχος της άδειας υποβάλλει αίτηση στις αρμόδιες αρχές του ή των σχετικών κρατών μελών, μαζί με τις πληροφορίες και τα στοιχεία που αναφέρονται στα άρθρα 8, 10 παράγραφος 1 και 11. Βεβαιώνει ότι ο σχετικός φάκελος ταυτίζεται με τον φάκελο που έγινε αποδεκτός από το κράτος μέλος αναφοράς ή προσδιορίζει κάθε τροποποίηση ή προσθήκη που μπορεί να περιέχει. Στην τελευταία περίπτωση, πιστοποιεί ότι η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από αυτόν σύμφωνα με το άρθρο 11 είναι ταυτόσημη με τη συνοπτική περιγραφή που έγινε αποδεκτή από το κράτος μέλος αναφοράς σύμφωνα με το άρθρο 21. Περαιτέρω, πιστοποιεί ότι όλοι οι φάκελοι που υποβάλλονται στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής είναι ταυτόσημοι.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας γνωστοποιεί την αίτηση στον οργανισμό, τον ενημερώνει σχετικά με τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τις ημερομηνίες υποβολής της αίτησης και του αποστέλλει αντίγραφο της άδειας που χορηγήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς. Αποστέλλει επίσης στον οργανισμό αντίγραφα όλων των αδειών κυκλοφορίας που ενδέχεται να έχουν χορηγηθεί από τα άλλα κράτη μέλη για το σχετικό φάρμακο και αναφέρει αν βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε κράτος μέλος αίτηση για άδεια.



4. Εκτός από την εξαιρετική περίπτωση που προβλέπεται στο άρθρο 29 παράγραφος 1, κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αναγνωρίζει την άδεια κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της αίτησης και της έκθεσης αξιολόγησης. Ενημερώνει το κράτος μέλος αναφοράς, τα υπόλοιπα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση, τον οργανισμό και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 29

1. Αν ένα κράτος μέλος θεωρεί ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου φαρμάκου μπορεί να εγκλείει κινδύνους για τη δημόσια υγεία, ενημερώνει αμέσως τον αιτούντα, το κράτος μέλος αναφοράς, κάθε άλλο κράτος μέλος το οποίο ενδιαφέρει η αίτηση και τον οργανισμό. Το κράτος μέλος δηλώνει λεπτομερώς τους λόγους και υποδεικνύει τα μέτρα που ενδεχομένως απαιτούνται για τη διόρθωση των ατελειών της αιτήσεως.

2. Όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη καταβάλλουν κάθε προσπάθεια προκειμένου να επιτευχθεί συμφωνία ως προς τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σχετικά με την αίτηση. Παρέχουν τη δυνατότητα στον αιτούντα να γνωστοποιήσει την άποψή του γραπτώς ή προφορικώς. Εντούτοις, αν τα κράτη μέλη δεν κατορθώσουν να συμφωνήσουν εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 4, παραπέμπουν αμέσως το θέμα στον οργανισμό προκειμένου να το φέρει ενώπιον της επιτροπής, για να εφαρμοσθεί η διαδικασία του άρθρου 32.

3. Εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 4, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη παρέχουν στην επιτροπή λεπτομερή έκθεση σχετικά με τα θέματα ως προς τα οποία δεν έχει καταστεί δυνατόν να καταλήξουν σε συμφωνία και τους λόγους της διαφωνίας τους. Αντίγραφο του εγγράφου αυτού χορηγείται στον αιτούντα.

4. Μόλις πληροφορηθεί ότι το θέμα έχει παραπεμφθεί στην επιτροπή, ο αιτών της αποστέλλει αμέσως αντίγραφο των πληροφοριών και στοιχείων που αναφέρονται στο άρθρο 28 παράγραφος 2.

#### Άρθρο 30

Αν για συγκεκριμένο φάρμακο έχουν υποβληθεί, σύμφωνα με το άρθρο 8, το άρθρο 10 παράγραφος 1 και το άρθρο 11, δύο ή περισσότερες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας και τα κράτη μέλη λάβουν διαφορετικές αποφάσεις ως προς την άδεια, την αναστολή ή την αφαίρεση, κάθε κράτος μέλος ή η Επιτροπή ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά μπορούν να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή προκειμένου να εφαρμοσθεί η διαδικασία του άρθρου 32.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και, αν χρειάζεται, ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας.

Τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετικά με το υπό εξέταση θέμα.

#### Άρθρο 31

Σε ειδικές περιπτώσεις που παρουσιάζουν κοινοτικό ενδιαφέρον, τα κράτη μέλη ή η Επιτροπή ή ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορούν να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας που θεσπίζεται στο άρθρο 32, προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή αναστολή ή αφαίρεση άδειας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία, προκειμένου ιδίως να ληφθούν υπόψη τυχόν πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί σύμφωνα με τον τίτλο ΙΧ.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

#### Άρθρο 32

1. Όταν γίνεται προσφυγή στη διαδικασία που περιγράφεται στο παρόν άρθρο, η επιτροπή εξετάζει το σχετικό θέμα και διατυπώνει αιτιολογημένη γνώμη εντός ενενήντα ημερών από την ημερομηνία παραπομπής του θέματος σ' αυτήν.

Πάντως, στις περιπτώσεις που φέρονται ενώπιον της επιτροπής σύμφωνα με τα άρθρα 30 και 31, η προθεσμία αυτή μπορεί να παραταθεί για άλλες ενενήντα ημέρες.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, κατόπιν προτάσεως του προέδρου της, η επιτροπή μπορεί να αποφασίσει σύντμηση της προθεσμίας.

2. Για την εξέταση του θέματος, η επιτροπή μπορεί να ορίσει ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Η επιτροπή μπορεί επίσης να ορίσει ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες για να εκφέρουν τη γνώμη τους σε συγκεκριμένα ζητήματα. Όταν ορίζει εμπειρογνώμονες, η επιτροπή καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων αυτών.

3. Στις περιπτώσεις που αναφέρονται στα άρθρα 29 και 30, προτού διατυπώσει τη γνώμη της, η επιτροπή παρέχει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να δίνει γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Στην περίπτωση που αναφέρεται στο άρθρο 31, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να κληθεί να δώσει γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Εφόσον το θεωρεί αναγκαίο, η επιτροπή μπορεί να καλέσει κάθε άλλο πρόσωπο να δώσει πληροφορίες σχετικά με το θέμα.

Η επιτροπή μπορεί να αναστείλει την προθεσμία που αναφέρεται στην παράγραφο 1 προκειμένου να μπορέσει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας να προετοιμάσει τις εξηγήσεις του.

4. Ο οργανισμός ενημερώνει αμέσως τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας όταν κατά τη γνώμη της επιτροπής:

— η αίτηση δεν πληροί τα κριτήρια για άδεια ή

Άρθρο 34

— η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 11 πρέπει να τροποποιηθεί ή

— η άδεια πρέπει να χορηγηθεί υπό όρους σχετικούς με τις προϋποθέσεις που θεωρούνται ουσιώδους σημασίας για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγρύπνησης ή

— η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να ανασταλεί, να τροποποιηθεί ή να αφαιρεθεί.

Εντός δεκαπέντε ημερών από την παραλαβή της γνώμης, ο κάτοχος της άδειας μπορεί να ειδοποιήσει γραπτώς τον οργανισμό ότι επιθυμεί να ασκήσει προσφυγή. Στην περίπτωση αυτή, γνωστοποιεί λεπτομερώς τους λόγους της προσφυγής του εντός προθεσμίας εξήντα ημερών από την παραλαβή της γνώμης. Εντός εξήντα ημερών από την παραλαβή των λόγων της προσφυγής, η επιτροπή εξετάζει αν η γνώμη της πρέπει να αναθεωρηθεί και τα πορίσματα στα οποία καταλήγει σχετικά με την προσφυγή επισυνάπτονται στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5.

5. Εντός τριάντα ημερών από την έκδοσή της, ο οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη της επιτροπής στα κράτη μέλη, στην Επιτροπή και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου, μαζί με έκθεση στην οποία περιγράφεται η αξιολόγηση του φαρμάκου και οι λόγοι που αιτιολογούν τα πορίσματά της.

Στην περίπτωση γνώμης υπέρ της χορήγησης ή της διατήρησης άδειας κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμάκου, στη γνώμη επισυνάπτονται τα ακόλουθα έγγραφα:

α) σχέδιο της συνοπτική περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 11·

β) ενδεχομένως, οι όροι στους οποίους υπόκειται η άδεια κατά την έννοια της παραγράφου 4.

Άρθρο 33

Εντός τριάντα ημερών από την παραλαβή της γνώμης, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο απόφασης σχετικά με την αίτηση, λαμβάνοντας υπόψη το κοινοτικό δίκαιο.

Στην περίπτωση που το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, επισυνάπτονται τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 32 παράγραφος 5 στοιχεία α) και β).

Όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, το σχέδιο απόφασης δεν είναι σύμφωνο με τη γνώμη του οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει επίσης λεπτομερή επεξήγηση των λόγων της διαφοράς.

Το σχέδιο απόφασης διαβιβάζεται στα κράτη μέλη και τον αιτούντα.

1. Η τελική απόφαση για την αίτηση λαμβάνεται σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζει το άρθρο 121 παράγραφος 2.

2. Ο εσωτερικός κανονισμός της μόνιμης επιτροπής που συνιστάται βάσει του άρθρου 121 παράγραφος 1, προσαρμόζεται προκειμένου να λάβει υπόψη τη καθήκοντα που της ανατίθενται σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο.

Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν τα εξής:

— η γνώμη της μόνιμης επιτροπής λαμβάνεται γραπτώς, εκτός από τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 33 τρίτο εδάφιο,

— κάθε κράτος μέλος διαθέτει προθεσμία τουλάχιστον εικοσιοκτώ ημερών για να υποβάλει στην Επιτροπή γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με το σχέδιο απόφασης,

— κάθε κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει γραπτώς τη συζήτηση του σχεδίου απόφασης από τη μόνιμη επιτροπή, αιτιολογώντας λεπτομερώς το αίτημά του αυτό.

Εφόσον, κατά τη γνώμη της Επιτροπής, από τις γραπτές παρατηρήσεις κράτους μέλους ανακύπτουν σημαντικά νέα θέματα επιστημονικής ή τεχνικής φύσεως που δεν εξετάζονται στη γνώμη του οργανισμού, ο πρόεδρος αναστέλλει τη διαδικασία και αναπαράγει την αίτηση στον οργανισμό προς περαιτέρω εξέταση.

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες διατάξεις εφαρμογής της παραγράφου αυτής με τη διαδικασία που καθορίζεται στο άρθρο 121 παράγραφος 2.

3. Η απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απευθύνεται στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και κοινοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου. Τα κράτη μέλη χορηγούν ή αφαιρούν την άδεια κυκλοφορίας ή επιφέρουν τις αναγκαίες τροποποιήσεις ως προς τους όρους της, προκειμένου να συμμορφωθούν με την απόφαση, εντός προθεσμίας τριάντα ημερών από την κοινοποίησή της. Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή και τον οργανισμό σχετικά.

Άρθρο 35

1. Κάθε αίτηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου υποβάλλεται σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν ήδη εγκρίνει το σχετικό φάρμακο.

Η Επιτροπή, σε συνεννόηση με τον οργανισμό, θεσπίζει τις κατάλληλες ρυθμίσεις για την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας.

Οι ρυθμίσεις αυτές περιλαμβάνουν σύστημα κοινοποίησης ή διοικητικές διαδικασίες σχετικά με τις ήσσονος σημασίας μεταβολές και ορίζουν με ακρίβεια την έννοια της «ήσσονος σημασίας μεταβολής».

Οι ρυθμίσεις αυτές θεσπίζονται από την Επιτροπή με τη μορφή εκτελεστικού κανονισμού σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 121 παράγραφος 2.

2. Σε περίπτωση διατησίας υποβληθείσας στην Επιτροπή, η διαδικασία που θεσπίζεται στα άρθρα 32, 33 και 34 εφαρμόζεται κατ' αναλογία και στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 36

1. Εάν ένα κράτος μέλος κρίνει ότι είναι αναγκαία για την προστασία της δημόσιας υγείας η τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο ή η αναστολή ή η αφαίρεσή της, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος παραπέμπει το θέμα αυτό στον οργανισμό προκειμένου να εφαρμοσθούν οι διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 32, 33 και 34.

2. Με την επιφύλαξη του άρθρου 31, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν είναι αναγκαία η ανάληψη επείγουσας δράσης για την προστασία της δημόσιας υγείας, και μέχρις ότου ληφθεί οριστική απόφαση, τα κράτη μέλη μπορούν να αναστείλουν την κυκλοφορία και τη χρήση του σχετικού φαρμάκου στο έδαφος τους. Ενημερώνουν την Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη, το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

#### Άρθρο 37

Τα άρθρα 35 και 36 εφαρμόζονται κατ' αναλογία σε φάρμακα τα οποία έχουν εγκρίνει τα κράτη μέλη κατόπιν γνωμοδότησης της επιτροπής η οποία δόθηκε σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995.

#### Άρθρο 38

1. Ο οργανισμός δημοσιεύει ετήσια έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο και τη διαβιβάζει, προς ενημέρωση, στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.

2. Πριν από την 1η Ιανουαρίου 2001, η Επιτροπή δημοσιεύει λεπτομερή έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στον παρόντα τίτλο και προτείνει τροποποιήσεις που μπορεί να είναι αναγκαίες για τη βελτίωση των διαδικασιών αυτών.

Το Συμβούλιο, υπό τους όρους που προβλέπονται στη συνθήκη, αποφασίζει σχετικά με την πρόταση της Επιτροπής εντός ενός έτους από την υποβολή της.

#### Άρθρο 39

Οι διατάξεις των άρθρων 27 έως 34 δεν εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα που προβλέπονται στο άρθρο 16 παράγραφος 2.

## ΤΙΤΛΟΣ IV

### ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### Άρθρο 40

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η παρασκευή των φαρμάκων στο έδαφός τους να υπόκειται στην κατοχή άδειας. Η εν λόγω άδεια παρασκευής απαιτείται ακόμη και εάν τα παρασκευαζόμενα φάρμακα προορίζονται για εξαγωγή.

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται τόσο για την ολική ή μερική παρασκευή όσο και για τις εργασίες κατατμήσεως, συσκευασίας ή εμφανίσεως.

Η άδεια αυτή δεν απαιτείται πάντως για την παραγωγή, την κατάτμηση, την αλλαγή της συσκευασίας ή της εμφάνισης, εφόσον οι εργασίες αυτές εκτελούνται αποκλειστικά για την λιανική πώληση από τους φαρμακοποιούς εντός φαρμακείου ή από άλλα πρόσωπα νομίμως εξουσιοδοτημένα στα κράτη μέλη για την πραγματοποίηση των προαναφερθεισών εργασιών.

3. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται επίσης για τις εισαγωγές προελεύσεως τρίτων χωρών σε κράτος μέλος· για τον σκοπό αυτό ο παρόν τίτλος και το άρθρο 118 εφαρμόζονται στις εισαγωγές αυτές κατά τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζονται στην παρασκευή.

#### Άρθρο 41

Για την απόκτηση της άδειας παρασκευής, ο αιτών οφείλει να ικανοποιεί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- να καθορίζει τα φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που πρόκειται να παραχθούν ή να εισαχθούν, καθώς και τον τόπο της παρασκευής τους ή και του ελέγχου τους·
- να διαθέτει για την παρασκευή ή την εισαγωγή τους χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου που να είναι κατάλληλοι και επαρκείς και να ανταποκρίνονται στις νόμιμες απαιτήσεις που προβλέπει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος τόσο από την άποψη της παρασκευής και του ελέγχου όσο και από την άποψη της συντηρήσεως των φαρμάκων τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 20·
- να διαθέτει τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο κατά την έννοια του άρθρου 48.

Ο αιτών οφείλει να παρέχει στην αίτησή του τις πληροφορίες που αποδεικνύουν ότι πληροί τις ανωτέρω απαιτήσεις.

#### Άρθρο 42

1. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους χορηγεί την άδεια παρασκευής μόνο, αφού εξακριβώσει με διενεργούμενη από τους υπαλλήλους της έρευνα, ότι οι πληροφορίες που παρασχέθηκαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 41 είναι ακριβείς.

2. Για να εξασφαλισθεί η τήρηση των προϋποθέσεων που προβλέπονται στο άρθρο 41, η άδεια δύναται να συνοδεύεται από ορισμένες υποχρεώσεις, οι οποίες επιβάλλονται είτε κατά την χορήγησή της είτε μεταγενέστερα.

3. Η άδεια ισχύει μόνο για τους χώρους που αναφέρονται στην αίτηση, καθώς και για τα φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που αναφέρονται στην ίδια αίτηση.

#### Άρθρο 43

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε η διάρκεια της διαδικασίας χορηγήσεως της άδειας παρασκευής να μην υπερβαίνει προθεσμία ενενήντα ημερών που υπολογίζεται από την ημερομηνία παραλαβής της αιτήσεως υπό της αρμοδίας αρχής.

#### Άρθρο 44

Σε περίπτωση που ο κάτοχος της άδειας παρασκευής υποβάλλει αίτηση για την τροποποίηση ενός από τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 41 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) και β), η διάρκεια της διαδικασίας της σχετικής με την εν λόγω αίτηση δεν υπερβαίνει τις τριάντα ημέρες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η προθεσμία αυτή δύναται να παραταθεί μέχρι ενενήντα ημέρες.

#### Άρθρο 45

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους δύναται να απαιτήσει από τον αιτούντα συμπληρωματικά στοιχεία, όσον αφορά τις πληροφορίες που παρεσχέθησαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 41, καθώς και όσον αφορά το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48· όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προβλεπόμενες στα άρθρα 43 και 44 προθεσμίες αναστέλλονται μέχρι να υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

#### Άρθρο 46

Ο κάτοχος της άδειας παρασκευής υποχρεούται τουλάχιστον:

- α) να διαθέτει προσωπικό που ανταποκρίνεται στις νόμιμες απαιτήσεις, οι οποίες προβλέπονται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος τόσο από την άποψη της παρασκευής όσο και των ελέγχων·
- β) να χορηγεί τα φάρμακα, για τα οποία έχει δοθεί άδεια, μόνο υπό τους προβλεπόμενους στην νομοθεσία των ενδιαφερομένων κρατών μελών όρους·
- γ) να πληροφορεί προηγουμένως την αρμόδια αρχή για κάθε τροποποίηση που θα επιθυμούσε να επιφέρει σε μία από τις πληροφορίες που παρεσχέθησαν κατ' εφαρμογή του άρθρου 41· η αρμόδια αρχή ειδοποιείται πάντως αμελλητί σε περίπτωση απρόβλεπτου αντικαταστάσεως του ειδικευμένου προσώπου, το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 48·
- δ) να παρέχει, ανά πάσα στιγμή, στους υπαλλήλους της αρμοδίας αρχής του ενδιαφερομένου κράτους μέλους την δυνατότητα προσβάσεως στους χώρους του·
- ε) να παρέχει στο ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48 την δυνατότητα να εκπληρώνει την αποστολή του, θέτοντας ιδίως στην διάθεσή του όλα τα αναγκαία μέσα·
- στ) να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων που προβλέπονται από την κοινοτική νομοθεσία.

#### Άρθρο 47

Οι κανόνες και οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 46 στοιχείο στ) θεσπίζονται, υπό μορφή οδηγίας, σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζει το άρθρο 121 παράγραφος 2.

Η Επιτροπή δημοσιεύει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές, σύμφωνα με τις εν λόγω αρχές. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές αναθεωρούνται, εφόσον είναι αναγκαίο, ώστε να λαμβάνεται υπόψη η τεχνική και επιστημονική πρόοδος.

#### Άρθρο 48

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε ο κάτοχος της άδειας παρασκευής να διαθέτει κατά τρόπο μόνιμο και συνεχή τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο που να ανταποκρίνεται στις προϋποθέσεις, οι οποίες προβλέπονται στο άρθρο 49, και να είναι υπεύθυνο ιδίως για τις δραστηριότητες που καθορίζονται στο άρθρο 51.

2. Αν ο κάτοχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στις προϋποθέσεις που προβλέπονται στο άρθρο 49, δύναται να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

#### Άρθρο 49

1. Αν ο κάτοχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στις προϋποθέσεις που προβλέπονται στο άρθρο 49, δύναται να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να κατέχει δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλο τίτλο που να πιστοποιεί πανεπιστημιακό κύκλο εκπαίδευσως ή κύκλο εκπαίδευσως, ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, τετραετούς τουλάχιστον θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε ένα από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και φαρμακευτική τεχνολογία, βιολογία.

Παρά ταύτα η ελάχιστη διάρκεια του πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσως δύναται να είναι τριάντα έτη, όταν ο κύκλος εκπαίδευσως ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσως, ελάχιστης διάρκειας ενός έτους, η οποία περιλαμβάνει πρακτική άσκηση τουλάχιστον έξι μηνών σε φαρμακείο ανοικτό στο κοινό και επικυρώνεται από εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

Όταν σε κράτος μέλος συνυπάρχουν δύο πανεπιστημιακοί ή δύο αναγνωρισμένοι ως ισότιμοι από το κράτος αυτό κύκλοι εκπαίδευσως, από τους οποίους ο ένας καλύπτει τέσσερα έτη και ο άλλος τρία έτη, θεωρείται ότι το δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος που πιστοποιεί τον πανεπιστημιακό ή τον αναγνωρισμένο ως ισότιμο κύκλο εκπαίδευσως διάρκειας τριών ετών, εκπληρώνει την προϋπόθεση διάρκειας που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο υπό τον όρο ότι τα διπλώματα, πιστοποιητικά, ή άλλοι τίτλοι που πιστοποιούν τους δύο κύκλους εκπαίδευσως, αναγνωρίζονται ως ισότιμοι από το κράτος αυτό.

Ο κύκλος εκπαίδευσως περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία τουλάχιστον στα κατωτέρω βασικά μαθήματα:

- φυσική πειραματική,
- γενική και ανόργανος χημεία,

- οργανική χημεία,
- αναλυτική χημεία,
- φαρμακευτική χημεία, συμπεριλαμβανομένης και της αναλύσεως των φαρμάκων,
- γενική και εφηρμοσμένη (ιατρική) βιοχημεία,
- φυσιολογία,
- μικροβιολογία,
- φαρμακολογία,
- φαρμακευτική τεχνολογία,
- τοξικολογία,
- φαρμακογνωσία (μελέτη της συνθέσεως και των αποτελεσμάτων των δραστικών φυσικών ουσιών φυτικής ή ζωικής προελεύσεως).

Η διδασκαλία των μαθημάτων αυτών πρέπει να παρέχεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλαμβάνει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στο άρθρο 51.

Εφόσον ορισμένα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι που απαριθμούνται στην παρούσα παράγραφο δεν τηρούν τα ανωτέρω καθορισμένα κριτήρια, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους βεβαιώνει ότι ο ενδιαφερόμενος αποδεικνύει ότι κατέχει επαρκείς γνώσεις όσον αφορά τα εν λόγω μαθήματα.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει ασκήσει διετή τουλάχιστον δραστηριότητα σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής, δραστηριότητες στο τομέα της ποιοτικής αναλύσεως των φαρμάκων, της ποσοτικής αναλύσεως των δραστικών ουσιών, καθώς και των δοκιμών και επαληθεύσεων που είναι αναγκαίες για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

Η διάρκεια της πρακτικής πείρας δύναται να μειωθεί κατά ένα έτος, όταν ο πανεπιστημιακός κύκλος εκπαίδευσεως περιλαμβάνει τουλάχιστον πέντε έτη, και κατά ενάμισι έτος, όταν ο εν λόγω κύκλος εκπαίδευσεως περιλαμβάνει τουλάχιστον έξι έτη.

#### Άρθρο 50

1. Πρόσωπο που ασκεί σε κράτος μέλος, κατά τη στιγμή της θέσεως σε ισχύ της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ, τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48, χωρίς να ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου 49, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να συνεχίσει να ασκεί στο κράτος αυτό τις εν λόγω δραστηριότητες.

2. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου που πιστοποιεί πανεπιστημιακό κύκλο εκπαίδευσεως ή κύκλο εκπαίδευσεως, ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, σε επιστημονικό κλάδο που του παρέχει το δικαίωμα να ασκεί τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48, σύμφωνα με την νομοθεσία του κράτους αυτού, δύναται, αν άρχισε την εκπαίδευσή του πριν από την 21η Μαΐου 1975, να θεωρηθεί ότι έχει τα προσόντα για να αναλάβει στο κράτος αυτό τα καθήκοντα του προσώπου που αναφέρεται στο

άρθρο 48, υπό την προϋπόθεση ότι έχει ήδη ασκήσει πριν από την 21η Μαΐου 1985, τουλάχιστον επί δύο έτη σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής, δραστηριότητες επιβλέψεως της παραγωγής ή και δραστηριότητες ποιοτικής αναλύσεως, ποσοτικής αναλύσεως των δραστικών ουσιών, καθώς και δοκιμών και επαληθεύσεων, αναγκαίων για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων, υπό την άμεση επίβλεψη του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48.

Όταν ο ενδιαφερόμενος έχει αποκτήσει την πρακτική πείρα που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο πριν από την 21η Μαΐου 1965, απαιτείται ένα συμπληρωματικό έτος πρακτικής πείρας που ανταποκρίνεται στις προϋποθέσεις που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο και που πραγματοποιείται αμέσως πριν από την άσκηση των εν λόγω δραστηριοτήτων.

#### Άρθρο 51

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 48, με την επιφύλαξη των σχέσεών του με τον κάτοχο της άδειας παρασκευής να αναλαμβάνει την ευθύνη, στο πλαίσιο των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 52, να μεριμνά, ώστε:

- a) στην περίπτωση των φαρμάκων που παρασκευάζονται στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, κάθε ομάδα φαρμάκων να έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία αυτού του κράτους μέλους και τις απαιτήσεις, οι οποίες λαμβάνονται υπόψη για την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας·
- β) στην περίπτωση φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, κάθε παρτίδα φαρμάκων που εισήχθη έχει υποστεί στο κράτος μέλος εισαγωγής πλήρη ποιοτική ανάλυση, ποσοτική ανάλυση, τουλάχιστον όλων των δραστικών ουσιών, και όλες τις άλλες δοκιμές ή τις αναγκαίες επαληθεύσεις, για να εξασφαλισθεί η ποιότητα των φαρμάκων σύμφωνα με τις απαιτήσεις που λαμβάνονται υπόψη για την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Οι παρτίδες των φαρμάκων που ελέγχονται κατ' αυτόν τον τρόπο σε κράτος μέλος, απαλλάσσονται από τους προαναφερθέντες ελέγχους, όταν τίθενται σε κυκλοφορία σε άλλο κράτος μέλος συνοδευόμενες από εκθέσεις ελέγχου που υπογράφονται από το ειδικευμένο πρόσωπο.

2. Στην περίπτωση φαρμάκων που εισάγονται από τρίτη χώρα, εφόσον μεταξύ της Κοινότητας και της χώρας εξαγωγής έχουν συναφθεί κατάλληλες συμφωνίες που διασφαλίζουν ότι ο παρασκευαστής του φαρμάκου εφαρμόζει πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα της Κοινότητας και ότι οι έλεγχοι που αναφέρονται στην παράγραφο 1 πρώτο εδάφιο στοιχείο β) έχουν διενεργηθεί στη χώρα εξαγωγής, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να απαλλαγεί από την ευθύνη για τη διεξαγωγή των ελέγχων αυτών.

3. Σε όλες τις περιπτώσεις, και ιδίως όταν τα φάρμακα τίθενται σε κυκλοφορία, το ειδικευμένο πρόσωπο οφείλει να βεβαιώνει σε ένα μητρώο ή σε ένα ισοδύναμο έγγραφο που προβλέπεται για τον σκοπό αυτόν, ότι κάθε παρτίδα παρασκευής ανταποκρίνεται στις διατάξεις του παρόντος άρθρου. Το εν λόγω μητρώο ή ισοδύναμο έγγραφο πρέπει να ενημερώνεται ανάλογα με τις πραγματο-

ποιούμενες εργασίες και να τίθεται στην διάθεση των υπαλλήλων της αρμοδίας αρχής κατά την διάρκεια περιόδου, η οποία προβλέπεται από τις διατάξεις του ενδιαφερομένου κράτους μέλους και τουλάχιστον για περίοδο πέντε ετών.

#### Άρθρο 52

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν την τήρηση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48 με κατάλληλα διοικητικά μέτρα ή με την υπαγωγή του σε κανόνες επαγγελματικής δεοντολογίας.

Τα κράτη μέλη δύνανται να προβλέψουν την προσωρινή αναστολή ασκήσεως των δραστηριοτήτων του προσώπου αυτού σε περίπτωση που κινηθεί εναντίον του διοικητική ή πειθαρχική διαδικασία λόγω παραβάσεως καθηκόντων.

#### Άρθρο 53

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται επίσης στα ομοιοπαθητικά φάρμακα.

### ΤΙΤΛΟΣ V

#### ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

#### Άρθρο 54

Η εξωτερική συσκευασία ή, εφόσον δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, η στοιχειώδης συσκευασία κάθε φαρμάκου, πρέπει να φέρει τις ακόλουθες ενδείξεις:

- α) την ονομασία του φαρμάκου, η οποία ακολουθείται από την κοινή ονομασία όταν το φάρμακο αποτελείται από μία μόνο δραστική ουσία και η ονομασία του είναι φανταστική εφόσον ένα φάρμακο κυκλοφορεί υπό πολλές φαρμακευτικές μορφές ή και διαφορετικές δοσολογίες, η φαρμακευτική μορφή ή και η δοσολογία (ενδεχομένως για βρέφη, παιδιά, ενήλικες) πρέπει να αναγράφονται στην ονομασία του φαρμάκου·
- β) την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες κατά μονάδες λήψης ή, ανάλογα με τη μορφή χορήγησης, για καθορισμένο όγκο ή βάρος, με χρήση των κοινών ονομασιών·
- γ) τη φαρμακευτική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή σε μονάδες λήψης·
- δ) κατάλογο των εκδόχων των οποίων η δράση ή το αποτέλεσμα είναι πασίγνωστα, και τα οποία προβλέπονται από τις κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύονται δυνάμει του άρθρου 65. Εάν όμως το προϊόν είναι ενέσιμο, τοπικής χρήσεως ή κολλύριο, πρέπει να αναγράφονται όλα τα έκδοχα·
- ε) τον τρόπο χορήγησης και, αν είναι αναγκαίο, την οδό χορήγησης·
- στ) ειδική προειδοποίηση σύμφωνα με την οποία το φάρμακο πρέπει να φυλάγεται μακριά από παιδιά·

- ζ) ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο·
- η) την ημερομηνία λήξης με τρόπο σαφή (μήνας/έτος)·
- θ) τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου, εφόσον απαιτείται·
- ι) τις ιδιαίτερες προφυλάξεις για την εξάλειψη των μη χρησιμοποιούμενων φαρμάκων ή των υπολειμμάτων που προέρχονται από τα φάρμακα, εφόσον απαιτείται·
- ια) το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας·
- ιβ) τον αριθμό της άδειας κυκλοφορίας·
- ιγ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·
- ιδ) όταν πρόκειται για φάρμακα αυτοθεραπείας, πρέπει να αναγράφονται και οι ενδείξεις χρήσεως.

#### Άρθρο 55

1. Οι στοιχειώδεις συσκευασίες, εκτός από εκείνες που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3, πρέπει να φέρουν τις ενδείξεις που προβλέπονται στα άρθρα 54 και 62.

2. Όταν περιέχονται σε εξωτερική συσκευασία σύμφωνα προς τις απαιτήσεις των άρθρων 54 και 62, οι στοιχειώδεις συσκευασίες υπό μορφή blister πρέπει να φέρουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ενδείξεις:

- την ονομασία του φαρμάκου κατά τα οριζόμενα στο άρθρο 54 στοιχείο α),
- το όνομα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου,
- την ημερομηνία λήξης,
- τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής.

3. Οι μικρές στοιχειώδεις συσκευασίες στις οποίες είναι αδύνατη η αναγραφή των πληροφοριών που προβλέπονται στα άρθρα 54 και 62 πρέπει να φέρουν τουλάχιστον τις ακόλουθες ενδείξεις:

- την ονομασία του φαρμάκου και, αν απαιτείται, τη δοσολογία και την οδό χορήγησης,
- τον τρόπο χορήγησης,
- την ημερομηνία λήξης,
- τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,
- το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή μονάδες.

#### Άρθρο 56

Οι ενδείξεις που προβλέπονται στα άρθρα 54, 55 και 62 πρέπει να αναγράφονται έτσι ώστε να είναι ευανάγνωστες, ευκολονόητες και ανεξίτηλες.

## Άρθρο 57

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 60, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν ορισμένες λεπτομέρειες επισήμανσης του φαρμάκου που να επιτρέπουν:

- την αναγραφή της τιμής του φαρμάκου,
- την αναγραφή των όρων απόδοσης της δαπάνης αγοράς του φαρμάκου από τους οργανισμούς κοινωνικής ασφάλισης,
- την αναγραφή του νομικού καθεστώτος χορήγησης στον ασθενή, σύμφωνα με τον τίτλο VI,
- την ταυτοποίηση και γνησιότητα.

## Άρθρο 58

Η ύπαρξη φύλλου οδηγιών για το χρήστη μέσα στη συσκευασία κάθε φαρμάκου είναι υποχρεωτική, εκτός αν κάθε πληροφορία που απαιτείται στα άρθρα 59 και 62 αναγράφεται απευθείας στην εξωτερική συσκευασία ή στη στοιχειώδη συσκευασία.

## Άρθρο 59

1. Το φύλλο οδηγιών καταρτίζεται με βάση συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνει, κατά σειρά:

α) για τον προσδιορισμό του φαρμάκου:

- την ονομασία του φαρμάκου, ακολουθούμενη από την κοινή του ονομασία εφόσον το φάρμακο περιέχει μία μόνο δραστική ουσία και η ονομασία του είναι φανταστική εφόσον ένα φάρμακο κυκλοφορεί υπό πολλές φαρμακευτικές μορφές ή/και διαφορετικές δοσολογίες, η φαρμακευτική μορφή ή/και δοσολογία (ενδεχομένως για βρέφη, παιδιά, ενήλικες) πρέπει να αναγράφονται στην ονομασία του φαρμάκου,
- την πλήρη ποιοτική σύνθεση (σε δραστικές ουσίες και έκδοχα) καθώς και την ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, με χρήση των κοινών ονομασιών, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,
- τη φαρμακευτική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή μονάδα λήψης, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,
- τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία ή τον τύπο δραστηριότητας, σε διατύπωση εύκολα κατανοητή για τον ασθενή,
- όνομα και διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του παρασκευαστή·

β) τις θεραπευτικές ενδείξεις·

γ) απαρίθμηση των πληροφοριών που είναι απαραίτητες πριν από τη λήψη του φαρμάκου:

- αντενδείξεις,
- κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση,
- φαρμακευτικές και άλλες αλληλεπιδράσεις (π.χ. οινόπνευμα, καπνός, τρόφιμα) που μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του φαρμάκου,
- ειδικές προειδοποιήσεις.

Στην απαρίθμηση αυτή πρέπει:

- να λαμβάνεται υπόψη η ιδιαίτερη κατάσταση ορισμένων κατηγοριών χρηστών (παιδιά, εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες, ηλικιωμένα πρόσωπα, πρόσωπα που εμφανίζουν κάποια ειδική παθολογία),
- να γίνεται μνεία, εφόσον απαιτείται, των πιθανών συνεπειών της θεραπείας ως προς την ικανότητα του ατόμου να οδηγήσει αυτοκίνητο ή να χειρίζεται ορισμένες μηχανές,
- να γίνεται μνεία των εκδόχων των οποίων η γνώση είναι αναγκαία για την αποτελεσματική και ακίνδυνη χρήση του φαρμάκου, η οποία προβλέπεται από τις κατευθυντήριες γραμμές τις δημοσιευόμενες βάσει του άρθρου 65·

δ) τις αναγκαίες και συνήθεις οδηγίες για τη σωστή χρήση, ιδίως:

- την ποσολογία,
- τον τρόπο και, αν απαιτείται, την οδό χορήγησης,
- τη συχνότητα χορήγησης, καθορίζοντας, αν είναι αναγκαίο, και τη χρονική στιγμή στην οποία μπορεί ή πρέπει να χορηγείται το φάρμακο,

και, κατά περίπτωση, ανάλογα με τη φύση του προϊόντος:

- τη διάρκεια της θεραπείας, όταν πρέπει να είναι περιορισμένη,
- τις ενέργειες που πρέπει να γίνονται σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας (επί παραδείγματι συμπτώματα, αγωγή επείγουσας ανάγκης),
- τη στάση που πρέπει να τηρηθεί σε περίπτωση που παραληφθεί η χορήγηση μιας ή περισσότερων δόσεων,
- ένδειξη, εφόσον είναι αναγκαίο, του κινδύνου να προκληθεί σύνδρομο αποστήρησης·

ε) περιγραφή των παρενεργειών που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη κανονική χρήση του φαρμάκου και, κατά περίπτωση, των ενεργειών που πρέπει να γίνουν· ο ασθενής να καλείται

ρητά να γνωστοποιεί στο γιατρό ή στο φαρμακοποιό του κάθε παρενέργεια που δεν αναφέρεται στο φύλλο οδηγιών·

στ) παραπομπή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία, με:

- προειδοποίηση για την περίπτωση υπέρβασης της ημερομηνίας αυτής,
- εφόσον απαιτείται, τις ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου,
- κατά περίπτωση, προειδοποίηση για ορισμένα ορατά σημεία φθοράς·

ζ) την ημερομηνία της τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών.

2. Κατά παρέκκλιση της παραγράφου 1 στοιχείο β), η αρμόδια αρχή μπορεί να αποφασίσει να μην αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, όταν η διάδοση των πληροφοριών αυτών μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δυσχέρειες για τον ασθενή.

#### Άρθρο 60

Τα κράτη μέλη δεν μπορούν να απαγορεύουν ή να εμποδίζουν, στην επικράτειά τους, τη διάθεση φαρμάκων στην αγορά, επικαλούμενα λόγους που σχετίζονται με την επισήμανση ή με το φύλλο οδηγιών, εφόσον αυτή είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις που παρόντος τίτλου.

#### Άρθρο 61

1. Ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της εξωτερικής συσκευασίας και της στοιχειώδους συσκευασίας καθώς και σχέδιο του φύλλου οδηγιών υποβάλλονται στις αρμόδιες για την άδεια κυκλοφορίας αρχές μαζί με την αίτηση για την εν λόγω άδεια.

2. Η αρμόδια αρχή δεν αντιτίθεται στη διάθεση στην αγορά του φαρμάκου, αν η επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος τίτλου ή με τις πληροφορίες που αναφέρονται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

3. Κάθε σχέδιο τροποποίησης ενός στοιχείου σχετικού με την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών που καλύπτεται από τον παρόντα τίτλο το οποίο δεν συνδέεται με τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος υποβάλλεται στις αρμόδιες για την άδεια κυκλοφορίας αρχές. Αν οι αρμόδιες αρχές δεν αποφανθούν κατά του σχεδίου αυτού σε ενενήντα ημέρες από την υποβολή τη αίτησης, ο αιτών μπορεί να προχωρήσει στις εν λόγω τροποποιήσεις.

4. Το γεγονός ότι οι αρμόδιες αρχές δεν αντιτάχθηκαν στη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά κατ' εφαρμογήν της παραγράφου 2 ή σε τροποποίηση της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών κατ' εφαρμογήν της παραγράφου 3 δεν θίγει την, βάσει του κοινού δικαίου, ευθύνη του παρασκευαστή και, κατά περίπτωση, του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 62

Η εξωτερική συσκευασία και το φύλλο οδηγιών μπορούν να περιλαμβάνουν σημεία ή πικτογράμματα με σκοπό την εξήγηση ορισμένων από τις πληροφορίες που αναφέρονται στα άρθρα 54 και 59 παράγραφος 1 καθώς και άλλες πληροφορίες που να συμβιβάζονται με τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, χρήσιμες για τη διαφώτιση σε θέματα υγείας, κανένα όμως στοιχείο δεν μπορεί να έχει διαφημιστικό χαρακτήρα.

#### Άρθρο 63

1. Οι ενδείξεις που προβλέπονται στα άρθρα 54, 59 και 62 για την επισήμανση πρέπει να συντάσσονται στην επίσημη γλώσσα ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο.

Η διάταξη του πρώτου εδαφίου δεν εμποδίζει τη σύνταξη των ενδείξεων αυτών σε περισσότερες γλώσσες, εφόσον σε όλες τις χρησιμοποιούμενες γλώσσες αναγράφονται οι ίδιες ενδείξεις.

2. Το φύλλο οδηγιών πρέπει να συντάσσεται με σαφείς και κατανοητούς για τους χρήστες όρους, στην επίσημη ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, και να είναι ευανάγνωστες.

Η διάταξη του πρώτου εδαφίου δεν εμποδίζει τη σύνταξη των οδηγιών σε περισσότερες γλώσσες, υπό την προϋπόθεση ότι σε όλες τις χρησιμοποιούμενες γλώσσες αναφέρονται οι ίδιες πληροφορίες.

3. Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να απαλλάσσουν από την υποχρέωση της αναγραφής ορισμένων ενδείξεων στην επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών ειδικών φαρμάκων και από την υποχρέωση της σύνταξης του φύλλου οδηγιών στην ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους κυκλοφορίας στην αγορά, όταν το φάρμακο δεν πρόκειται να διατεθεί στον ασθενή με σκοπό την αυτοθεραπεία.

#### Άρθρο 64

Σε περίπτωση μη τήρησης των διατάξεων του παρόντος τίτλου, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν, κατόπιν οχλήσεως του ενδιαφερομένου η οποία δεν φέρει αποτέλεσμα, να αναστείλουν την άδεια κυκλοφορίας μέχρις ότου η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών του σχετικού φαρμάκου προσαρμοστούν προς τις απαιτήσεις του παρόντος τίτλου.

#### Άρθρο 65

Σε περίπτωση ανάγκης, η Επιτροπή δημοσιεύει κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν ιδίως:

- τη διατύπωση ορισμένων ειδικών προειδοποιήσεων για ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων,
- τις ιδιαίτερες ανάγκες πληροφόρησης σχετικά με την αυτοθεραπεία,
- το ευανάγνωστο των ενδείξεων της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών,



- τις μεθόδους ταυτοποίησης και πιστοποίησης της γνησιότητας των φαρμάκων,
- τον κατάλογο των εκδόχων τα οποία πρέπει να αναγράφονται στην επιφάνεια επισήμανσης των φαρμάκων, καθώς και τον τρόπο αναγραφής τους.

Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές εκδίδονται με τη μορφή οδηγίας σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 121 παράγραφος 2.

#### Άρθρο 66

1. Η εξωτερική συσκευασία και ο περιέκτης φαρμάκων που περιέχουν ραδιονουκλείδια επισημαίνεται σύμφωνα με τους κανονισμούς του Διεθνούς Οργανισμού Ατομικής Ενέργειας για την ασφαλή μεταφορά ραδιενεργών υλικών. Επιπλέον, η επισήμανση πρέπει να ανταποκρίνεται στις διατάξεις των παραγράφων 2 και 3.

2. Η επισήμανση της προστατευτικής συσκευασίας πρέπει να περιλαμβάνει τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 54. Επιπλέον, η επισήμανση στην προστατευτική συσκευασία πρέπει να εξηγεί πλήρως τους κωδικούς που χρησιμοποιούνται στο φιαλίδιο και πρέπει να αναφέρει, εφόσον είναι αναγκαίο, για καθορισμένη ημερομηνία και ώρα, τα επίπεδα ραδιενέργειας ανά δόση ή ανά φιαλίδιο και τον αριθμό των καψουλών ή, προκειμένου για υγρά, τον αριθμό των χιλιοστόλιτρων που περιέχονται στο δοχείο.

3. Η φιάλη πρέπει να επισημαίνεται με τα ακόλουθα στοιχεία:

- την ονομασία ή τον κωδικό του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της ονομασίας ή του χημικού συμβόλου του ραδιονουκλεϊδίου,
- τον προσδιορισμό της παρτίδας και την ημερομηνία λήξεως,
- το διεθνές σύμβολο της ραδιενέργειας,
- το όνομα του παρασκευαστή,
- τα επίπεδα ραδιενέργειας όπως καθορίζονται στην παράγραφο 2.

#### Άρθρο 67

Η αρμόδια για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας αρχή εξασφαλίζει ότι στη συσκευασία των ραδιοφαρμάκων, των γεννητριών ραδιονουκλεϊδίων, των κιτ ραδιονουκλεϊδίων ή των προδρόμων ραδιονουκλεϊδίων εσωκλείεται λεπτομερές φύλλο οδηγιών χρήσεως. Το κείμενο του εν λόγω φύλλου οδηγιών καθορίζεται σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 59. Επιπλέον, το έντυπο πρέπει να περιλαμβάνει τις τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν από τον χρήστη και τον ασθενή κατά τη διάρκεια της παρασκευής και χορήγησης του φαρμάκου καθώς και τις ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση της συσκευασίας και του αχρησιμοποίητου περιεχομένου της.

#### Άρθρο 68

Με την επιφύλαξη του άρθρου 69, τα ομοιοπαθητικά φάρμακα πρέπει να επισημαίνονται βάσει του παρόντος τίτλου και να αναγνωρίζονται με τη μνεία του ομοιοπαθητικού χαρακτήρα τους, με ευδιάκριτους και ευανάγνωστους χαρακτήρες.

#### Άρθρο 69

1. Η ετικέτα και, ενδεχομένως, το εσώκλειστο σημείωμα των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 περιλαμβάνουν υποχρεωτικά και αποκλειστικά, εκτός από την εμφανέστατη ένδειξη «ομοιοπαθητικό φάρμακο» και τις ακόλουθες ενδείξεις:

- την επιστημονική ονομασία της ή των πηγών, συνοδευόμενη από το βαθμό αραιώσης, με τα σύμβολα της χρησιμοποιούμενης φαρμακοποιίας σύμφωνα με το άρθρο 1 σημείο 5,
- το ονοματεπώνυμο και τη διεύθυνση του δικαιούχου της καταχώρησης και, ενδεχομένως, του παρασκευαστή,
- τον τρόπο χορήγησης και, εφόσον απαιτείται, την οδό χορήγησης,
- την ημερομηνία λήξεως, με τρόπο σαφή (μήνας, έτος),
- τη φαρμακευτική μορφή,
- την περιεκτικότητα του υποδείγματος πώλησης,
- τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση, εφόσον απαιτείται,
- ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο αυτό,
- τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,
- τον αριθμό καταχώρησης,
- τη φάση, «φάρμακο χωρίς εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις»,
- προειδοποίηση για το χρήστη να συμβουλευθεί γιατρό εάν τα συμπτώματα επιμένουν κατά τη διάρκεια χρήσεως του φαρμάκου.

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν τη χρήση ορισμένων τρόπων επισήμανσης που να επιτρέπουν την ένδειξη:

- της τιμής του φαρμάκου,
- των όρων απόδοσης των δαπανών εκ μέρους των φορέων κοινωνικής ασφάλισης.

#### ΤΙΤΛΟΣ VI

#### ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

#### Άρθρο 70

1. Όταν οι αρμόδιες αρχές επιτρέπουν την κυκλοφορία ενός φαρμάκου στην αγορά, το κατατάσσουν ρητά στα:

- φάρμακα για τα οποία απαιτείται ιατρική συνταγή,
- φάρμακα για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή.

Για το σκοπό αυτό, οι αρμόδιες αρχές εφαρμόζουν τα κριτήρια που απαριθμούνται στο άρθρο 71 παράγραφος 1.

2. Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να καθορίζουν υποκατηγορίες για τα φάρμακα που μπορούν να χορηγούνται μόνον με ιατρική συνταγή. Στην περίπτωση αυτή, αναφέρονται στην ακόλουθη κατάταξη:

- α) φάρμακα που χορηγούνται με ιατρική συνταγή, ανανεώσιμη ή όχι·
- β) φάρμακα που χορηγούνται με ειδική ιατρική συνταγή·
- γ) φάρμακα που χορηγούνται με περιορισμένη ιατρική συνταγή και που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε ειδικευμένο περιβάλλον.

#### Άρθρο 71

1. Τα φάρμακα χορηγούνται μόνον βάσει ιατρικής συνταγής εφόσον:

— ενδέχεται να θέσουν, αμέσως ή εμμέσως, την υγεία σε κίνδυνο ακόμη και όταν γίνεται κανονική χρήση αυτών, εάν χρησιμοποιούνται χωρίς ιατρική παρακολούθηση,

ή

— γίνεται συχνά και σε πολύ μεγάλο βαθμό κανονική χρήση αυτών με αποτέλεσμα να τίθεται η υγεία αμέσως ή εμμέσως σε κίνδυνο,

ή

— περιέχουν ουσίες ή παρασκευάσματα με βάση τις ουσίες αυτές, των οποίων η δράση ή/και οι παρενέργειες είναι αναγκαίο να μελετηθούν εκτενώς,

ή

— εκτός εξαιρέσεων, σύμφωνα με την ιατρική συνταγή χορηγούνται δια της παρεντερικής οδού.

2. Όταν τα κράτη μέλη προβλέπουν την υποκατηγορία των φαρμάκων που χορηγούνται μόνον βάσει ειδικής ιατρικής συνταγής, λαμβάνουν υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

— το φάρμακο περιέχει, πέραν μιας επιτρεπτής δόσης, μια ουσία που έχει χαρακτηριστεί ως ναρκωτικό ή ψυχοτρόπο κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων (όπως η σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών του 1961 και του 1971),

ή

— το φάρμακο ενδέχεται, σε περίπτωση μη κανονικής χρήσης, να αποτελεί σημαντικό κίνδυνο φαρμακευτικών καταχρήσεων, να προκαλεί εξάρτηση ή να παρεκτραπεί η χρήση του για παράνομους σκοπούς,

ή

— το φάρμακο περιέχει ουσία η οποία, επειδή είναι νέα ή έχει ορισμένες ιδιότητες, θα μπορούσε, για λόγους προφύλαξης, να θεωρηθεί ότι ανήκει στην ομάδα που αναφέρεται στη δεύτερη περίπτωση.

3. Όταν τα κράτη μέλη προβλέπουν την υποκατηγορία των φαρμάκων που χορηγούνται μόνον βάσει περιορισμένης ιατρικής συνταγής, λαμβάνουν υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

— το φάρμακο, λόγω φαρμακευτικών του χαρακτηριστικών ή λόγω του ότι είναι νέο φάρμακο ή για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας, χρησιμοποιείται αποκλειστικά για αγωγή που μπορεί να γίνει μόνον σε νοσοκομείο,

— το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενειών των οποίων η διάγνωση πρέπει να γίνεται σε νοσοκομείο ή σε ιδρύματα με κατάλληλα διαγνωστικά μέσα, αλλά η χορήγησή του και η παρακολούθηση των ασθενών μπορεί να γίνεται εκτός νοσοκομείου, ή

— το φάρμακο προορίζεται για περιπατητικούς ασθενείς αλλά η χρήση του μπορεί να έχει πολύ σοβαρές παρενέργειες και συνεπώς απαιτείται συνταγή χορηγούμενη εν ανάγκη από ειδικό, καθώς και ειδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

4. Η αρμόδια αρχή μπορεί να επιτρέπει παρεκκλίσεις από την εφαρμογή των παραγράφων 1, 2 και 3 όσον αφορά:

α) τη μέγιστη μοναδική ή ημερήσια δόση, τη δοσολογία, τη μορφή του φαρμάκου, ορισμένες μορφές συσκευασίας ή/και

β) άλλους όρους χρησιμοποίησης που έχει καθορίσει.

5. Μια αρμόδια αρχή, ακόμη και αν δεν κατατάξει ένα φάρμακο σε μια από τις υποκατηγορίες που αναφέρονται στο άρθρο 70 παράγραφος 2, πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα κριτήρια που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3 του παρόντος άρθρου για να καθορίζει εάν ένα φάρμακο πρέπει να κατατάσσεται στην κατηγορία των φαρμάκων που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή.

#### Άρθρο 72

Τα φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή είναι εκείνα που δεν έχουν τα χαρακτηριστικά που αναφέρονται στο άρθρο 71.

#### Άρθρο 73

Οι αρμόδιες αρχές καταρτίζουν τον κατάλογο των φαρμάκων των οποίων η χορήγηση, στο έδαφός τους, γίνεται υποχρεωτικά με ιατρική συνταγή προσδιορίζοντας, εάν αυτό είναι αναγκαίο, την κατηγορία στην οποία κατατάσσονται. Ο κατάλογος αυτός ενημερώνεται κάθε χρόνο.

#### Άρθρο 74

Κατά την, ανά πενταετία, ανανέωση της αδειας κυκλοφορίας, ή όταν νέα στοιχεία περιέλθουν εις γνώση των αρμοδίων αρχών, οι αρχές αυτές επανεξετάζουν και, κατά περίπτωση, τροποποιούν την κατάταξη ενός φαρμάκου, εφαρμόζοντας τα κριτήρια που αναφέρονται στο άρθρο 71.

## Άρθρο 75

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν κάθε χρόνο στην Επιτροπή και στα άλλα κράτη μέλη τις τροποποιήσεις που επιφέρουν στον κατάλογο που αναφέρεται στο άρθρο 73.

## ΤΙΤΛΟΣ VII

## ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΠΩΛΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

## Άρθρο 76

Με την επιφύλαξη του άρθρου 6, τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε πρόσφορο μέτρο ώστε να διανέμονται στο έδαφός τους μόνο τα φάρμακα για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με το κοινοτικό δίκαιο.

## Άρθρο 77

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε πρόσφορο μέτρο ώστε η χονδρική πώληση φαρμάκων να εξαρτάται από την κατοχή αδειας για την άσκηση της δραστηριότητας του χονδρεμπόρου φαρμάκων. Στην άδεια ορίζεται ο τόπος για τον οποίο ισχύει.

2. Όταν τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα στο κοινό μπορούν επίσης, δυνάμει της εθνικής νομοθεσίας, να ασκούν και δραστηριότητα χονδρεμπόρου, τότε οφείλουν να έχουν την άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

3. Η κατοχή της άδειας παρασκευής συνεπάγεται το δικαίωμα της χονδρικής πώλησης των φαρμάκων που αφορά η συγκεκριμένη άδεια. Η κατοχή αδειας για την άσκηση της δραστηριότητας του χονδρεμπόρου φαρμάκων δεν απαλλάσσει από την υποχρέωση κατοχής αδειας παρασκευής ούτε από την υποχρέωση τήρησης των όρων που καθορίζονται για το σκοπό αυτό, ακόμη και όταν η δραστηριότητα της παρασκευής ή εισαγωγής ασκείται ως δευτερεύουσα.

4. Κατόπιν σχετικής αιτήσεως της Επιτροπής ή οποιουδήποτε κράτους μέλους, τα κράτη μέλη παρέχουν κάθε χρήσιμη πληροφορία σχετικά με τις ατομικές άδειες που έχουν χορηγήσει δυνάμει της παραγράφου 1.

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

6. Το κράτος μέλος που έχει χορηγήσει την άδεια η οποία αναφέρεται στην παράγραφο 1 αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια αυτή, εάν παύσουν να πληρούνται οι όροι της άδειας. Ενημερώνει αμέσως τα άλλα κράτη μέλη και την Επιτροπή.

7. Αν ένα κράτος μέλος κρίνει ότι, όσον αφορά τον κάτοχο αδειας που έχει χορηγηθεί από άλλο κράτος μέλος, δυνάμει της παραγράφου 1, οι όροι της άδειας δεν πληρούνται ή δεν πληρούνται πλέον, ενημερώνει αμέσως την Επιτροπή και το άλλο

ενδιαφερόμενο κράτος μέλος. Το εν λόγω κράτος μέλος λαμβάνει κάθε αναγκαίο μέτρο και κοινοποιεί στην Επιτροπή και στο πρώτο κράτος μέλος τις αποφάσεις που έλαβε και την αιτιολογία τους.

## Άρθρο 78

Τα κράτη μέλη φροντίζουν ώστε η διάρκεια της διαδικασίας εξέτασης της αίτησης για τη χορήγηση της άδειας χονδρικής πώλησης να μην υπερβαίνει τις ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία παραλαβής της αίτησης από τη αρμόδια αρχή του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

Εάν χρειαστεί, η αρμόδια αρχή μπορεί να ζητά από τον αιτούντα κάθε αναγκαία πληροφορία σχετικά με τους όρους της άδειας. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της εν λόγω δυνατότητας, η προβλεπόμενη στο πρώτο εδάφιο προθεσμία αναστέλλεται μέχρις ότου παρασχεθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

## Άρθρο 79

Για να λάβει την άδεια χονδρικής πώλησης, ο αιτών πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) να διαθέτει κατάλληλους και επαρκείς χώρους, εγκαταστάσεις και εξοπλισμό, ώστε να διασφαλίζεται η καλή συντήρηση και η καλή διανομή των φαρμάκων·
- β) να διαθέτει προσωπικό και μάλιστα ένα διορισμένο υπεύθυνο, με την ειδικευση που προβλέπεται από τη νομοθεσία του ενδιαφερομένου κράτους μέλους·
- γ) να αναλαμβάνει τη δέσμευση να τηρεί τις υποχρεώσεις που έχει δυνάμει του άρθρου 80.

## Άρθρο 80

Ο κάτοχος της άδειας χονδρικής πώλησης πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) να θέτει, ανά πάσα στιγμή, τους χώρους, τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό που αναφέρονται στο άρθρο 79 στοιχείο α) στη διάθεση των υπαλλήλων που είναι επιφορτισμένοι με την επιθεώρησή τους·
- β) να προμηθεύεται φάρμακα μόνον από πρόσωπα που, είτε κατέχουν αυτά τα ίδια άδεια χονδρικής πώλησης, είτε απαλλάσσονται από την υποχρέωση κατοχής της άδειας αυτής δυνάμει του άρθρου 77 παράγραφος 3·
- γ) να εφοδιάζει με φάρμακα μόνον πρόσωπα που, είτε έχουν αυτά τα ίδια άδεια χονδρικής πώλησης, είτε έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα στο κοινό, στο συγκεκριμένο κράτος μέλος·

δ) να διαθέτει σχέδιο επείγουσας ανάγκης που να διασφαλίζει την αποτελεσματική εφαρμογή κάθε μέτρου απόσυρσης φαρμάκων από την αγορά, το οποίο διατάσσουν οι αρμόδιες αρχές ή αποφασίζεται σε συνεργασία με τον παρασκευαστή του φαρμάκου ή τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας του εν λόγω φαρμάκου·

ε) να διατηρεί στοιχεία τεκμηρίωσης, είτε υπό μορφή τιμολογίων αγοράς/πώλησης είτε υπό μορφή μηχανογραφημένων στοιχείων είτε υπό οποιαδήποτε άλλη μορφή, που να περιλαμβάνουν, για κάθε συναλλαγή εισερχομένων και εξερχομένων, τα ακόλουθα τουλάχιστον στοιχεία:

- ημερομηνία,
- ονομασία του φαρμάκου,
- παραληφθείσα ή παραδοθείσα ποσότητα,
- όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη, κατά περίπτωση·

στ) τα στοιχεία τεκμηρίωσης που αναφέρονται στο στοιχείο ε) να είναι, επί πενταετία, στη διάθεση των αρμόδιων αρχών για λόγους επιθεώρησης·

ζ) να συμμορφώνεται προς τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές της ορθής πρακτικής διανομής φαρμάκων που προβλέπονται στο άρθρο 84.

#### Άρθρο 81

Όσον αφορά την προμήθεια φαρμάκων σε φαρμακοποιούς και πρόσωπα που έχουν άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα στο κοινό, τα κράτη μέλη δεν επιτρέπεται να επιβάλλουν στον κάτοχο της άδειας χονδρικής πώλησης, η οποία έχει χορηγηθεί από άλλο κράτος μέλος, καμία υποχρέωση αυστηρότερη από εκείνες που επιβάλλουν στα πρόσωπα στα οποία τα κράτη αυτά έχουν χορηγήσει άδεια άσκησης ισοδύναμης δραστηριότητας.

Θα πρέπει επίσης οι υποχρεώσεις αυτές να αιτιολογούνται, σύμφωνα με τη συνθήκη, για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας και να είναι ανάλογες προς το στόχο στον οποίο αποβλέπει η προστασία αυτή.

#### Άρθρο 82

Για κάθε παράδοση φαρμάκων σε πρόσωπο που έχει άδεια ή είναι εξουσιοδοτημένο να διαθέτει φάρμακα στο κοινό, στο αντίστοιχο κράτος μέλος, ο χονδρέμπορος κάτοχος άδειας πρέπει να επισυνάπτει κάθε έγγραφο που καθιστά γνωστά:

- την ημερομηνία,
- την ονομασία και τη φαρμακευτική μορφή του φαρμάκου,
- την παραδοθείσα ποσότητα,
- το όνομα και τη διεύθυνση του προμηθευτή και του παραλήπτη.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν ότι τα πρόσωπα που έχουν άδεια ή εξουσιοδότηση

διάθεσης φαρμάκων στο κοινό είναι σε θέση να χορηγήσουν τις πληροφορίες που θα επιτρέπουν να ακολουθείται η πορεία της διανομής κάθε φαρμάκου.

#### Άρθρο 83

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου δεν θίγουν τις αυστηρότερες απαιτήσεις τις οποίες επιβάλλουν τα κράτη μέλη για τη χονδρική πώληση:

- ναρκωτικών ή ψυχοτρόπων ουσιών στο έδαφός τους,
- φαρμάκων που είναι παράγωγα αίματος,
- ανοσολογικών φαρμάκων,
- ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων.

#### Άρθρο 84

Η Επιτροπή δημοσιεύει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις ορθές πρακτικές διανομής. Προς το σκοπό αυτό, η Επιτροπή συμβουλευεται την επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και τη φαρμακευτική επιτροπή που συστήθηκε από την απόφαση 75/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου <sup>(1)</sup>.

#### Άρθρο 85

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα πλην αυτών του άρθρου 14 παράγραφος 1.

#### ΤΙΤΛΟΣ VIII

#### ΔΙΑΦΗΜΙΣΗ

#### Άρθρο 86

1. Για τους σκοπούς του παρόντος τίτλου, ως «διαφήμιση των φαρμάκων» νοείται οποιαδήποτε μορφή παροχής πληροφοριών για προσέλκυση πελατείας, πρόβλεψης ή προτροπής που αποσκοπεί στην προώθηση της χορήγησης συνταγών, της προμήθειας, της πώλησης ή της κατανάλωσης φαρμάκων περιλαμβάνει ιδίως:

- τη διαφήμιση των φαρμάκων που απευθύνεται στο κοινό,
- τη διαφήμιση των φαρμάκων που απευθύνεται στα άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν τα φάρμακα,
- την επίσκεψη ιατρικών επισκεπτών σε άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν ιατρικές συνταγές ή να προμηθεύουν φάρμακα,
- την προμήθεια δειγμάτων,

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 187 της 9.6.1975, σ. 23.

- την προτροπή για την διάθεση φαρμάκων ή τη χορήγηση των σχετικών ιατρικών συνταγών μέσω της παροχής, της προ-σφοράς ή της υποσχέσης πλεονεκτημάτων, χρηματικών ή εις είδος, εκτός αν η πραγματική αξία τους είναι ελάχιστη,
  - τη χορηγία συναντήσεων εμπορικής προώθησης στις οποίες παρίστανται άτομα εξουσιοδοτημένα να διαθέτουν φάρμακα ή να χορηγούν τις σχετικές συνταγές,
  - τη χορηγία επιστημονικών συνεδρίων στα οποία συμμετέχουν πρόσωπα τα οποία είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν συνταγές ή να προμηθεύουν φάρμακα, ιδίως δε η κάλυψη των εξόδων ταξιδιού και διαμονής των μετεχόντων.
2. Δεν καλύπτονται από τον παρόντα τίτλο:
- η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών που υπόκεινται στις διατάξεις του τίτλου V,
  - η αλληλογραφία, συνοδευόμενη, ενδεχομένως, από κάθε άλλο μη διαφημιστικό έγγραφο, που απαιτείται για να απαντηθούν συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο,
  - οι συγκεκριμένες πληροφορίες και τα σχετικά έγγραφα που αφορούν, για παράδειγμα, τις αλλαγές συσκευασίας, τις προ-ειδοποιήσεις σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς και τους καταλόγους πώλησης και τους καταλόγους τιμών, εφόσον δεν περιέχουν καμία πληροφορία σχετικά με το φάρμακο,
  - οι πληροφορίες σχετικά με την ανθρώπινη υγεία ή τις ανθρώπινες ασθένειες, εφόσον δεν γίνεται ούτε καν έμμεση αναφορά σε κάποιο φάρμακο.

#### Άρθρο 87

1. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν κάθε διαφήμιση φαρμάκου για το οποίο δεν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το κοινοτικό δίκαιο.
2. Όλα τα στοιχεία της διαφήμισης ενός φαρμάκου πρέπει να ανταποκρίνονται στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
3. Η διαφήμιση ενός φαρμάκου:
- πρέπει να προάγει την ορθολογική χρήση του φαρμάκου, παρουσιάζοντάς το με τρόπο αντικειμενικό και χωρίς να υπερβάλλονται οι ιδιότητές του,
  - δεν μπορεί να είναι παραπλανητική.

#### Άρθρο 88

1. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν την απευθυνόμενη στο κοινό διαφήμιση:
- φαρμάκων που μπορούν να χορηγηθούν μόνο με ιατρική συ-νταγή σύμφωνα με τον τίτλο VI,

— φαρμάκων που περιέχουν ψυχοτρόπες ή ναρκωτικές ουσίες, κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων, όπως η σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών του 1961 και του 1971,

— φαρμάκων που δεν μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο διαφήμισης προς το κοινό σύμφωνα με την παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο.

2. Μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο διαφήμισης που απευθύνεται στο κοινό τα φάρμακα που, λόγω της σύνθεσης και του σκοπού τους, έχουν προβλεφθεί και σχεδιαστεί για να χρησιμοποιηθούν χωρίς την παρέμβαση ιατρού για τη διάγνωση, την ανα-γραφή σε συνταγή ή την επίβλεψη της θεραπείας, στην ανάγκη με τη βοήθεια του φαρμακοποιού.

Τα κράτη μέλη απαγορεύουν την αναφορά, στη διαφήμιση που απευθύνεται στο κοινό, θεραπευτικών ενδείξεων όπως για:

- τη φυματίωση,
- τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους,
- τις άλλες σοβαρές λοιμώδεις νόσους,
- τον καρκίνο και άλλες ογκοματώδεις νόσους,
- τη χρόνια αύπνια,
- το διαβήτη και άλλες νόσους του μεταβολισμού.

3. Τα κράτη μέλη μπορούν να απαγορεύουν στο έδαφός τους την απευθυνόμενη στο κοινό διαφήμιση φαρμάκων που καλύπτονται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

4. Η απαγόρευση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δεν εφαρ-μόζεται στις εκστρατείες εμβολιασμού που είναι εγκεκριμένες από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών.

5. Η απαγόρευση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 εφαρμόζε-ται υπό την επιφύλαξη του άρθρου 14 της οδηγίας 89/552/ΕΟΚ.

6. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν την άμεση διάθεση φαρμάκων στο κοινό για λόγους προώθησής τους από τις βιομηχανίες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν την άμεση διάθεση φαρμάκων στο κοινό για λόγους άλλους από την προώθησή τους από τις βιομηχανίες.

#### Άρθρο 89

1. Υπό την επιφύλαξη του άρθρου 88, κάθε διαφήμιση φαρμάκου η οποία απευθύνεται στο κοινό πρέπει:

a) να είναι σχεδιασμένη κατά τρόπον ώστε να είναι προφανής ο διαφημιστικός χαρακτήρας του μηνύματος και το προϊόν να αναγνωρίζεται σαφώς ως φάρμακο·

β) να περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- την ονομασία του φαρμάκου και την κοινή ονομασία όταν το φάρμακο δεν περιλαμβάνει παρά μία μόνο δραστική ουσία,

- τις πληροφορίες τις απαραίτητες για την καλή χρήση του φαρμάκου,
- ρητή και ευανάγνωστη προτροπή να διαβαστούν προσεκτικά οι οδηγίες που αναγράφονται στο εσώκλειστο φυλλάδιο ή στην εξωτερική συσκευασία, ανάλογα με την περίπτωση.

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν ότι η διαφήμιση ενός φαρμάκου προς το κοινό μπορεί, κατά παρέκκλιση της παραγράφου 1, να περιλαμβάνει μόνον την ονομασία του φαρμάκου, όταν αποκλειστικός σκοπός της διαφήμισης είναι η υπενθύμιση της ονομασίας αυτής.

#### Άρθρο 90

Η διαφήμιση φαρμάκου η οποία απευθύνεται στο κοινό δεν μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε στοιχείο το οποίο:

- a) εμφανίζει ως περιττή την επίσκεψη σε ιατρό ή τη χειρουργική επέμβαση, ιδίως παρέχοντας διάγνωση ή συνιστώντας θεραπεία δι' αλληλογραφίας·
- β) υπαινίσσεται ότι η επίδραση του φαρμάκου είναι εξασφαλισμένα ισοδύναμη προς ή ανώτερη από άλλη θεραπευτική αγωγή ή φάρμακο, χωρίς παρενέργειες·
- γ) υπαινίσσεται ότι η υγεία του ατόμου μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση του φαρμάκου·
- δ) υπαινίσσεται ότι η υγεία του ατόμου μπορεί να υποστεί βλάβη αν δεν χρησιμοποιήσει το φάρμακο· η απαγόρευση αυτή δεν αφορά τις εκστρατείες εμβολιασμού που αναφέρονται στο άρθρο 88 παράγραφος 4·
- ε) απευθύνεται κατ' αποκλειστικότητα ή κατά κύριο λόγο στα παιδιά·
- στ) αναφέρεται σε σύσταση επιστημόνων, ατόμων ασχολούμενων επαγγελματικά με την υγεία ή άλλων διασήμων ατόμων που, αν και δεν είναι ούτε επιστήμονες ούτε επαγγελματικά ασχολούμενοι με την υγεία, μπορούν, λόγω φήμης, να προωθήσουν την κατανάλωση φαρμάκων·
- ζ) εξομοιώνει το φάρμακο με είδος διατροφής, με καλλυντικό ή άλλο καταναλωτικό προϊόν·
- η) υπαινίσσεται ότι η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου οφείλεται στο γεγονός, ότι πρόκειται για ουσία φυσική·
- θ) θα μπορούσε, περιγράφοντας ή αναπαριστώντας λεπτομερώς τα συμπτώματα μιας ασθένειας, να προκαλέσει λανθασμένη αυτοδιάγνωση·
- ι) αναφέρεται, με υπερβολικά ανησυχητικό ή παραπλανητικό τρόπο, σε διαβεβαιώσεις σχετικές με την επίτευξη ίασης·

ια) χρησιμοποιεί, με υπερβολικά ανησυχητικό ή παραπλανητικό τρόπο, οπτικές αναπαραστάσεις των αλλοιώσεων του ανθρώπινου σώματος που οφείλονται σε ασθένειες ή τρώσεις, ή τη δράση του φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα ή σε μέρη του·

ιβ) αναφέρει ότι το φάρμακο έλαβε άδεια κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 91

1. Κάθε διαφήμιση φαρμάκου η οποία απευθύνεται σε πρόσωπα εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν το φάρμακο, πρέπει να περιλαμβάνει:

- τις ουσιώδεις πληροφορίες που αντιστοιχούν στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- την κατάταξη φαρμάκου όσον αφορά τις προϋποθέσεις χορήγησης.

Επιπλέον, τα κράτη μέλη μπορούν να ορίζουν ότι η διαφήμιση αυτή πρέπει να αναφέρει την τιμή πώλησης ή ενδεικτικό τιμολόγιο των διαφόρων μορφών παρουσίας καθώς και τις προϋποθέσεις επιστροφής του κόστους από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων.

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν ότι η διαφήμιση φαρμάκου σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν το φάρμακο μπορεί, κατά παρέκκλιση της παραγράφου 1, να περιλαμβάνει μόνο την ονομασία του φαρμάκου, όταν έχει ως αποκλειστικό σκοπό την υπενθύμιση της εν λόγω ονομασίας.

#### Άρθρο 92

1. Κάθε ενημερωτικό έντυπο σχετικό με φάρμακο το οποίο αποστέλλεται ή επιδίδεται, στα πλαίσια της προώθησης των πωλήσεών του, σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν το φάρμακο, πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 91 παράγραφος 1 και να διευκρινίζει την ημερομηνία σύνταξης ή τελευταίας αναθεώρησής του.

2. Όλες οι πληροφορίες που περιέχονται στο ενημερωτικό έντυπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πρέπει να είναι ακριβείς, προσαρμοσμένες στα τελευταία δεδομένα, επαληθεύσιμες και επαρκείς ώστε να επιτρέπουν στον παραλήπτη να διαμορφώσει προσωπική αντίληψη για τη θεραπευτική αξία του φαρμάκου.

3. Οι αναφορές, οι πίνακες και οι άλλες εικονογραφήσεις οι οποίες προέρχονται από ιατρικά περιοδικά ή από επιστημονικά συγγράμματα και οι οποίες χρησιμοποιούνται στο ενημερωτικό έντυπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1, πρέπει να αναπαράγονται πιστά και η πηγή τους να διευκρινίζεται επακριβώς.

#### Άρθρο 93

1. Οι ιατρικοί επισκέπτες πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένοι από την εταιρεία που τους απασχολεί και να έχουν ικανοποιητικές επιστημονικές γνώσεις ώστε να παρέχουν ακριβείς και, κατά το δυνατόν, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που παρουσιάζουν.

2. Κατά τη διάρκεια κάθε επίσκεψης, οι ιατρικοί επισκέπτες οφείλουν να επιδίδουν στο επισκεπτόμενο πρόσωπο ή να έχουν στη διάθεσή του, για κάθε φάρμακο που παρουσιάζουν, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος συμπληρωμένη, αν η νομοθεσία του κράτους μέλους το επιτρέπει, από τις αναφερόμενες στο άρθρο 91 παράγραφος 1 πληροφορίες για την τιμή και τους όρους απόδοσης των εξόδων.

3. Οι ιατρικοί επισκέπτες οφείλουν να αναφέρουν στην επιστημονική υπηρεσία η οποία αναφέρεται στο άρθρο 98 παράγραφος 1 όλες τις πληροφορίες που αφορούν τη χρήση των φαρμάκων τα οποία διαφημίζουν, ιδιαίτερα όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που τους γνωστοποιούνται από τα πρόσωπα που έχουν επισκεφθεί.

#### Άρθρο 94

1. Στα πλαίσια της προώθησης των πωλήσεων φαρμάκων σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν τα φάρμακα, απαγορεύεται η παροχή, προσφορά ή υπόσχεση στα εν λόγω πρόσωπα δώρου, χρηματικού ωφελήματος ή ωφελήματος εις είδος εκτός από τα είδη αμελητέας αξίας που έχουν σχέση με το επάγγελμα του ιατρού ή φαρμακοποιού.

2. Η φιλοξενία, στα πλαίσια εκδηλώσεων για την προώθηση των πωλήσεων, πρέπει πάντα να είναι εύλογη και δευτερεύουσας σημασίας σε σχέση με τον κύριο στόχο της συνάντησης δεν πρέπει επίσης να παρέχεται και σε άλλους, εκτός από τους επαγγελματίες ασχολούμενους με την υγεία.

3. Τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να χορηγούν τις σχετικές συνταγές ή να προμηθεύουν τα φάρμακα δεν μπορούν να ζητούν ή να δέχονται οποιοδήποτε από τα οφέλη που απαγορεύονται δυνάμει της παραγράφου 1 ή είναι αντίθετα προς τις διατάξεις της παραγράφου 2.

4. Τα εμπορικά μέτρα ή πρακτικές των κρατών μελών σε θέματα τιμής, περιθωρίων κέρδους και εκπτώσεων δεν θίγονται από τις παραγράφους 1, 2 και 3.

#### Άρθρο 95

Οι διατάξεις του άρθρου 94 παράγραφος 1 δεν εμποδίζουν την άμεση ή έμμεση προσφορά φιλοξενίας κατά τη διάρκεια αποκλειστικά επαγγελματικών ή επιστημονικών εκδηλώσεων η φιλοξενία αυτή πρέπει πάντοτε να είναι εύλογη και δευτερεύουσας σημασίας σε σχέση με τον κύριο επιστημονικό στόχο της εκδήλωσης δεν πρέπει δε να επεκτείνεται σε άλλα πρόσωπα εκτός εκείνων που ασχολούνται επαγγελματικά με την υγεία.

#### Άρθρο 96

1. Κατ' εξαίρεση, είναι δυνατόν να χορηγούνται δωρεάν δείγματα μόνον στα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να προμηθεύουν φάρμακα ή να χορηγούν τις σχετικές συνταγές υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) ότι πρόκειται για μικρό αριθμό δειγμάτων ετησίως που πρέπει να περιορίζεται ανά φάρμακο και ανά άτομο εξουσιοδοτημένο να χορηγεί συνταγή·
- β) κάθε προσφορά δειγμάτων, πρέπει να ανταποκρίνεται σε γραπτή αίτηση του τη συνταγή, με ημερομηνία και υπογραφή·

γ) ο προμηθευτής δειγμάτων διαθέτει επαρκές σύστημα ελέγχου και ευθύνης·

δ) τα δείγματα πρέπει να είναι πανομοιότυπα προς τη μικρότερη εμπορική συσκευασία·

ε) τα δείγματα πρέπει να φέρουν την ένδειξη «δωρεάν ιατρικό δείγμα — απαγορεύεται η πώληση», ή άλλη ανάλογη ένδειξη·

στ) τα δείγματα πρέπει να συνοδεύονται από αντίγραφο της συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος·

ζ) δεν παρέχεται κανένα δείγμα φαρμάκων που περιέχουν ψυχοτρόπες ουσίες ή ναρκωτικά, κατά την έννοια των διεθνών συμβάσεων, όπως η σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών του 1961 και του 1971.

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να περιορίζουν περαιτέρω τη διανομή δειγμάτων ορισμένων φαρμάκων.

#### Άρθρο 97

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για την ύπαρξη κατάλληλων και αποτελεσματικών μέσων ελέγχου της διαφήμισης φαρμάκων. Τα μέσα αυτά, που μπορούν να βασίζονται σε ένα σύστημα προηγούμενου ελέγχου, πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνουν διατάξεις σύμφωνα με τις οποίες τα πρόσωπα ή οι οργανώσεις που έχουν σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία, έννομο συμφέρον για την απαγόρευση διαφήμισης ασυμβίβαστης με τον παρόντα τίτλο, να μπορούν να προσφύγουν στα δικαστήρια κατά της εν λόγω διαφήμισης ή να προσβάλουν τη διαφήμιση αυτή ενώπιον διοικητικού οργάνου αρμόδιου είτε να αποφανθεί για τις καταγγελίες αυτές είτε να κινησει τις κατάλληλες δικαστικές διαδικασίες.

2. Στα πλαίσια των νομικών διατάξεων που αναφέρονται στην παράγραφο 1, τα κράτη μέλη μεταβιβάζουν στα δικαστήρια ή στα διοικητικά όργανα αρμοδιότητες που τα καθιστούν αρμόδια, σε περίπτωση που θεωρούν ότι τα μέτρα αυτά είναι αναγκαία λόγω των διακυβευόμενων συμφερόντων, και ιδίως του γενικού συμφέροντος:

— να διατάσσουν την παύση μιας παραπλανητικής διαφήμισης ή να κινούν τις δέουσες διαδικασίες ώστε να διατάσσεται η παύση της διαφήμισης αυτής

ή

— να απαγορεύουν τη διαφήμιση αυτή ή να κινούν τις κατάλληλες διαδικασίες για να διαταχθεί η απαγόρευση της παραπλανητικής διαφήμισης, εάν επίκειται η δημοσίευσή της αλλά δεν έχει ακόμη περιέλθει εις γνώσιν του κοινού,

έστω και αν δεν αποδεικνύεται πραγματική απώλεια ή ζημία, ή πρόθεση ή αμέλεια εκ μέρους του διαφημιζόμενου.

3. Εξάλλου, τα κράτη μέλη ορίζουν ότι τα μέτρα που προβλέπονται στην παράγραφο 2 μπορούν να λαμβάνονται στο πλαίσιο μιας συνοπτικής διαδικασίας με προσωρινά αποτελέσματα ή με οριστικά αποτελέσματα.

Εναπόκειται σε κάθε κράτος μέλος να ορίζει ποια από τις δύο εναλλακτικές λύσεις που προβλέπονται στο πρώτο εδάφιο θα επιλεγεί.

4. Τα κράτη μέλη μπορούν να μεταβιβάζουν στα δικαστήρια ή τα διοικητικά όργανα αρμοδιότητες που τα καθιστούν αρμόδια, για να εξαλειφθούν τα μακροχρόνια αποτελέσματα μιας παραπλανητικής διαφήμισης της οποίας η παύση διατάχθηκε με οριστική απόφαση:

- να απαιτούν την πλήρη ή μερική δημοσίευση της απόφασης αυτής, με τη μορφή που κρίνουν κατάλληλη,
- να απαιτούν, επιπλέον, τη δημοσίευση μιας διορθωτικής ανακοίνωσης.

5. Οι παράγραφοι 1 έως 4 δεν αποκλείουν τον εκούσιο έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων από οργανισμούς αυτοελέγχου και την προσφυγή σε τέτοιους οργανισμούς, εφόσον υπάρχουν διαδικασίες ενώπιον των οργανισμών αυτών πέραν των δικαστικών ή διοικητικών διαδικασιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

#### Άρθρο 98

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου δημιουργεί στην επιχείρησή του επιστημονική υπηρεσία επιφορτισμένη με την ενημέρωση τη σχετική με τα φάρμακα που διαθέτει στην αγορά.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά:

- θέτει στη διάθεση ή κοινοποιεί στις αρχές ή τα όργανα τα επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων ένα αντίγραφο κάθε διαφήμισης που πραγματοποίησε η επιχείρησή του, συνοδευόμενο από δελτίο όπου αναγράφονται οι παραλήπτες, ο τρόπος μετάδοσης και η ημερομηνία της πρώτης μετάδοσης,
- εξασφαλίζει ότι η διαφήμιση φαρμάκων που πραγματοποιεί η επιχείρησή του είναι σύμφωνη με τα όσα ορίζει ο παρών τίτλος,
- εξασφαλίζει ότι οι ιατρικοί επισκέπτες που εργάζονται για την επιχείρησή του είναι καταρτισμένοι κατά τρόπο επαρκή και τηρούν τις υποχρεώσεις που έχουν δυνάμει του άρθρου 93 παράγραφοι 2 και 3,
- παρέχει στις αρχές ή τα όργανα που είναι επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων τις πληροφορίες και τη συνδρομή που αυτά απαιτούν για την εκτέλεση των καθηκόντων τους,
- μεριμνά για την άμεση και πλήρη τήρηση των αποφάσεων των αρχών ή των οργάνων που είναι επιφορτισμένα με τον έλεγχο της διαφήμισης φαρμάκων.

#### Άρθρο 99

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν την εφαρμογή των διατάξεων του παρόντος τίτλου, ιδίως δε

καθορίζουν τις κυρώσεις που επιβάλλονται σε περίπτωση παράβασης των διατάξεων που θεσπίζονται σε εκτέλεση του παρόντος τίτλου.

#### Άρθρο 100

Η διαφήμιση των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 13 παράγραφος 2 και στο άρθρο 14 παράγραφος 1, υπόκειται στις διατάξεις του παρόντος τίτλου, εκτός από το άρθρο 87 παράγραφος 1.

Ωστόσο, για τη διαφήμιση των φαρμάκων αυτών, μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνο τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 69 παράγραφος 1.

Εξάλλου, κάθε κράτος μέλος μπορεί να απαγορεύει, στο έδαφός του, οποιαδήποτε διαφήμιση των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 13 παράγραφος 2 και στο άρθρο 14 παράγραφος 1.

#### ΤΙΤΛΟΣ IX

#### ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

#### Άρθρο 101

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρυνθούν οι γιατροί και οι άλλοι επαγγελματίες του τομέα της υγείας να γνωστοποιούν τις πιθανολογούμενες παρενέργειες στις αρμόδιες αρχές.

Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλουν ειδικές υποχρεώσεις στους ιατρούς και άλλους απασχολούμενους στον τομέα της υγειονομικής περιθαλψής, όσον αφορά τη γνωστοποίηση ύποπτων σοβαρών ή απροσδόκητων παρενεργειών, ιδίως όταν η γνωστοποίηση αυτή αποτελεί όρο της άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 102

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η λήψη των κατάλληλων κανονιστικών αποφάσεων σχετικά με τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, έχοντας υπόψη τις πληροφορίες που λαμβάνονται για τις παρενέργειες των φαρμάκων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, τα κράτη μέλη καθιερώνουν σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης. Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η συλλογή πληροφοριών που είναι χρήσιμες για την εποπτεία των φαρμάκων, και ιδίως σχετικά με τις παρενέργειες των φαρμάκων στον άνθρωπο, και η επιστημονική αξιολόγηση των πληροφοριών αυτών.

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να αντιπαραβάλλονται με τα στοιχεία τα σχετικά με την κατανάλωση φαρμάκων.

Το εν λόγω σύστημα λαμβάνει επίσης υπόψη τυχόν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την εσφαλμένη χρήση και την κατάχρηση φαρμάκων, οι οποίες είναι δυνατόν να έχουν επίπτωση στην αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγονται.

#### Άρθρο 103

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου πρέπει να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.



Αυτό το ειδικευμένο άτομο είναι υπεύθυνο για:

- α) τη δημιουργία και διαχείριση συστήματος που διασφαλίζει ότι κάθε πληροφορία σχετική με τις ύποπτες παρενέργειες που γνωστοποιούνται στο προσωπικό της επιχείρησης και στους ιατρικούς αντιπροσώπους συλλέγεται και αντιπαραβάλλεται ούτως ώστε να είναι προσιτή σε ένα τουλάχιστον σημείο εντός της Κοινότητας·
- β) την προετοιμασία προς υποβολή στις αρμόδιες αρχές των εκθέσεων που αναφέρονται στο άρθρο 104, με τη μορφή που απαιτείται από τις αρχές αυτές, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 106 παράγραφος 1·
- γ) τη διασφάλιση ότι κάθε αίτηση προερχόμενη από τις αρμόδιες αρχές σχετικά με την παροχή πρόσθετων πληροφοριών αναγκαίων για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και κινδύνων ενός φαρμάκου λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πληροφοριών ως προς τον όγκο των πωλήσεων ή συνταγών του συγκεκριμένου φαρμάκου·
- δ) την παροχή στις αρμόδιες αρχές οιασδήποτε άλλης χρήσιμης πληροφορίας για την αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται ένα φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών για μελέτες της ασφάλειας που διεξήχθησαν μετά την έγκριση του φαρμάκου.

#### Άρθρο 104

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να τηρεί λεπτομερή αρχεία με όλες τις εικαζόμενες παρενέργειες που σημειώνονται είτε στην Κοινότητα είτε σε τρίτη χώρα.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να καταγράφει όλες τις εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες που φέρονται σε γνώση του από απασχολούμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και να τις γνωστοποιεί αμέσως στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην επικράτεια του οποίου σημειώθηκε το συμβάν, αμέσως, και οπωσδήποτε όχι αργότερα από 15 ημερολογιακές ημέρες αφότου έλαβε γνώση των πληροφοριών.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να καταγράφει κάθε άλλη εικαζόμενη παρενέργεια που πληροί τα κριτήρια γνωστοποίησης σύμφωνα με τις αναφερόμενες στο άρθρο 106 παράγραφος 1, οδηγίες, την οποία λογικά αναμένεται να γνωρίζει, και να την γνωστοποιεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους του οποίου την επικράτεια σημειώθηκε το συμβάν, αμέσως, και οπωσδήποτε όχι αργότερα από 15 ημερολογιακές ημέρες αφότου έλαβε γνώση των πληροφοριών.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές απροσδόκητες παρενέργειες που σημειώνονται στην επικράτεια τρίτης χώρας και φέρονται σε γνώση του από απασχολούμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, να γνωστοποιούνται αμέσως, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 106 παράγραφος 1, στον Οργανισμό και στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία επιτρέπεται η κυκλοφορία του φαρμάκου, και οπωσδήποτε όχι αργότερα από 15 ημερολογιακές ημέρες αφότου έλαβε γνώση των πληροφοριών.

5. Προκειμένου για φάρμακα που επιπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, ή για τα οποία εφαρμόστηκαν οι

διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης που προβλέπονται στα άρθρα 17 και 18 της παρούσας οδηγίας και στο άρθρο 28 παράγραφος 4 της παρούσας οδηγίας, και για τα φάρμακα για τα οποία έγινε προσφυγή στις διαδικασίες που προβλέπονται στα άρθρα 32, 33 και 34 της παρούσας οδηγίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά επιπλέον ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες που σημειώνονται στην Κοινότητα να γνωστοποιούνται με την μορφή και την περιοδικότητα που ορίζονται σε συνεννόηση με το κράτος μέλος αναφοράς ή με την αρμόδια αρχή που ενεργεί ως κράτος μέλος αναφοράς, ούτως ώστε το κράτος μέλος αναφοράς να έχει πρόσβαση σε αυτές.

6. Εκτός αν έχουν επιβληθεί άλλες απαιτήσεις ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας, ή σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στις λεπτομερείς οδηγίες του άρθρου 106 παράγραφος 1, όλα τα καταγραφέντα στα αρχεία στοιχεία για τις παρενέργειες υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές υπό μορφή περιοδικής ενημερωμένης έκθεσης για την ασφάλεια, είτε αμέσως μόλις ζητηθούν, είτε περιοδικώς ως εξής: ανά εξάμηνο κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών από την έγκριση, ετησίως κατά τα επόμενα δύο έτη και, κατόπιν, κατά την πρώτη ανανέωση της άδειας. Στη συνέχεια, οι περιοδικές ενημερωμένες εκθέσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται ανά πενταετία μαζί με την αίτηση ανανέωσης της άδειας. Οι εκθέσεις αυτές περιλαμβάνουν επιστημονική αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται το φάρμακο.

7. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της δύναται να ζητήσει μεταβολή των χρονικών διαστημάτων που προβλέπονται στο παρόν άρθρο σύμφωνα με τη διαδικασία που καθορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 541/95 της Επιτροπής <sup>(1)</sup>.

#### Άρθρο 105

1. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, συγκροτούν δίκτυο επεξεργασίας δεδομένων για την διευκόλυνση της ανταλλαγής σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών για τα φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας, ώστε όλες οι αρμόδιες αρχές να έχουν ταυτόχρονα πρόσβαση στις πληροφορίες αυτές.

2. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες, που έχουν σημειωθεί στην επικράτεια τους να διαβιβάζονται αμέσως στον Οργανισμό και στα άλλα κράτη μέλη αμέσως, και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από τη γνωστοποίησή τους, και προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιούν το δίκτυο που προβλέπεται στην παράγραφο 1.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες, που σημειώθηκαν στην επικράτεια τους να διαβιβάζονται αμέσως στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αμέσως, και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από τη γνωστοποίησή τους.

(1) ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 7· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1146/98 (ΕΕ L 159 της 3.6.1998, σ. 31).

## Άρθρο 106

1. Για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής πληροφοριών σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση εντός της Κοινότητας, η Επιτροπή συντάσσει, σε συνεννόηση με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τα ενδιαφερόμενα μέλη, λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την συγκέντρωση, τον έλεγχο και την παρουσίαση εκθέσεων για τις παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των τεχνικών απαιτήσεων για την ηλεκτρονική ανταλλαγή σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών σύμφωνα με διεθνώς αναγνωρισμένους μορφότυπους και δημοσιεύει έγγραφο με παραπομπή σε διεθνώς αναγνωρισμένη ιατρική ορολογία.

Οι εν λόγω λεπτομερείς οδηγίες δημοσιεύονται στον τόμο 9 των κανόνων που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης που διεξάγονται στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. Για την ερμηνεία των ορισμών που περιγράφονται στο άρθρο 1, σημεία 11 έως 16 και των αρχών που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και οι αρμόδιες αρχές ανατρέχουν στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

## Άρθρο 107

1. Εφόσον κράτος μέλος, μετά την αξιολόγηση των σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση δεδομένων, θεωρεί ότι η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου πρέπει να ανασταλεί, να αφαιρεθεί ή να τροποποιηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 106 παράγραφος 1, ενημερώνει αμέσως τον Οργανισμό, τα άλλα κράτη μέλη και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

2. Σε επείγουσες περιπτώσεις, το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου, με την υπόθεση ότι ο Οργανισμός, η Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη θα ενημερωθούν το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα.

## Άρθρο 108

Οποιαδήποτε τροποποίηση κρίνεται αναγκαία για την ενημέρωση των διατάξεων των άρθρων 101 έως 107 προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις, θεσπίζεται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 121 παράγραφος 2.

## ΤΙΤΛΟΣ X

**ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΑΙΜΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ**

## Άρθρο 109

1. Όσον αφορά τη χρησιμοποίηση του ανθρώπινου αίματος ή του πλάσματος ανθρώπινου αίματος ως πρώτης ύλης για την παρασκευή των φαρμάκων τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα απαραίτητα μέτρα για να προληφθεί η μετάδοση μολυσματικών ασθενειών. Εφόσον αυτό καλύπτεται από τις προβλεπόμενες στο άρθρο 121 παράγραφος 1, τροποποιήσεις, πέρα από την εφαρμογή μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας όσον αφορά το αίμα και το πλάσμα, τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν τα μέτρα που

συνιστώνται από το Συμβούλιο της Ευρώπης και την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, ιδίως όσον αφορά την επιλογή και τον έλεγχο των αιμοδοτών.

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε να μην υπάρχει καμία ασάφεια ως προς την ταυτότητα των αιμοδοτών και των κέντρων αιμοδοσίας.

3. Οι εισαγωγείς του ανθρώπινου αίματος και του πλάσματος ανθρώπινου αίματος που προέρχονται από τρίτες χώρες πρέπει εξάλλου να παρέχουν όλα τα εγγύηνα ασφαλείας που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 2.

## Άρθρο 110

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε να επιτευχθεί αυτάρκεια της Κοινότητας σε ανθρώπινο αίμα και σε πλάσμα ανθρώπινου αίματος. Προς το σκοπό αυτό, τα κράτη μέλη ενθαρρύνουν την εθελοντική και μη αμειβόμενη αιμοδοσία και λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για την ανάπτυξη της παραγωγής και χρησιμοποίησης των προϊόντων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που προέρχονται από εθελοντικές και μη αμειβόμενες αιμοδοσίες. Τα κράτη μέλη ανακοινώνουν στην Επιτροπή τα μέτρα που έλαβαν.

## ΤΙΤΛΟΣ XI

**ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΥΡΩΣΕΙΣ**

## Άρθρο 111

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους εξασφαλίζει, με επανειλημμένους ελέγχους, την τήρηση των επιταγών του νόμου σχετικά με τα φάρμακα.

Οι επιθεωρήσεις αυτές πραγματοποιούνται από υπαλλήλους της αρμοδίας αρχής που πρέπει να έχουν το δικαίωμα:

α) να επιθεωρούν τις επιχειρήσεις παρασκευής και τις εμπορικές επιχειρήσεις, καθώς και τα εργαστήρια που επιφορτίζονται από τον κάτοχο της άδειας παρασκευής να πραγματοποιούν ελέγχους δυνάμει του άρθρου 20·

β) να λαμβάνουν δείγματα·

γ) να λαμβάνουν γνώση όλων των εγγράφων που αναφέρονται στο αντικείμενο των επιθεωρήσεων, με την επιφύλαξη των ισχυουσών διατάξεων στα κράτη μέλη την 21η Μαΐου 1975, οι οποίες περιορίζουν το εν λόγω δικαίωμα όσον αφορά την περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

2. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι παραγωγικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ανοσολογικών προϊόντων έχουν κατάλληλα αξιολογηθεί και επιτυγχάνουν την ομοιομορφία των παρτίδων κατά τρόπο συνεχή.

3. Οι υπάλληλοι της αρμοδίας αρχής υποβάλλουν, μετά από κάθε επιθεώρηση σύμφωνα με την παράγραφο 1, έκθεση για την τήρηση, εκ μέρους του παραγωγού, των κανόνων και κατευ-

θυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων που προβλέπονται στο άρθρο 47. Το περιεχόμενο της έκθεσης αυτής ανακοινώνεται στον υφιστάμενο την επιθεώρηση παραγωγό.

#### Άρθρο 112

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και ενδεχομένως ο κάτοχος της άδειας παρασκευής να αποδεικνύουν ότι οι έλεγχοι στο φάρμακο ή και στα συστατικά και στα ενδιάμεσα προϊόντα της παρασκευής διεξήχθησαν σύμφωνα με τις μεθόδους που υιοθετήθηκαν για την άδεια κυκλοφορίας, κατ' εφαρμογή των διατάξεων του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο η).

#### Άρθρο 113

Για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 112, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτήσουν από τους παρασκευαστές ανοσολογικών φαρμάκων ή φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος να υποβάλλουν σε μια αρμόδια αρχή αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου, υπογεγραμμένων από το ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με το άρθρο 51.

#### Άρθρο 114

1. Όταν το κρίνει αναγκαίο προς το συμφέρον της δημόσιας υγείας, οποιοδήποτε κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας:

- ζώντων εμβολίων,
- ανοσολογικών φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε βασικές ανοσοποιητικές δράσεις προορισμένες για μικρά παιδιά ή για άλλες ομάδες που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο,
- ανοσολογικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ανοσοποιητικά προγράμματα που αφορούν τον τομέα της δημόσιας υγείας,
- νέων ανοσολογικών φαρμάκων ή φαρμάκων που έχουν παρασκευαστεί με νέες ή τροποποιημένες τεχνικές ή αποτελούν καινοτομία για ένα συγκεκριμένο παρασκευαστή, κι αυτό για μια μεταβατική περίοδο που κανονικά καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος,

να παρέχουν δείγματα από κάθε παρτίδα του χύδην προϊόντος ή/και του φαρμάκου προκειμένου να εξεταστούν από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που προορίζεται για το σκοπό αυτό, πριν το προϊόν τεθεί σε κυκλοφορία εκτός εάν, στην περίπτωση παρτίδας που έχει παρασκευαστεί σε άλλο κράτος μέλος, η αρμόδια αρχή αυτού του κράτους μέλους έχει ήδη εξετάσει την εν λόγω παρτίδα και έχει βεβαιώσει ότι είναι σύμφωνη προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Τα κράτη μέλη μεριμνούν η εξέταση αυτή να ολοκληρώνεται μέσα σε 60 ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων.

2. Όταν, για το συμφέρον της δημόσιας υγείας, το προβλέπει η νομοθεσία ενός κράτους μέλους, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος να υποβάλει στον έλεγχο κρατικού εργαστηρίου ή εργαστηρίου που έχει οριστεί για το σκοπό αυτό, δείγματα από κάθε παρτίδα του

χύδην προϊόντος ή/και του φαρμάκου πριν από τη διάθεσή του σε κυκλοφορία, εκτός εάν οι αρμόδιες αρχές ενός άλλου κράτους μέλους έχουν ήδη εξετάσει τη συγκεκριμένη παρτίδα και έχουν δηλώσει ότι η εξέταση αυτή θα έχει ολοκληρωθεί εντός εξήντα ημερών από την ημερομηνία παραλαβής των δειγμάτων.

#### Άρθρο 115

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε οι διαδικασίες παρασκευής και κάθαρσης οι χρησιμοποιούμενες για την παρασκευή φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος να είναι καταλλήλως εγκεκριμένες, εξασφαλίζουν δε κατά τρόπο συνεχή ότι οι παρτίδες είναι σύμφωνες με τις ισχύουσες διατάξεις και, στο μέτρο που αυτό είναι τεχνικά δυνατόν, την απουσία λοιμογόνων ιών. Προς τούτο ο παρασκευαστής οφείλει να γνωστοποιεί στις αρμόδιες αρχές τη μέθοδο που χρησιμοποιεί για τον περιορισμό ή την εξάλειψη των παθογόνων ιών που μπορούν να μεταδοθούν μέσω των φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος. Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να υποβάλλουν στον έλεγχο κρατικού εργαστηρίου ή εργαστηρίου που έχει οριστεί για το σκοπό αυτό, δείγματα του χύδην προϊόντος ή/και του φαρμάκου, κατά την εξέταση της αίτησης που προβλέπεται στο άρθρο 19 ή μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 116

Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αναστέλλουν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας, εφόσον διαπιστώνεται ότι το φάρμακο, χορηγούμενο κανονικά, είναι επιβλαβές ή ότι η θεραπευτική ενέργεια είναι ανύπαρκτη ή, τέλος, ότι το φάρμακο δεν έχει την δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση. Η θεραπευτική ενέργεια είναι ανύπαρκτη, εφόσον αποδειχθεί ότι το φάρμακο δεν επιτρέπει την επίτευξη θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

Ομοίως, η άδεια κυκλοφορίας αναστέλλεται ή ανακαλείται εφόσον διαπιστώνεται ότι τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελο δυνάμει των άρθρων 8, 10 παράγραφος 1 και 11 είναι λανθασμένα ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 23, ή όταν δεν πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 112.

#### Άρθρο 117

1. Με την επιφύλαξη των μέτρων που προβλέπονται στο άρθρο 116, τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε να απαγορεύεται η διάθεση του φαρμάκου και να αποσύρεται το εν λόγω φάρμακο από την κυκλοφορία όταν:

- α) προκύπτει, ότι το φάρμακο είναι επιβλαβές υπό κανονικές προϋποθέσεις χρήσεως·  
ή
- β) η θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου είναι ανύπαρκτη·  
ή
- γ) το φάρμακο δεν έχει την δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση·  
ή

δ) οι έλεγχοι στο φάρμακο ή/και στα συστατικά και στα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής δεν επραγματοποιήθηκαν ή όταν μία άλλη απαίτηση ή υποχρέωση, σχετική με την χορήγηση της άδειας παρασκευής, δεν τηρήθηκε.

2. Η αρμόδια αρχή δύναται να περιορίσει την απαγόρευση της διαθέσεως και την ανάκληση από την κυκλοφορία σε εκείνο μόνο το μέρος παραγωγής που αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησεως.

#### Άρθρο 118

1. Η αρμόδια αρχή αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια παρασκευής για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολο αυτών, όταν δεν τηρείται πλέον μία από τις προβλεπόμενες στο άρθρο 41 απαιτήσεις.

2. Η αρμόδια αρχή, εκτός των μέτρων που προβλέπονται στο άρθρο 117, δύναται είτε να αναστείλει την παραγωγή ή την εισαγωγή φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών είτε να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια παρασκευής για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολο αυτών, σε περίπτωση μη τηρήσεως των άρθρων 42, 46, 51 και 112.

#### Άρθρο 119

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά φάρμακα, με την επιφύλαξη των διατάξεων του άρθρου 14 παράγραφος 3.

### ΤΙΤΛΟΣ XII

#### ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

#### Άρθρο 120

Οι τροποποιήσεις οι οποίες είναι αναγκαίες για την προσαρμογή του παραρτήματος I στην τεχνική πρόοδο θεσπίζονται σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 121 παράγραφος 2.

#### Άρθρο 121

1. Η Επιτροπή επικουρείται από μόνιμη επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών που αποβλέπουν στην εξάλειψη των τεχνικών εμποδίων κατά τις συναλλαγές στον τομέα του φαρμάκου, καλούμενη στο εξής «μόνιμη επιτροπή».

2. Στις περιπτώσεις που γίνεται μνεία της παρούσας παραγράφου, εφαρμόζονται τα άρθρα 5 και 7 της απόφασης 1999/468/ΕΚ, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 της ίδιας απόφασης.

Η περίοδος που προβλέπεται στο άρθρο 5 παράγραφος 6 της απόφασης 1999/468/ΕΚ ορίζεται σε τρεις μήνες.

3. Η μόνιμη επιτροπή θεσπίζει τον εσωτερικό κανονισμό της.

### ΤΙΤΛΟΣ XIII

#### ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

#### Άρθρο 122

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε οι ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές να ανταλλάσσουν τις κατάλληλες πληροφορίες για την εξασφάλιση της τηρήσεως των υποχρεώσεων που λαμβάνονται υπόψη για την άδεια παρασκευής ή για την άδεια κυκλοφορίας.

Εφόσον ζητηθεί με αιτιολογημένη αίτηση, τα κράτη μέλη διαβιβάζουν αμέσως στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους τις εκθέσεις που αναφέρονται στο άρθρο 111 παράγραφος 3. Στην περίπτωση κατά την οποία, αφού μελετήσει τις εκθέσεις, το κράτος μέλος στο οποίο αποστέλλονται οι εκθέσεις θεωρεί ότι δεν μπορεί να αποδεχθεί τα συμπεράσματα στα οποία έχουν καταλήξει οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους στο οποίο έχει συνταχθεί η έκθεση, ενημερώνει τις ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές για τους λόγους που το οδηγούν στην υιοθέτηση της στάσης αυτής και μπορεί να ζητήσει συμπληρωματικές πληροφορίες. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη καταβάλλουν προσπάθεια για να καταλήξουν σε συμφωνία. Εάν είναι αναγκαίο, σε περίπτωση σοβαρής διαστάσεως απόψεων, η Επιτροπή ενημερώνεται από ένα από το ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

#### Άρθρο 123

1. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει όλα τα κατάλληλα μέτρα, ώστε οι αποφάσεις περί χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας, μη χορηγήσεως ή ανακλήσεως της άδειας κυκλοφορίας, ακυρώσεως αποφάσεως, μη χορηγήσεως ή ανακλήσεως της άδειας κυκλοφορίας, απαγορεύσεως της διαθέσεως, ανακλήσεως από την κυκλοφορία και οι λόγοι τους να γνωστοποιούνται αμέσως στον οργανισμό.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου είναι υποχρεωμένος να ενημερώνει αμέσως τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για οποιαδήποτε ενέργειά του, που αφορά την αναστολή της διάθεσης ενός φαρμάκου στην αγορά ή την απόσυρση ενός φαρμάκου από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, αν η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή την προστασία της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι πληροφορίες αυτές να γνωστοποιούνται στον οργανισμό.

3. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ενημερώνεται καταλλήλως και αμέσως για ενέργειες που εμπιπτουν στις παραγράφους 1 και 2 και οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την προστασία της δημόσιας υγείας σε τρίτες χώρες, ενώ αποστέλλεται αντίγραφο στον οργανισμό.

4. Η Επιτροπή δημοσιεύει κάθε χρόνο πίνακα των απαγορευμένων φαρμάκων στην Κοινότητα.

## Άρθρο 124

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμοιβαίως όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ποιότητας και του αβλαβούς των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην αγορά στην Κοινότητα, ιδίως δε εκείνες που αναφέρονται στα άρθρα 122 και 123.

## Άρθρο 125

Κάθε απόφαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών που αναφέρεται στην παρούσα οδηγία πρέπει να αιτιολογείται επακριβώς.

Κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο με την αναφορά των ενδίκων μέσων που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας εντός της οποίας μπορούν να ασκηθούν.

Κάθε κράτος μέλος δημοσιεύει στην επίσημη εφημερίδα του τις άδειες κυκλοφορίας καθώς και τις αποφάσεις ανάκλησής τους.

## Άρθρο 126

Η άδεια κυκλοφορίας δύναται να μην χορηγηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί μόνον για τους λόγους που απαριθμούνται στην παρούσα οδηγία.

Κάθε απόφαση αναστολής της παραγωγής ή της εισαγωγής φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, απαγορεύσεως της διαθέσεως και ανακλήσεως από την κυκλοφορία ενός φαρμάκου δύναται να ληφθεί μόνο για τους λόγους που απαριθμούνται στα άρθρα 117 και 118.

## Άρθρο 127

1. Μετά από αίτηση του παρασκευαστή, του εξαγωγέα ή των αρχών τρίτης χώρας εισαγωγής, τα κράτη μέλη πιστοποιούν ότι ο παρασκευαστής των φαρμάκων είναι κάτοχος της άδειας παρασκευής. Κατά την έκδοση των σχετικών πιστοποιητικών τα κράτη μέλη τηρούν τους ακόλουθους όρους:

α) λαμβάνουν υπόψη τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας:

β) παρέχουν στα φάρμακα που προορίζονται για εξαγωγή και έχουν ήδη λάβει άδεια στο έδαφός τους τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 21.

2. Όταν ο παρασκευαστής δεν είναι κάτοχος άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρχές που είναι αρμόδιες για την έκδοση του πιστοποιητικού που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δήλωση στην οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας.

## ΤΙΤΛΟΣ XIV

## ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

## Άρθρο 128

Οι οδηγίες 65/65/ΕΟΚ, 75/318/ΕΟΚ, 75/319/ΕΟΚ, 89/342/ΕΟΚ, 89/343/ΕΟΚ, 89/381/ΕΟΚ, 92/25/ΕΟΚ, 92/26/ΕΟΚ, 92/27/ΕΟΚ, 92/28/ΕΟΚ και 92/73/ΕΟΚ, όπως τροποποιήθηκαν από τις οδηγίες που παρατίθενται στο παράρτημα II, μέρος Α, καταργούνται, υπό την επιφύλαξη των υποχρεώσεων των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο που παρατίθενται στο παράρτημα II, μέρος Β.

Ο αναφορές στις καταργούμενες οδηγίες εννοούνται ως αναφορές στην παρούσα οδηγία και διαβάζονται σύμφωνα με τον πίνακα αντιστοιχίας που εμφανίζεται στο παράρτημα III.

## Άρθρο 129

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

## Άρθρο 130

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Έγινε στις Βρυξέλλες, 6 Νοεμβρίου 2001.

Για το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο

Η Πρόεδρος

N. FONTAINE

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

D. REYNDEERS

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΑ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 8 και το άρθρο 10 παράγραφος 1, παρουσιάζονται χωρισμένα σε τέσσερα μέρη, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και λαμβάνοντας υπόψη τις οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, τόμος 2: «Οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για φάρμακα για ανθρώπινη χρήση στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας».

Κατά τη σύνταξη του φακέλου που συνοδεύει την αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας οι αιτούντες λαμβάνουν υπόψη τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων οι οποίες δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στο έγγραφο: *Οι κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα τόμος 3 και στα συμπληρώματά του «Κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση».*

Στην αίτηση περιλαμβάνονται όλες οι πληροφορίες που αφορούν την αξιολόγηση του εξεταζόμενου φαρμάκου είτε είναι ευνοϊκές είτε είναι δυσμενείς για το προϊόν. Ιδιαίτερα παρέχονται όλες οι σχετικές λεπτομέρειες για τις φαρμακοτοξικολογικές ή κλινικές μελέτες ή δοκιμασίες του φαρμάκου οι οποίες δεν ολοκληρώθηκαν ή εγκαταλείφθηκαν. Πέραν τούτου, για να παρακολουθείται η εκτίμηση της σχέσης ωφέλειας προς κίνδυνο μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε μεταβολή δεδομένων του φακέλου, κάθε νέο στοιχείο που δεν περιείχετο στην αρχική αίτηση καθώς και όλες οι εκδόσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Το παρόν παράρτημα αποτελείται από τμήματα γενικού χαρακτήρα που περιλαμβάνουν διατάξεις που εφαρμόζονται σε όλες τις κατηγορίες φαρμάκων καθώς και τμήματα που ορίζουν πρόσθετες ειδικές διατάξεις για ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα και για βιολογικά φάρμακα όπως τα ανοσολογικά φάρμακα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος. Οι πρόσθετες ειδικές απαιτήσεις για τα βιολογικά φάρμακα εφαρμόζονται επίσης στα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται με διαδικασίες που αναφέρονται στο μέρος Α και στην πρώτη περίπτωση του μέρους Β του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε όλες οι δοκιμασίες στα ζώα να διεξάγονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 24ης Νοεμβρίου 1986 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς <sup>(1)</sup>.

## ΜΕΡΟΣ 1

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ****A. Διοικητικές πληροφορίες**

Για τον προσδιορισμό της ταυτότητας του φαρμάκου που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης παρέχονται η ονομασία του, η ονομασία του ή των δραστικών ουσιών, η φαρμακευτική μορφή, ο τρόπος χορήγησης, η περιεκτικότητα και η τελική παρουσίαση, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας.

Επίσης, παρέχονται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση του/των παραγωγών και των τόπων για τα διάφορα στάδια παραγωγής (συμπεριλαμβανομένου του παραγωγού του τελικού προϊόντος και του ή των παραγωγών του ή των δραστικών ουσιών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό των τόμων της τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και κατά περίπτωση, τα δείγματα που υποβάλλει.

Στα διοικητικά στοιχεία επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζονται στο άρθρο 40, κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας αντίγραφο όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 11 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση προς έγκριση.

**B. Περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Ο αιτών προτείνει μία περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 11.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 358 της 18.12.1986, σ. 1.

Πέραν τούτου, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσεως του φαρμάκου.

#### Γ. Εκθέσεις εμπειρογνομόνων

Σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 2 πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με τη χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, την τοξικοφαρμακολογική τεκμηρίωση και την κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως.

Η έκθεση του εμπειρογνώμονα περιλαμβάνει κριτική αξιολόγηση της ποιότητας του φαρμάκου και των δοκιμασιών, που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα και στον άνθρωπο και προβάλλει όλα τα σχετικά με την αξιολόγηση αυτή στοιχεία. Συντάσσεται με τρόπο ώστε ο αναγνώστης να κατανοεί σαφώς τις ιδιότητες, την ποιότητα, τις προτεινόμενες προδιαγραφές και μεθόδους ελέγχου, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του φαρμάκου.

Όλα τα σημαντικά δεδομένα παρατίθενται συνοπτικά σε παράρτημα της έκθεσης του εμπειρογνώμονα· εφόσον είναι δυνατόν, επισυνάπτονται πίνακες ή διαγράμματα. Οι εκθέσεις των εμπειρογνομόνων και οι περιλήψεις περιέχουν ακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην κυρίως τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση εμπειρογνώμονα συντάσσεται από εμπειρογνώμονα που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει την υπογραφή του εμπειρογνώμονα, την ημερομηνία και συνοδεύεται από σύντομη περίληψη των στοιχείων που αφορούν τα διπλώματα, την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική δραστηριότητα του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

### ΜΕΡΟΣ 2

#### ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Όλες οι διαδικασίες δοκιμών λαμβάνουν υπόψη την αντίστοιχη πρόοδο της επιστήμης και είναι διαδικασίες των οποίων η καταλληλότητα έχει αξιολογηθεί παρέχονται δε τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησής τους.

Οι διαδικασίες δοκιμών περιγράφονται λεπτομερώς ώστε να δύνανται να αναπαράγονται κατά τους ελέγχους που διενεργούνται κατόπιν αιτήσεως των αρμοδίων αρχών. Ο ειδικός εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιείται αποτελεί αντικείμενο επαρκούς περιγραφής συνοδευόμενης ενδεχομένως από διάγραμμα. Η ποιοτική σύνθεση των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συμπληρώνεται εφόσον είναι αναγκαίο, με τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμών περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία κράτους μέλους η ανωτέρω περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποία.

#### Α. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των συστατικών

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ) υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

##### 1. Ποιοτική σύνθεση

1.1. Ως «ποιοτική σύνθεση» όλων των συστατικών του φαρμάκου, πρέπει να νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:

- της ή των δραστικών ουσιών,
- του ή των συστατικών του εκδόχου, ανεξαρτήτως φύσεως και ποσότητας που έχει χρησιμοποιηθεί περιλαμβανομένων των χρωστικών υλών, των συντηρητικών, των βοηθητικών μέσων, των σταθεροποιητικών, των πυκνωτικών, των γαλακτοματοποιητών, των διορθωτικών της γεύσεως, των αρωματικών ουσιών κλπ, όπως κάψουλες ή κάψουλες από ζελατίνα, όστιες, περιβλήματα υποθέτων,
- των συστατικών του περιβλήματος της φαρμακευτικής μορφής που προορίζονται για κατάποση, ή γενικά, που χορηγούνται στον ασθενή, κ.λπ.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και ενδεχομένως τον τρόπο κλεισίματός του καθώς και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα που συνοδεύουν το προϊόν και με τη βοήθεια των οποίων θα χρησιμοποιηθεί το φάρμακο.

1.2. Όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά «ΚΙΤ» τα οποία υφίστανται ραδιενεργό σήμανση μετά την παράδοσή τους από τον παραγωγό, ως δραστική ουσία θεωρείται το τμήμα του σκεύασματος το οποίο προορίζεται για να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλείδιο. Παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή του ραδιονουκλείδιου. Επίσης αναφέρεται κάθε συστατικό που είναι σημαντικό για τη ραδιενεργό σήμανση.

Σε μια γεννήτρια (generator) θεωρούνται δραστικές ουσίες και το μητρικό και το θυγατρικό ραδιονουκλείδιο.

2. Ως «συνήθεις όροι» που προορίζονται για την περιγραφή των συστατικών του φαρμάκου πρέπει να νοούνται, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ):
- για τις ουσίες που παρατίθενται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποία ενός των κρατών μελών, υποχρεωτικά η κύρια ονομασία του τίτλου της σχετικής μονογραφίας, με αναφορά στην οικεία φαρμακοποία,
  - για τα λοιπά ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που έχει υποδειχθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, δυναμένη να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία, ή, ελλείψει αυτής, η ακριβής επιστημονική ονομασία. Οι ουσίες που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβούς επιστημονικής ονομασίας προσδιορίζονται με περιγραφή της προελεύσεως και του τρόπου παρασκευής τους, που συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια,
  - για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα «E», που τους παρέχεται με την οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 1977 περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για χρωματισμό <sup>(1)</sup>.

### 3. Ποσοτική σύνθεση

- 3.1. Για την παροχή ποσοτικών στοιχείων για όλες τις δραστικές ουσίες των φαρμάκων, πρέπει ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστική ουσία η μάζα ή οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας είτε ανά μονάδα λήψεως, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικά. Σε περίπτωση που η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορίσει μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή χρησιμοποιείται. Σε περίπτωση που δεν έχει καθοριστεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται κατά τρόπο ώστε να παρέχονται σαφείς πληροφορίες για τη δραστηριότητα των ουσιών.

Κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, αναφέρεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για ενέσιμα παρασκευάσματα, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας που περιέχεται στον περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του όγκου που δύναται να χρησιμοποιηθεί, κατά περίπτωση μετά την ανασύσταση,
  - για τα φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων ανά χιλιοστόλιτρο ή κατά γραμμάριο προϊόντος,
  - για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα παρασκευάσματα κοκκώδους μορφής και τις άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται με μετρητές δόσεως, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά μετρητή δόσεως.
- 3.2. Οι δραστικές ουσίες που ευρίσκονται υπό μορφή ενώσεων ή παραγωγών, προσδιορίζονται ποσοτικά με τη συνολική τους μάζα και, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.
- 3.3. Για τα φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία το οποίο αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση αδειας κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η ποσοτική σύνθεση μιας δραστικής ουσίας το οποίο είναι άλας ή υδροξείδιο εκφράζεται συστηματικά ως μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση όλων των φαρμάκων που λαμβάνουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη εκφράζεται κατά τον ίδιο τρόπο όσον αφορά την ανωτέρω δραστική ουσία.
- 3.4. Για τα αλλεργιογόνα, η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται σε μονάδες βιολογικής δραστηριότητας, εκτός από την περίπτωση των καλώς καθορισμένων αλλεργιογόνων των οποίων η συγκέντρωση μπορεί να εκφραστεί σε μάζα ανά μονάδα όγκου.
- 3.5. Η υποχρέωση εκφράσεως της περιεκτικότητας σε δραστικές ουσίες σε σχέση με τη μάζα δραστικών τμημάτων, σύμφωνα με το σημείο 3.3, μπορεί να μην εφαρμόζεται για τα ραδιοφάρμακα. Για τα ραδιονουκλεΐδια, η ραδιενέργεια εκφράζεται σε μπεκερέλ, σε δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι αναγκαίο, σε δεδομένη ώρα αναφέροντας την ωριαία άτρακτο. Αναφέρεται επίσης ο τύπος της ραδιενέργειας.

### 4. Ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών

- 4.1. Η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και του περιέκτη, καθώς και ο επιδιωκόμενος όλος των εκδοχών στο τελικό προϊόν πρέπει να αιτιολογούνται και να τεκμηριώνονται με επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη των φαρμακευτικών μορφών. Πρέπει να επισημαίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη περίσσειας δραστικής ουσίας κατά την παρασκευή.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την πράξη προσχώρησης του 1985.



- 4.2. Για τα ραδιοφάρμακα πρέπει να περιλαμβάνεται και εξέταση της χημικής/ραδιοχημικής καθαρότητας και της σχέσης της προς τη βιοκατανομή.

#### B. Περιγραφή του τρόπου παρασκευής

1. Η περιγραφή του τρόπου παρασκευής που συνάπτεται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 8 εδάφιο 3 στοιχείο δ) διατυπώνεται κατά τρόπο που δίνει μία ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί.

Για το σκοπό αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- αναφορά των διαφόρων σταδίων της παραγωγής που επιτρέπει να εκτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φαρμακευτική διαμόρφωση, είναι ενδεχόμενο να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών,
  - σε περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλα τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τα μέτρα που λαμβάνονται για την ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
  - την πραγματική σύνθεση παραγωγής με δήλωση της ποσότητας όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται· οι ποσότητες, εντούτοις, των εκδόχων είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που επιβάλλει φαρμακευτική μορφή. Γίνεται αναφορά των προϊόντων που εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής· οποιαδήποτε περίσσεια αναφέρεται και αιτιολογείται,
  - τον προσδιορισμό των σταδίων της παραγωγής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής, όσες φορές προκύπτει από τα λοιπά στοιχεία του φακέλου ότι αυτές είναι αναγκαίες για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος,
  - πειραματικές μελέτες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της διαδικασίας παραγωγής στις περιπτώσεις όπου δεν χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος βιομηχανικής παραγωγής ή στις περιπτώσεις όπου η μέθοδος παραγωγής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν,
  - για τα αποστειρωμένα φάρμακα, λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες αποστείρωσης ή/και τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν.
2. Για τα ραδιοφαρμακευτικά «ΚΙΤ» η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής περιλαμβάνει επίσης πλήρεις λεπτομέρειες σχετικά με τη παρασκευή του «ΚΙΤ» και ένδειξη των ενεργειών που πρέπει να γίνουν για να παρασκευαστεί το ραδιενεργό φάρμακο.

Για τα ραδιονουκλεΐδια παρατίθενται και οι πυρηνικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα.

#### Γ. Έλεγχος των πρώτων υλών

1. Για την εφαρμογή του παρόντος τμήματος, ως «πρώτες ύλες» πρέπει να νοούνται όλα τα συστατικά του φαρμάκου και, αν είναι ανάγκη, ο περιέκτης καθώς αυτά αναφέρονται ανωτέρω στο τμήμα Α σημείο 1.

Σε περίπτωση που:

- μια δραστική ουσία που δεν περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στην φαρμακοποία ενός κράτους μέλους ή
- μια δραστική ουσία που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στην φαρμακοποία ενός κράτους μέλους και παρασκευάζεται με μια μέθοδο η οποία ενδέχεται να καταλείπει προσμιέξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποίας χωρίς η μονογραφία να επιτρέπει τη διεξαγωγή ικανοποιητικού ποιοτικού ελέγχου γι' αυτό,

δεν παράγεται από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παραγωγής, τα στοιχεία ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και της διαδικασίας για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της μεθόδου να παρέχονται απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παραγωγό της δραστικής ουσίας. Στην περίπτωση αυτή όμως ο παραγωγός παρέχει στον αιτούντα όλα τα αναγκαία στοιχεία που θα του επιτρέψουν να αναλάβει τις ευθύνες του για το φάρμακο. Ο παραγωγός δεσμεύεται γραπτώς έναντι του αιτούντα να εξασφαλίσει ομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων παρτίδων και να μην τροποποιήσει τη διαδικασία παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει σχετικά τον αιτούντα. Τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση για την εν λόγω τροποποίηση υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που, δυνάμει του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχεία η) και θ) και του άρθρου 10 παράγραφος 1, πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τις δραστικές ουσίες, οι οποίες αφορούν τον έλεγχο της ποιότητας όλων των συστατικών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

##### 1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας επιβάλλονται για όλα τα παρατιθέμενα σ' αυτήν προϊόντα.

Για τα λοιπά προϊόντα, κάθε κράτος μέλος δύναται να επιβάλλει για τις παραγωγές που πραγματοποιούνται στην επικράτειά του, την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποίας.

Η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός από τα κράτη μέλη αρκεί για την εφαρμογή του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο η). Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων ανάλυσης δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιία.

Πάντως, όταν μια πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους έχει παρασκευασθεί σύμφωνα με τη μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις οι οποίες δεν ελέγχονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποιίας, οι προσμείξεις αυτές δηλώνονται μαζί με την ένδειξη του ανωτάτου επιτρεπτού ορίου και περιγράφεται κατάλληλη διαδικασία δοκιμών.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

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

Σε περίπτωση που μια προδιαγραφή μιας μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους δεν αρκεί για να εξασφαλίζει την ποιότητα της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές δύναται να απαιτήσουν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου καταλληλότερες προδιαγραφές.

Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνουν σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου παρέχει στις αρχές της φαρμακοποιίας αυτής λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις υποτιθέμενες ελλείψεις της μονογραφίας καθώς και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιγράφεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η εφαρμογή μιας μονογραφίας από φαρμακοποιία τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο εφόσον είναι αναγκαίο από την αξιολόγηση της καταλληλότητας των διαδικασιών ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, κατά περίπτωση.

## 1.2. Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποιία

Τα συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία αποτελούν αντικείμενο μονογραφίας που περιέχει κάθε ένα από τους ακόλουθους τίτλους:

- α) η ονομασία της ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του τμήματος Α σημείο 2, συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα·
- β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο εκείνου που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, συνοδεύεται από τις αναγκαίες διευκρινήσεις ιδίως εφόσον είναι αναγκαίο σε ό,τι αφορά τη μοριακή δομή· πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής. Προκειμένου περί ουσιών που δύναται να προσδιορισθούν μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζεται μια ουσία σταθερή τόσο ως προς τη σύνθεσή της όσο και ως προς τις επενέργειές της·
- γ) οι μέθοδοι προσδιορισμού της ταυτότητας δύναται να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών, όπως εκείνες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διεξάγονται συνήθως·
- δ) οι δοκιμασίες καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλέψιμων προσμείξεων, ιδίως εκείνων που δύναται να έχουν επιβλαβή ενέργεια και, αν είναι ανάγκη, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αιτήσεως, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του ιδιοσκευάσματος ή να διαταράξουν τα αναλυτικά αποτελέσματα·
- ε) ως προς τα σύνθετα προϊόντα φυτικής ή ζωικής ή ανθρώπινης προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών, και της περιπτώσεως προϊόντων που περιέχουν μία ή περισσότερες ομάδες ουσιών με ανάλογη δραστηριότητα, για τις οποίες δύναται να γίνει δεκτή μια συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού·
- στ) όταν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής ή ανθρώπινης προελεύσεως περιγράφονται τα μέτρα για να εξασφαλιστεί η απουσία δυνητικών παθογόνων παραγόντων·
- ζ) για τα ραδιονουκλεϊδια, αναφέρονται η φύση του ραδιονουκλεϊδίου, η ταυτότητα του ισοτόπου, οι πιθανές προσμείξεις, ο φορέας, η χρήση και η ειδική δραστηριότητα·
- η) παρέχονται οι τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την εναποθήκευση της πρώτης ύλης και, εφόσον είναι αναγκαίο, το μέγιστο χρονικό διάστημα εναποθήκευσης πριν από την επανάληψη των δοκιμών.

### 1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσιμότητα

Οι παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τις δραστικές ουσίες, είτε αυτές περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες είτε όχι, παρέχονται ως στοιχεία της γενικής περιγραφής των δραστικών ουσιών εφόσον η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξετάζεται από αυτά:

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κωνιοποίηση,
- κατάσταση ενυδάτωσης,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος <sup>(1)</sup>.

Τα τρία πρώτα στοιχεία δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

### 2. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως ανοσολογικά φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος εφαρμόζονται οι διατάξεις του παρόντος σημείου.

Για τους σκοπούς του σημείου αυτού, ως πρώτες ύλες νοούνται όλες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του φαρμάκου. Ο όρος περιλαμβάνει τα συστατικά του φαρμάκου, και, εφόσον είναι αναγκαίο, του περιέκτη του, όπως αναφέρεται στο τμήμα Α σημείο 1 ανωτέρω καθώς και τα υλικά εκκινήσεως όπως μικροοργανισμοί, ιστοί, φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, κύτταρα ή βιολογικά υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως και βιοτεχνολογικού κυτταρικού κατασκευάσματος. Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών περιγράφονται και τεκμηριώνονται.

Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τη στρατηγική της παραγωγής, τις διαδικασίες καθορισμού/αδρανολογίας με την αξιολόγηση της καταλληλότητάς τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

- 2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα κυτταρικά χαρακτηριστικά παραμένουν αμετάβλητα στο επίπεδο που είχαν κατά την παραγωγή και μετέπειτα.
- 2.2. Σπόροι, τράπεζες κυττάρων σύνολα ορού ή πλάσματος και άλλα υλικά βιολογικής προέλευσης και, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά εκκινήσεως από τα οποία παράγονται, ελέγχονται όσον αφορά τους τυχαίους παράγοντες.

Εάν η παρουσία τυχαίων δυνητικά παθογόνων παραγόντων είναι αναπόφευκτη το αντίστοιχο υλικό χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την απομάκρυνση ή/και αδρανολογία τους και αυτό πρέπει να αξιολογείται.

- 2.3. Όταν είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων βασίζεται σε σύστημα παρτίδων σπόρων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων· για τους ορούς, χρησιμοποιούνται καθορισμένα σύνολα πρώτων υλών.

Για τα εμβόλια που περιέχουν βακτήρια και ιούς τα χαρακτηριστικά του μολυσματικού παράγοντα αποδεικνύονται στο σπόρο. Πέραν τούτου, για τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένισης αποδεικνύεται και αυτή στο σπόρο. Αν η απόδειξη αυτή δεν επαρκεί, τα χαρακτηριστικά εξασθένισης αποδεικνύονται και στο στάδιο παραγωγής.

- 2.4. Για τα αλλεργιογόνα, περιγράφονται με όσο το δυνατό περισσότερες λεπτομέρειες οι προδιαγραφές και οι μέθοδοι ελέγχου για το υλικό εκκινήσεως. Η περιγραφή περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τη συλλογή, την προκατεργασία και την εναποθήκευση.
- 2.5. Για τα φάρμακα που παράγονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα ανθρώπινου αίματος περιγράφονται και τεκμηριώνονται η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και οι διαδικασίες συλλογής, μεταφοράς και εναποθήκευσης του υλικού εκκινήσεως.

Χρησιμοποιούνται καθορισμένα μείγματα υλικού εκκινήσεως.

3. Για τα ραδιοφάρμακα, οι πρώτες ύλες περιλαμβάνουν τα υλικά στόχου της ακτινοβολίας.

### Δ. Ειδικά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών

Ο αιτών οφείλει να αποδεικνύει ότι το φάρμακο παρασκευάζεται σύμφωνα με τις δημοσιευμένες από την Επιτροπή στον τόμο 3 της έκδοσης της *Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα*, κατευθύνσεις για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης μέσω των φαρμάκων, των παραγόντων που προκαλούν τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των ζώων και ενημερωμένες μορφές τους.

<sup>(1)</sup> Οι αρμόδιες αρχές δύνανται να ζητήσουν επίσης τις αξίες pK/pH αν εκτιμούν απαραίτητες αυτές τις πληροφορίες.

**E. Έλεγχος στα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής**

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 8 εδάφιο 3 στοιχεία η) και θ) και του άρθρου 10 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν ιδίως τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους στο προϊόν οι οποίοι δύνανται να διεξάγονται στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής, με σκοπό την πιστοποίηση της σταθερότητας των τεχνολογικών χαρακτηριστικών και της ομαλότητας της παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμφωνίας του φαρμάκου με τη σύνθεση, όταν κατ' εξαίρεση ο αιτών υποβάλλει μία μέθοδο ανάλυσης για το τελικό προϊόν η οποία δεν περιλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνόλου των δραστικών ουσιών (ή των συστατικών του εκδόχου που υπόκειται στις ίδιες με τις δραστικές ουσίες απαιτήσεις).

Το ίδιο εφαρμόζεται όταν ο έλεγχος της ποιότητας του τελικού προϊόντος εξαρτάται από τα αποτελέσματα ελέγχων που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής, ιδίως στην περίπτωση που το φάρμακο καθορίζεται βασικά από τη μέθοδο παρασκευής του.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα, τα ανοσολογικά φάρμακα και τα φάρμακα που έχουν παραχθεί από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες) χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές για όλους τους ελέγχους των σταδίων παραγωγής οι οποίοι δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους.

Για τα αδρανοποιημένα ή απηλλαγμένα τοξινών εμβόλια, η ουσιαστική αδρανοποίηση ή απομάκρυνση των τοξινών επαληθεύεται σε κάθε κύκλο παραγωγής εκτός εάν ο έλεγχος αυτός εξαρτάται από δοκιμασία με ευαίσθητα πειραματόζωα που διατίθενται σε περιορισμένο αριθμό. Στην περίπτωση αυτή, οι δοκιμασίες διεξάγονται έως ότου η σταθερότητα παραγωγής και η συσχέτιση με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής επιτευχθούν και στη συνέχεια αντισταθμιστούν με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

3. Τα τροποποιημένα ή προσροφημένα αλλεργιογόνα προσδιορίζονται ποιοτικά και ποσοτικά σ' ένα ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

**ΣΤ. Έλεγχος του τελικού προϊόντος**

1. Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα ενός φαρμάκου νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν παρασκευασθεί ή/και αποστειρωθεί μαζί ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγικής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Η αίτηση για τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας παραθέτει τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τις δοκιμασίες που δεν διεξάγονται πάντοτε αναφέρεται η συχνότητά τους. Παρέχονται τα όρια για την απελευθέρωση του προϊόντος.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα, που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 8 εδάφιο 3 στοιχεία η) και θ) και του άρθρου 10 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν ιδίως τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους που διεξάγονται στο τελικό προϊόν κατά την απελευθέρωσή του. Υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Οι διατάξεις των μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή αν όχι αυτής, της φαρμακοποίας κράτους μέλους για της φαρμακευτικές μορφές, τους ανοσοορούς, τα εμβόλια και τα ραδιοφαρμακευτικά παρασκευάσματα εφαρμόζονται σε όλα τα προϊόντα που καθορίζονται σ' αυτές. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμάκων όπως τα ανοσολογικά φάρμακα και τα φάρμακα που παράγονται από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, αν όχι σ' αυτή, στην φαρμακοποία κράτους μέλους, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες), χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές.

Εάν χρησιμοποιούνται διαδικασίες δοκιμασιών ή όρια εκτός εκείνων που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους, πρέπει να αποδεικνύεται ότι το τελικό προϊόν, αν υποβληθεί σε δοκιμασίες σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές θα ανταποκρίνεται στις ποιοτικές απαιτήσεις που προβλέπονται από τη φαρμακοποία για την εξεταζόμενη φαρμακευτική μορφή.

**1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος**

Ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν, κάθε φορά που συντρέχει λόγος, τον καθορισμό των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές ή μικροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διαθλάσεως κ.λπ. Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, οι προδιαγραφές και τα όρια ανοχής πρέπει να καθορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, από τον αιτούντα.

Οι συνθήκες των πειραμάτων, κατά περίπτωση ο εξοπλισμός και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές περιγράφονται λεπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ούτε στην εθνική φαρμακοποία των κρατών μελών· το ίδιο γίνεται και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.

Εξάλλου, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες IN VITRO της ελευθέρωσης και της ταχύτητας διάλυσής του ή των δραστικών ουσιών· αυτές οι μελέτες διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, εάν οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους το κρίνουν αναγκαίο.

#### 1.2. Προσδιορισμός της ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών

Ο προσδιορισμός της ταυτότητας και ο ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών πραγματοποιούνται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής είτε σε ορισμένο αριθμό μονάδων δόσεως που εξετάζονται μεμονωμένα.

Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικές ουσίες στο τελικό προϊόν δεν μπορούν να υπερβαίνουν το  $\pm 5\%$  κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Με βάση τις δοκιμές σταθερότητας, ο παρασκευαστής πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ανοχής για την περιεκτικότητα σε δραστικές ουσίες στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος του προϊόντος.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών ουσιών, πολυαριθμών ή περιεχομένων σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε ευαίσθητες έρευνες δυσχερώς εφαρμόσιμες σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό προϊόν δύναται να παραλείπεται, υπό το ρητό όρο ότι αυτοί οι ποσοτικοί προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής. Η εξαίρεση αυτή δεν δύναται να εκτείνεται στο χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται τότε με μέθοδο ποσοτικού υπολογισμού, που επιτρέπει στις αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν αν το φαρμακευτικό προϊόν που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμφωνεί με τη σύνθεση.

Ένας in vivo ή in vitro προσδιορισμός της βιολογικής δραστικότητας είναι υποχρεωτικός εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριακών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, μπορούν να πραγματοποιηθούν σε ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

Όταν από τις παρεχόμενες στο τμήμα Β ενδείξεις προκύπτει ότι χρησιμοποιήθηκε σημαντική περίσσεια δραστικής ουσίας για την παραγωγή του φαρμάκου, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και, εφόσον χρειάζεται την τοξικοφαρμακολογική μελέτη της αλλοιώσεως που έχει υποστεί η ουσία αυτή, και ενδεχομένως το χαρακτηρισμό ή/και τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδομήσεως.

#### 1.3. Προσδιορισμός της ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

Εφόσον είναι αναγκαίο, τα συστατικά του ή των εκδόχων αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους.

Η προτεινόμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ταυτότητας των χρωστικών υλών πρέπει να καθιστά δυνατή την επαλήθευση ότι αυτές παρατίθενται στον κατάλογο, που συναρτάται στην οδηγία 78/25/ΕΟΚ.

Υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο τα συντηρητικά και σε δοκιμασία για το ανώτατο όριο όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στις οργανικές λειτουργίες· το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και κατώτατο όριο, εάν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα κάποιων δραστικών ουσιών εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα έχει εξασφαλιστεί από άλλες κατάλληλες δοκιμασίες.

#### 1.4. Δοκιμασίες ασφαλείας

1. Ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση αδείας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάκελο, περιλαμβάνονται δοκιμασίες ασφαλείας όπως στεριότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, κάθε φορά που τέτοιες δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται ως συνήθης διαδικασία για να εξακριβώνεται η ποιότητα του προϊόντος.
2. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμάκων όπως τα ανοσολογικά φάρμακα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία, ή αν όχι σ' αυτή, την εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, για τις βιολογικές ουσίες.

3. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα περιγράφονται η ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η ειδική δραστηριότητα. Όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ραδιενέργεια, αυτή πρέπει να μην αποκλίνει από την αναφερόμενη στην ετικέτα περισσότερο  $\pm 10\%$ .

Για τις γεννήτριες (generators) απαιτούνται λεπτομέρειες σχετικά με τις δοκιμασίες στα μητρικά και θυγατρικά ραδιονουκλεϊδία. Όσον αφορά τα εκλούσματα των γεννητριών παρέχονται τα αποτελέσματα των δοκιμών για τα μητρικά ραδιονουκλεϊδία και για τα άλλα στοιχεία του συστήματος γεννητριών.

Για τα «ΚΙΤ» οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος περιλαμβάνουν δοκιμασίες για την απόδοση των προϊόντων μετά τη ραδιενεργό σήμανση. Περιλαμβάνονται επίσης κατάλληλοι έλεγχοι της ραδιοχημικής και ραδιονουκλεϊδικής καθαρότητας της ραδιοσημασμένης ένωσης. Προσδιορίζεται η ταυτότητα και πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός όλων των σημαντικών για τη ραδιενεργό σήμανση υλικών.

#### Z. Δοκιμασίες σταθερότητας

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 8 εδάφιο 3 στοιχεία ζ) και η), υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθους κανόνες:

Ο αιτών υποχρεούται να περιγράψει τις έρευνες οι οποίες επέτρεψαν τον προσδιορισμό της προτεινόμενης διάρκειας, των υποδεικνυόμενων συνθηκών διατήρησης και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδομήσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και διαδικασίες ελέγχου.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιέχουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ισχύος υπό τις υποδεικνυόμενες συνθήκες διατήρησης και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος της διάρκειας ισχύος υπό τις ίδιες συνθήκες διατήρησης.

Αναφέρεται το μέγιστο ποσοστό προϊόντων αποικοδομήσεως στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

Υποβάλλεται μελέτη της αλληλοεπιδράσεως μεταξύ του προϊόντος και του περιέκτη σε κάθε περίπτωση που τέτοιος κίνδυνος αλληλεπιδράσεως θεωρείται πιθανός, ιδίως όταν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα όπως τα ανοσολογικά φάρμακα και τα φάρμακα που παράγονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, όταν οι δοκιμασίες σταθερότητας δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, δοκιμασίες ενδεικτικές της σταθερότητας μπορούν να διεξάγονται σε ενδιάμεσο στάδιο όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Πέραν τούτου, η σταθερότητα του τελικού προϊόντος πρέπει να αξιολογείται με άλλες δευτερεύουσες δοκιμασίες.
3. Όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά φάρμακα, παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα των γεννητριών ραδιονουκλεϊδίων, των «ΚΙΤ» ραδιονουκλεϊδίων και των ραδιοσημασμένων προϊόντων. Επίσης, τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη χρήση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων στις φύσιγγες πολλαπλής χρήσεως.

### ΜΕΡΟΣ 3

#### ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

##### I. Εισαγωγή

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 8 εδάφιο 3 στοιχείο θ) και του άρθρου 10 παράγραφος 1, υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι δοκιμασίες ασφαλείας να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής τακτικής που καθορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ <sup>(1)</sup> και 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου <sup>(2)</sup>.

Οι τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες πρέπει να εμφανίζουν:

- α) τα όρια τοξικότητας του προϊόντος και τις τυχόν επικίνδυνες ή ανεπιθύμητες ενέργειες, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσεως για τον άνθρωπο. Αυτές, πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την παθολογική κατάσταση.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 29.

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 145 της 11.6.1988, σ. 35· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 90/18/ΕΟΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 11 της 13.1.1990, σ. 37).

β) τις φαρμακολογικές του ιδιότητες, σε σχέση με την προτεινόμενη χρήση στον άνθρωπο από άποψη δοσολογίας και φαρμακολογικής δραστηριότητας. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και γενικεύσιμα. Εφόσον ενδείκνυται, χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές δοκιμασίες κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, είναι αναγκαίο να γίνεται ενημέρωση των κλινικών ιατρών όσον αφορά τη δυνατότητα της χρησιμοποίησής του προϊόντος στη θεραπευτική.

2. Στην περίπτωση που φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, πρέπει να ερευνάνται η απορρόφηση, λαμβάνοντας επίσης υπόψη την ενδεχόμενη χρήση του προϊόντος ως επίθεμα σε δέρμα που παρουσιάζει τραύματα και την πιθανή απορρόφηση μέσω άλλων επιφανειών. Μόνον αν έχει αποδειχθεί ότι η απορρόφηση υπ' αυτές τις συνθήκες είναι αμελητέα, δύναται να παραλειφθούν οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως κατά γενικό τρόπο, οι δοκιμασίες εμβρυακής τοξικότητας και ο έλεγχος της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Αν, πάντως, κατά τη διάρκεια του κλινικού πειραματισμού αποδεικνύεται απορρόφηση, πρέπει να διεξάγονται οι δοκιμασίες τοξικότητας σε ζώα, περιλαμβανομένων, κατά περίπτωση των δοκιμασιών εμβρυακής τοξικότητας.

Σε όλες τις περιπτώσεις οι δοκιμασίες τοπικής ανοχής μετά από επανειλημμένη χρήση, πρέπει να διεξάγονται με ιδιαίτερη φροντίδα και να περιλαμβάνουν ιστολογικούς ελέγχους. Πρέπει να αντιμετωπίζεται η έρευνα για τη δυνατότητα ευαισθητοποίησης και ερευνάνται η καρκινογενετική ενέργεια στις περιπτώσεις που προβλέπονται στο κεφάλαιο II τμήμα Ε του παρόντος μέρους.

3. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως τα ανοσολογικά φάρμακα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος είναι δυνατόν να απαιτηθεί η προσαρμογή των απαιτήσεων του παρόντος μέρους για κάθε μεμονωμένο προϊόν· για το λόγο αυτό, ο αιτών αιτιολογεί το πρόγραμμα δοκιμασιών που ακολούθησε.

Κατά την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμασιών λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

- οι δοκιμασίες που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή πρόκληση αντισωμάτων και η παρεμβολή τους,
- εξετάζεται το ενδεχόμενο μελέτης της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας των μεταλλαξιόνων και καρκινογόνων ιδιοτήτων. Όταν ενέχονται συστατικά εκτός της ή των δραστικών ουσιών οι μελέτες αυτές μπορούν να παραλειφθούν εφόσον επιβεβαιωθεί η απομάκρυνσή τους.

4. Για τα ραδιοφάρμακα αναγνωρίζεται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με τη δόση της ακτινοβολίας. Στη διαγνωστική, αυτό αποτελεί συνέπεια της χρήσης ραδιοφαρμάκων ενώ στη θεραπευτική αποτελεί την επιθυμητή ιδιότητα. Συνεπώς, η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνει υπόψη απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσιμετρικές πτυχές της ακτινοβολήσεως. Η έκθεση οργάνων και ιστών στις ακτινοβολίες τεκμηριώνεται. Οι εκτιμήσεις για την απορροφούμενη δόση της ακτινοβολίας υπολογίζονται βάσει καθορισμένου και διεθνώς αναγνωρισμένου συστήματος για μια δεδομένη οδό χορηγήσεως.
5. Ερευνάνται η τοξικότητα και η φαρμακοκινητική των εκδόχων που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.
6. Σε περίπτωση ενδεχόμενης σημαντικής αποικοδόμησης του φαρμάκου κατά την αποθήκευσή του πρέπει να προβλέπεται μελέτη των τοξικολογικών ιδιοτήτων των προϊόντων αποικοδόμησης.

## II. ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

### A. Τοξικότητα

1. Τοξικότητα δι' εφάπαξ χορηγήσεως

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας είναι η ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών φαινομένων που μπορούν να προκληθούν από μια εφάπαξ χορήγησή της ή των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, στις αναλογίες και στη φυσικοχημική κατάσταση υπό τις οποίες περιέχονται στο προϊόν υπό την οριστική του μορφή.

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να διεξάγεται σε δύο ή περισσότερα είδη θηλαστικών καθορισμένης καταγωγής, εκτός των περιπτώσεων όπου δικαιολογείται η χρησιμοποίηση ενός είδους. Κανονικά χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο διαφορετικοί οδοί χορηγήσεως: μία είναι ίδια ή όμοια με εκείνη που προτείνεται για χρήση στον άνθρωπο και μία άλλη που εξασφαλίζει τη συστηματική έκθεση στην ουσία.

Η μελέτη αυτή περιγράφει τα παρατηρηθέντα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών αντιδράσεων. Η περίοδος παρατηρήσεως των πειραματόζων καθορίζεται από τον ερευνητή και επαρκεί για να καταδειχθεί η βλάβη ή η αποκατάσταση ιστών ή οργάνων. Θα διαρκεί συνήθως δεκατέσσερις ημέρες, και πάντως δεν θα είναι μικρότερη των επτά ημερών, χωρίς όμως να υποβάλλονται τα ζώα σε μακρά δοκιμασία. Τα ζώα που πεθαίνουν κατά την περίοδο παρα-

τηρήσεως μπορούν να υποβληθούν σε νεκροψία όπως επίσης και όλα τα ζώα που επιβιώνουν καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης. Πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ιστοπαθολογικών εξετάσεων σε κάθε όργανο το οποίο κατά τη νεκροψία παρουσιάζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Από τα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες.

Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο ώστε να αποκαλύπτονται τα σημεία οξείας τοξικότητας και αξιολογείται κατά το δυνατόν ο τρόπος επελεύσεως του θανάτου. Πρέπει να διενεργείται σε κατάλληλα είδη ποσοτική εκτίμηση της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως και να συλλέγονται στοιχεία για τη σχέση δόσεως-αποτελέσματος χωρίς εντούτοις να απαιτείται υψηλό επίπεδο ακριβείας.

Οι μελέτες αυτές μπορούν να παράσχουν ένδειξη για τις πιθανές επιπτώσεις της οξείας υπερδοσολογίας στον άνθρωπο και να χρησιμεύσουν στη διαμόρφωση μελετών τοξικότητας στις οποίες απαιτείται επανειλημμένη χορήγηση δόσεως στα κατάλληλα είδη ζώων.

Σε περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών, η μελέτη διεξάγεται κατά τρόπο ώστε να ελέγχεται η ύπαρξη ή μη φαινομένων επαυξήσεως της τοξικότητας ή η εμφάνιση καινοφανών τοξικών ενεργειών.

## 2. Τοξικότητα δι' επανειλημμένης χορηγήσεως («υποξεία» και «χρόνια» τοξικότητα)

Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή/και ανατομοπαθολογικές αλλοιώσεις, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών, και στο να καθορίσουν τις συνήθεις εμφανίσεως αυτών των αλλοιώσεων σε συνάρτηση με τη δόσολογία.

Γενικά, είναι ευκαίω να γίνονται δύο δοκιμασίες: μία βραχυχρόνια, διάρκειας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, και μία άλλη μακροχρόνια, της οποίας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής εφαρμογής. Σκοπός αυτής της τελευταίας δοκιμασίας είναι να προσδιοριστούν πειραματικά τα όρια της μη τοξικής δόσης του εξεταζόμενου προϊόντος και η συνήθης διάρκεια αυτής είναι τρεις έως έξι μήνες.

Για τα φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται εφάπαξ στον άνθρωπο, εκτελείται μία μοναδική δοκιμασία διάρκειας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων.

Αν, πάντως, λαμβανομένης υπόψη της προβλεπόμενης διάρκειας χρήσεως στον άνθρωπο, ο υπεύθυνος ερευνητής κρίνει πρόσφορο να υιοθετηθεί διαφορετικές διάρκειες πειραματισμού — μεγαλύτερες ή μικρότερες — από τις αναφερόμενες ανωτέρω, υποχρεούται να δικαιολογήσει αυτό καταλλήλως.

Επιπλέον ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογήσει τις επιλεγείσες δόσεις.

Οι δοκιμασίες δι' επανειλημμένων δόσεων πρέπει να διεξάγονται σε δύο είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα πρέπει να μην ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Η εκλογή της ή των οδών χορηγήσεως πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτές που προβλέπονται για τη θεραπευτική χρήση και της δυνατότητας απορροφήσεως. Ο τρόπος και η συχνότητα των χορηγήσεως πρέπει να αναφέρονται σαφώς.

Πρέπει να επιλέγεται η μέγιστη δόση, ώστε να εμφανίζονται οι επιβλαβείς ενέργειες· οι μικρότερες δόσεις επιτρέπουν, τότε, τον καθορισμό των ορίων ανοχής του προϊόντος στο ζώο.

Οι πειραματικές συνθήκες και οι πραγματοποιούμενοι έλεγχοι πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σπουδαιότητα του αντιμετωπιζόμενου προβλήματος και να καθιστούν δυνατή την εκτίμηση των ορίων εμπιστοσύνης κάθε φορά που αυτό είναι δυνατόν και τουλάχιστον σε ό, τι αφορά τα μικρά τρωκτικά.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην εξέταση της συμπεριφοράς, της αναπτύξεως, του τύπου αίματος και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα όργανα απεκκρίσεως καθώς και σε εκθέσεις νεκροψίας συνοδευόμενες από ιστολογικές εξετάσεις. Ο τύπος και η έκταση κάθε κατηγορίας εξετάσεων επιλέγονται λαμβάνοντας υπόψη το είδος του ζώου που χρησιμοποιείται και την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ήδη ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, οι μακροχρόνιες δοκιμές δύνανται, με αιτιολόγηση από τον πειραματιστή, να απλοποιούνται καταλλήλως, πλην των περιπτώσεων όπου οι εξετάσεις οξείας και υποξείας τοξικότητας καταδεικνύουν αύξηση της τοξικότητας ή νέες τοξικές ενέργειες.

## B. Εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας

Αν τα αποτελέσματα των άλλων διεξαχθέντων πειραμάτων εμφανίζουν στοιχεία που δύνανται να δημιουργούν υπόνοια επιβλαβών ενεργειών στους γόνους ή αλλοιώσεις της ανδρικής ή γυναικείας αναπαραγωγικής ικανότητας, η αναπαραγωγική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται καταλλήλως.



**Γ. Εμβρυακή και περιγεννητική τοξικότητα**

Η έρευνα αυτή συνίσταται στην εξέταση των τοξικών ενεργειών, ιδίως των τερατογενετικών, που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο προϊόν της συλλήψεως, όταν το εξεταζόμενο φάρμακο χορηγείται στο θήλυ κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αν και μέχρι του παρόντος οι δοκιμασίες αυτές έχουν περιορισμένη μόνο προγνωστική αξία όσον αφορά την εφαρμογή των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο, εντούτοις θεωρείται ότι επιτρέπουν τη συλλογή σημαντικών πληροφοριών όταν τα αποτελέσματα εμφανίζουν επιπτώσεις όπως απορρόφηση και άλλες ανωμαλίες.

Η μη πραγματοποίηση των δοκιμασιών αυτών, είτε διότι τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν χρησιμοποιούνται συνήθως από γυναίκες που ενδέχεται να τεκνοποιήσουν, είτε για άλλους λόγους, πρέπει να δικαιολογείται επαρκώς.

Οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας διεξάγονται κατά κανόνα σε δύο είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι περί και μεταγεννητικές μεταβολές διεξάγονται σ' ένα είδος. Όταν είναι γνωστό ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σ' ένα δεδομένο είδος είναι ανάλογος του μεταβολισμού του στον άνθρωπο, το είδος αυτό είναι ευκαταίο να περιληφθεί στη μελέτη. Επίσης είναι επιθυμητό το ένα από τα χρησιμοποιούμενα είδη να ταυτίζεται μ' ένα από τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη της τοξικότητας δι' επανειλημμένες χορηγήσεις.

Οι λεπτομέρειες του πειράματος (αριθμός ζώων, δόσεις, χρονική στιγμή χορηγήσεως και κριτήρια υπολογισμού των αποτελεσμάτων) καθορίζονται, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων, κατά τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου, και τη στατιστική σημασία που πρέπει να έχουν τα αποτελέσματα.

**Δ. Μεταλλαξιόνες ιδιότητες**

Η μελέτη των μεταλλαξιόνων 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.

**Ε. Καρκινογόνες ιδιότητες**

Πειραματισμοί για την αποκάλυψη καρκινογόνων ιδιοτήτων απαιτούνται συνήθως:

- α) για τα προϊόντα που παρουσιάζουν στενή χημική αναλογία με αναγνωρισμένες καρκινογόνες ή συγκαρκινογόνες ενώσεις·
- β) για τα προϊόντα που έχουν προκαλέσει ύποπτες εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια των μακροχρονίων τοξικολογικών δοκιμασιών·
- γ) για τα προϊόντα που έχουν δώσει ύποπτα αποτελέσματα στις δοκιμασίες των μεταλλαξιόνων ιδιοτήτων ή σε άλλες βραχυχρόνιες δοκιμασίες καρκινογόνων ιδιοτήτων.

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

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

**ΣΤ. Φαρμακοδυναμική**

Με τον όρο φαρμακοδυναμική νοείται η μελέτη των μεταβολών που προκαλούνται από το φάρμακο στις λειτουργίες των οργανικών συστημάτων, είτε οι λειτουργίες αυτές είναι κανονικές είτε πειραματικά τροποποιημένες.

Η μελέτη αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με δύο ξεχωριστές αρχές.

Αφενός, η μελέτη αυτή πρέπει να περιγράφει με κατάλληλο τρόπο τις δράσεις επί των οποίων βασίζονται οι προτεινόμενες πρακτικές εφαρμογές εκφράζοντας τα αποτελέσματα ποσοτικά (καμπύλες δόσεως-ενέργειας, χρόνου-ενέργειας κ.λπ.) και, όσο είναι δυνατόν, σε σύγκριση με προϊόν του οποίου η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή. Αν ένα προϊόν εμφανίζεται ως έχον μεγαλύτερο θεραπευτικό συντελεστή, η διαφορά πρέπει να καταδεικνύεται με τη βοήθεια των ορίων εμπιστοσύνης.

Αφετέρου, ο ερευνητής πρέπει να παρέχει ένα γενικό χαρακτηρισμό του προϊόντος, με ειδική αναφορά στις δυνατότητες παρενεργειών. Γενικά, αρμόζει να διερευνώνται οι κύριες λειτουργίες των φυτικών μορφών ζωής και το βάθος της διερεύνησης αυτής πρέπει να αυξάνεται στο μέτρο που οι δόσεις, που δύνανται να προκαλέσουν αυτές τις παρενέργειες προσεγγίζουν εκείνες που παράγουν τις κύριες δράσεις για τις οποίες προτείνεται.

Οι πειραματικές τεχνικές, όταν δεν είναι συνήθεις, πρέπει να περιγράφονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής τους, και ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει την ερευνητική τους αξία. Τα πειραματικά δεδομένα παρουσιάζονται κατά τρόπο σαφή και για ορισμένους τύπους δοκιμών, παρατίθεται η στατιστική σημασία τους.

Επίσης πρέπει να ερευνείται, εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, ενδεχόμενη ποσοτική μεταβολή των ενεργειών, απορρέουσα από επανειλημμένες δόσεις.

Οι φαρμακευτικοί συνδυασμοί δύνανται να είναι το αποτέλεσμα είτε φαρμακολογικών θεωρήσεων είτε κλινικών ενδείξεων.

Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να επισημαίνει τις αλληλεπιδράσεις που καθιστούν τον ίδιο το συνδυασμό ενδεδειγμένο για κλινική χρήση.

Στη δεύτερη περίπτωση, όπου η επιστημονική αιτιολόγηση του φαρμακευτικού συνδυασμού αναζητείται στον κλινικό πειραματισμό, πρέπει να ερευνείται αν οι αναμενόμενες ενέργειες από το συνδυασμό δύνανται να καταστούν εμφανείς στα ζώα, και τουλάχιστον πρέπει να ελέγχεται η σπουδαιότητα των παρενεργειών.

Αν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει μια νέα δραστική ουσία, η τελευταία αυτή πρέπει προηγουμένως να έχει γίνει αντικείμενο σε βάθος μελέτης.

#### Z. Φαρμακοκινητική

Ως φαρμακοκινητική νοείται η συμπεριφορά του προϊόντος εντός του οργανισμού και περιλαμβάνει τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, της βιομετατροπής και της απέκκρισής.

Η μελέτη των διαφόρων αυτών φάσεων δύναται να διεξάγεται τόσο με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, όσο και με παρατήρηση της ίδιας φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας του προϊόντος.

Οι πληροφορίες που αφορούν την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση είναι αναγκαίες για τα χημειοθεραπευτικά προϊόντα (αντιβιοτικά κ.λπ.) και για εκείνα των οποίων η χρήση βασίζεται σε μη φαρμακοδυναμικές ενέργειες (ιδίως πολυάριθμα μέσα διαγνώσεως, κ.λπ.), και σε όλες τις περιπτώσεις όπου λαμβανόμενα πληροφοριακά στοιχεία είναι απαραίτητα, για την εφαρμογή στον άνθρωπο.

Για τα προϊόντα με φαρμακοδυναμική ενέργεια, είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική εξέταση.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, δεν απαιτούνται φαρμακοκινητικές έρευνες, εφόσον οι τοξικολογικές δοκιμασίες και ο κλινικός πειραματισμός δικαιολογούν την παράλειψή τους.

#### H. Τοπική ανοχή

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να επιβεβαιώσουν εάν τα φάρμακα (τόσο οι δραστικές ουσίες όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε σημεία του σώματος με τα οποία ενδέχεται να έλθει σε επαφή το φάρμακο όταν χορηγείται για κλινική χρήση. Η μέθοδος δοκιμασίας πρέπει να επιτρέπεται να διακρίνονται οι μηχανικές ενέργειες του προϊόντος από τις τοξικολογικές ή φαρμακοδυναμικές ενέργειες.

#### Θ. Καθιερωμένη ιατρική χρήση

Προκειμένου να αποδειχθεί, σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1, σημείο α), ότι τα συστατικά του φαρμάκου είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσης και παρουσιάζουν αποδεκτά επίπεδα ασφαλείας, εφαρμόζονται οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες:

- α) οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να διαπιστωθεί η «καθιερωμένη ιατρική χρήση» των συστατικών ενός φαρμάκου είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο χρησιμοποιήθηκε η ουσία, ποσοτικές συνιστώσες της χρήσης της ουσίας, ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος που παρουσιάζει η χρήση της ουσίας (όπως προκύπτει από τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και η συνοχή των επιστημονικών αξιολογήσεων. Ως εκ τούτου, για τον προσδιορισμό της «καθιερωμένης χρήσης» ενδέχεται να απαιτηθεί να ληφθούν υπόψη διάφορες χρονικές περιόδους. Σε όλες τις περιπτώσεις, πάντως, η απαιτούμενη χρονική περίοδος για τον προσδιορισμό της «καθιερωμένης ιατρικής χρήσης» συστατικού φαρμάκου δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μία δεκαετία από τη πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της συγκεκριμένης ουσίας ως φάρμακο στην Κοινότητα.

- β) η τεκμηρίωση την οποία υποβάλλει ο αιτών πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης της ασφάλειας και να περιλαμβάνει ή να παραπέμπει σε σχετική βιβλιογραφική επισκόπηση, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες διεξαχθείσες πριν και μετά τη θέση σε κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία με αντικείμενο την κτηθείσα πείρα υπό μορφή επιδημιολογικών μελετών και ιδίως συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών. Πρέπει να υποβάλλεται παντός είδους τεκμηρίωση, τόσο θετική όσο και αρνητική·
- γ) η έλλειψη πληροφοριών θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ιδιαίτερη προσοχή και να αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους, παρά την έλλειψη ορισμένων μελετών, τεκμαίρεται η ύπαρξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας·
- δ) η έκθεση των εμπειρογνομόνων πρέπει να εξηγήσει την καταλληλότητα των υποβαλλόμενων δεδομένων που αφορούν προϊόν διαφορετικό από εκείνο που πρόκειται να τεθεί σε κυκλοφορία. Πρέπει επίσης να κριθεί κατά πόσο το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρείται παρεμφερές με το προϊόν στο οποίο πρόκειται να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας παρά τις υφιστάμενες διαφορές·
- ε) ιδιαίτερη σημασία έχει η κτηθείσα πείρα μετά την κυκλοφορία προϊόντων που περιέχουν τα ίδια συστατικά και οι αιτούντες θα πρέπει να επικεντρώνουν την προσοχή τους στο θέμα αυτό.

#### ΜΕΡΟΣ 4

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 8 εδάφιο 3 στοιχείο θ) και το άρθρο 10 παράγραφος 1, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

Ως κλινική μελέτη νοείται η συστηματική μελέτη φαρμάκων σε ανθρώπους, είτε ασθενείς είτε υγείς εθελοντές, με σκοπό την ανακάλυψη ή την επαλήθευση των ενεργειών των εξεταζόμενων προϊόντων ή/και τον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών σ' αυτό, ή/και τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων.

Η αίτηση άδειας κυκλοφορίας αξιολογείται με βάση τις κλινικές μελέτες περιλαμβανομένων των μελετών κλινικής φαρμακολογίας, που έχουν σχεδιασθεί για να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως του εν λόγω προϊόντος, λαμβανομένων υπόψη των θεραπευτικών ενδείξεών του για τον άνθρωπο. Τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα πρέπει να υπερισχύουν των ενδεχομένων κινδύνων.

#### A. Γενικές απαιτήσεις

Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται, δυνάμει του άρθρου 8 εδάφιο 3 στοιχείο θ) και του άρθρου 10 παράγραφος 1, πρέπει να επιτρέπουν τη διαμόρφωση μιας ικανοποιητικά θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης για το αν το φάρμακο ικανοποιεί τα κριτήρια της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Συνεπώς απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υποβάλλονται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα μη ευνοϊκά.

Των κλινικών μελετών πρέπει πάντοτε να προηγούνται φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμασίες που διεξάγονται σε ζώα σύμφωνα με τις διατάξεις του τρίτου μέρους του παρόντος παραρτήματος. Ο ερευνητής πρέπει να λαμβάνει γνώση των συμπερασμάτων των φαρμακολογικών και τοξικολογικών δοκιμασιών και συνεπώς ο αιτών πρέπει να του παρέχει τουλάχιστον το φάκελο του ερευνητή που περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που ήταν γνωστές πριν από την έναρξη των κλινικών μελετών συμπεριλαμβανομένων των χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σε ζώα, και των αποτελεσμάτων προηγούμενων κλινικών μελετών, με επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν τη φύση, την κλίμακα και τη διάρκεια των προτεινόμενων μελετών. Οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για όλα τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα προκειμένου να εξασφαλισθεί ασφάλεια όσον αφορά τη μετάδοση μολυσματικών νόσων από την έναρξη της μελέτης.

#### B. Διεξαγωγή των μελετών

##### 1. Ορθή κλινική πρακτική

- 1.1. Όλα τα στάδια της κλινικής μελέτης συμπεριλαμβανομένων των μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας σχεδιάζονται, εφαρμόζονται και αναφέρονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής.
- 1.2. Όλες οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές που καθορίστηκαν στην τρέχουσα αναθεώρηση της διακήρυξης του Ελσίνκι. Καταρχήν λαμβάνεται και τεκμηριώνεται η εθελουσίως παρεχομένη συγκατάθεση κάθε απόμου που λαμβάνει μέρος στην κλινική μελέτη.

Το πρωτόκολλο της μελέτης, (συμπεριλαμβανομένου του στατιστικού σχεδιασμού) οι διαδικασίες εφαρμογής και η τεκμηρίωση υποβάλλονται από τον υποστηρικτή (sponsor) ή/και τον ερευνητή για γνωμοδότηση στη σχετική επιτροπή δεοντολογίας. Οι κλινικές μελέτες δεν μπορούν να αρχίσουν προτού ληφθεί η γραπτή γνώμη της επιτροπής αυτής.

- 1.3. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματοποιημένες διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή δεδομένων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.
- 1.4. Στην περίπτωση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων οι κλινικές μελέτες διεξάγονται υπ' ευθύνη ιατρού εξουσιοδοτημένου να χρησιμοποιεί ραδιονουκλείδια για ιατρικούς σκοπούς.

## 2. Τήρηση αρχείων

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φροντίζει για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης.

- α) ο ερευνητής φροντίζει για τη διατήρηση των κωδικών αναγνώρισης των ασθενών επί 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της μελέτης·
- β) οι φάκελοι των ασθενών και άλλα πρωτογενή δεδομένα διατηρούνται επί το ανώτατο χρονικό διάστημα που επιτρέπεται από το νοσοκομείο, το νοσηλευτικό ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο·
- γ) ο υποστηρικτής ή άλλος κάτοχος των δεδομένων διατηρεί επί το ανώτατο χρονικό διάστημα της άδειας κυκλοφορίας κάθε άλλη τεκμηρίωση σχετική με τη μελέτη. Στα έγγραφα αυτά περιλαμβάνονται:
  - το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχεδιασμό και τη μεθοδολογία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισής της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε, επίσης και το φάρμακο που χρησιμοποιείται ως αναφορά και του εικονικού σκευάσματος (placebo),
  - τις τυποποιημένες μεθόδους εργασίας,
  - όλες τις γραπτές απόψεις σχετικά με το πρωτόκολλο και τις μεθόδους,
  - το φάκελο του ερευνητή,
  - τα δελτία δεδομένων κάθε ασθενούς που έλαβε μέρος στη μελέτη,
  - την τελική έκθεση,
  - πιστοποιητικό(-ά) ελέγχου εφόσον διατίθεται (-ενται)·
- δ) η τελική αναφορά διατηρείται από τον ανάδοχο ή το μετέπειτα κάτοχο επί πέντε ακόμα έτη μετά το τέλος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Σε περίπτωση αλλαγής του κατόχου των δεδομένων, αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται.

Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται στις αρμόδιες αρχές εφόσον ζητηθούν.

## Γ. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία που παρέχονται σχετικά με τις κλινικές μελέτες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή ώστε να επιτρέπουν μια αντικειμενική κρίση:
  - το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχεδιασμό και τη μεθοδολογία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισής της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα προϊόν,
  - το πιστοποιητικό για έλεγχο που έγινε στην κλινική μελέτη εφόσον διατίθεται,
  - ο κατάλογος των ερευνητών· κάθε ερευνητής αναφέρει το όνομά του, διεύθυνση, καθήκοντα, τίτλους και νοσοκομειακές δραστηριότητες και τον τόπο όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη και παρουσιάζει τις πληροφορίες ξεχωριστά για κάθε ασθενή με τα δελτία δεδομένων ασθενούς για καθένα από τα άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη,
  - η τελική έκθεση να είναι υπογεγραμμένη από τον ερευνητή, και περί πολυκεντρικών δοκιμών, από όλους τους ερευνητές, ή από τον συντονίζοντα (κύριο) ερευνητή.
2. Τα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών μελετών που αναφέρονται ανωτέρω διαβιβάζονται στις αρμόδιες αρχές. Ωστόσο, κατόπιν συνεννόησης με τις εν λόγω αρχές ο απών μπορεί να παραλείψει ορισμένες από τις πληροφορίες αυτές. Η πλήρης τεκμηρίωση παρέχεται αμέσως εφόσον ζητηθεί.

3. Οι κλινικές παρατηρήσεις συνοψίζονται για κάθε μελέτη αναφέροντας ιδίως:
- α) τον αριθμό των ασθενών που έχουν υποβληθεί στη θεραπευτική αγωγή με κατανομή κατά φύλο·
  - β) την επιλογή και την κατανομή, κατά ηλικία των ομάδων ασθενών που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη και των συγκριτικών δοκιμών·
  - γ) τον αριθμό των ασθενών που αποσύρθηκαν από την κλινική μελέτη πριν από τη λήξη, καθώς και τους λόγους για τη διακοπή αυτή·
  - δ) όπου διεξήχθησαν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες υπό τις αναφερόμενες ανωτέρω συνθήκες, αν η ομάδα ελέγχου:
    - δεν υπεβλήθη σε καμία θεραπευτική αγωγή,
    - έλαβε εικονικό φάρμακο,
    - έλαβε φάρμακο γνωστής αποτελεσματικότητας,
    - υπεβλήθη σε θεραπευτική αγωγή που δεν απαιτεί τη χορήγηση φαρμάκου·
  - ε) τη συχνότητα των παρενεργειών που παρατηρήθηκαν·
  - στ) ακριβή στοιχεία για ασθενείς αυξημένου κινδύνου, π.χ. γέροντες, παιδιά, γυναίκες έγκυες ή κατά τη διάρκεια της εμμηνού ρύσεως ή των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή·
  - ζ) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα σε σχέση με τις παραμέτρους αυτές·
  - η) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτή απαιτείται από το σχεδιασμό της μελέτης και τους μεταβλητούς παράγοντες που υπεισέρχονται.
4. Ο ερευνητής πρέπει, τέλος, στα γενικά συμπεράσματά του για τα αποτελέσματα της μελέτης να αποφαινεται για την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, την ανεκτικότητα, την αποτελεσματικότητα του προϊόντος με όλα τα χρήσιμα ακριβή στοιχεία για τις ενδείξεις και αντενδείξεις, τη δοσολογία και τη μέση διάρκεια της θεραπείας, καθώς και, κατά περίπτωση, τις ειδικές προφυλάξεις χρήσεως και τα κλινικά συμπτώματα της υπερδοσολογίας. Στην έκθεσή του για μια πολυκεντρική μελέτη, ο κύριος ερευνητής αποφαινεται στα συμπεράσματά του για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.
5. Πέραν τούτου, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να επισημαίνει τις παρατηρήσεις που γίνονται για:
- α) τα ενδεχόμενα φαινόμενα εθισμού, εξάρτησης ή απεξάρτησης·
  - β) τις διαπιστωθείσες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που έχουν χορηγηθεί ταυτόχρονα·
  - γ) τα κριτήρια βάσει των οποίων ορισμένοι ασθενείς έχουν αποκλεισθεί από τις δοκιμές·
  - δ) τυχόν θανάτους που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια της μελέτης ή κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης.
6. Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν νέο φαρμακευτικό συνδυασμό πρέπει να είναι τα ίδια με τα προβλεπόμενα για ένα νέο φάρμακο και να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.
7. Η ολική ή μερική παράλειψη δεδομένων, πρέπει να δικαιολογείται. Στην περίπτωση που προκύπτουν απρόβλεπτα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των μελετών πραγματοποιούνται περαιτέρω προκλινικές, τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες οι οποίες αναλύονται όπως αρμόζει.

Αν το φάρμακο προορίζεται για παρατεταμένη χορήγηση πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τις ενδεχόμενες τροποποιήσεις που έχουν επέλθει στη φαρμακολογική δράση μετά από επανειλημμένη χορήγηση καθώς και ο καθορισμός της δοσολογίας για μακροχρόνια χορήγηση.

#### Δ. Κλινική φαρμακολογία

##### 1. Φαρμακοδυναμική

Αποδεικνύεται η φαρμακοδυναμική δράση σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και παρέχονται:

- η σχέση δόση-απόκριση και η πορεία της στο χρόνο,
- αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης του φαρμάκου,
- ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν.

Περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα.

Η απόδειξη μιας φαρμακοδυναμικής ενέργειας στον άνθρωπο δεν αρκεί μόνη της να δικαιολογεί συμπεράσματα σχετικά με ενδεχόμενη θεραπευτική ενέργεια.

## 2. Φαρμακοκινητική

Περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

- απορρόφηση (ταχύτητα και έκταση),
- κατανομή,
- μεταβολισμός,
- απέκκριση.

Επίσης περιγράφονται κλινικά σημαντικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης των κινητικών δεδομένων στον προσδιορισμό της δόσης ιδίως για ασθενείς ομάδων υψηλού κινδύνου και των διαφορών μεταξύ ανθρώπου και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται σε προκλινικές μελέτες.

## 3. Αλληλεπιδράσεις

Αν το προϊόν πρέπει να χορηγείται συνήθως μαζί με άλλα φάρμακα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τις μελέτες συνδυασμένης χορηγήσεως που έχουν διεξαχθεί για να εμφανίσουν σαφώς ενδεχόμενες τροποποιήσεις της φαρμακολογικής δράσεως.

Αν υπάρχουν φαρμακοδυναμικές ή/και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του προϊόντος και άλλων φαρμάκων ή ουσιών που ενδέχεται να ληφθούν συγχρόνως όπως της αλκοόλης, της καφεΐνης, του καπνού ή της νικοτίνης, ή αν οι αλληλεπιδράσεις αυτού του είδους είναι πιθανές, πρέπει να περιγράφονται και να σχολιάζονται, ιδίως από απόψεως κλινικής καταλληλότητας και σχέσεως με το τμήμα της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 11 σημείο 5.6 και αφορά τις αλληλεπιδράσεις.

## E. Βιοδιαθεσιμότητα/βιοϊσοδυναμία

Η εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση που απαιτείται, π.χ. όταν η θεραπευτική δόση προσεγγίζει την τοξική δόση ή όταν προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη ανωμαλιών, που μπορεί να συσχετίζονται με φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, όπως π.χ. μεταβαλλόμενη απορρόφηση.

Εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει επίσης να γίνεται όταν είναι αναγκαίο να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο άρθρο 10 στοιχείο α).

## ΣΤ. Κλινική αποτελεσματικότητα και κλινική ασφάλεια

1. Γενικά, οι κλινικές μελέτες διεξάγονται υπό τη μορφή ελεγχόμενων κλινικών μελετών και, εφόσον είναι δυνατόν, με τυχαία επιλογή. Οποιοσδήποτε άλλος σχεδιασμός μελετών πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή που λαμβάνει η ομάδα ελέγχου της μελέτης ποικίλλει σε κάθε περίπτωση και εξαρτάται επίσης από θεωρήσεις δεοντολογικής φύσεως. Κατ' αυτόν τον τρόπο μπορεί να είναι μερικές φορές πιο ενδιαφέρον να συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με εκείνη ενός ήδη καθιερωμένου φαρμάκου, του οποίου η θεραπευτική αξία είναι κοινώς γνωστή, παρά με εκείνη ενός εικονικού φαρμάκου.

Όσο είναι εφικτό, αλλά κυρίως όταν πρόκειται για μελέτες όπου η ενέργεια του προϊόντος δεν δύναται να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων χρησιμοποιώντας ιδίως μεθόδους τυχαίας επιλογής και διπλής αγνοίας.

2. Το πρωτόκολλο της μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό των ασθενών και αιτιολόγησή του (συμπεριλαμβανομένων υπολογισμών της στατιστικής αξίας της μελέτης), το βαθμό στατιστικής σημασίας που πρέπει να χρησιμοποιηθεί και περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων και ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής τεκμηριώνονται. Η χρησιμοποίηση μεγάλου αριθμού ασθενών κατά τη διάρκεια μιας μελέτης δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να θεωρείται ότι μπορεί ν' αντικαταστήσει μια καλά ελεγχόμενη μελέτη.
3. Κλινικές δηλώσεις για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενός φαρμάκου που δεν έχουν επιστημονικό έρεισμα, δεν δύναται να γίνονται δεκτές ως έγκυρα τεκμήρια.

4. Η αξία των πληροφοριακών δεδομένων που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενός φαρμάκου αυξάνεται κατά πολύ, αν τα πληροφοριακά αυτά στοιχεία προέρχονται από πολλούς αρμόδιους και ανεξάρτητους ερευνητές.

5. Για τα εμβόλια και τους όρους το ανοσολογικό καθεστώς και η ηλικία του πληθυσμού της μελέτης καθώς και η τοπική επιδημιολογία έχουν αποφασιστική σημασία, παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης και περιγράφονται διεξοδικά.

Για τα εμβόλια με ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς, οι κλινικές μελέτες σχεδιάζονται με τρόπο που να αποκαλύπτεται η ενδεχόμενη μετάδοση του ανοσοποιητικού παράγοντα από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα άτομα. Εάν η μετάδοση είναι δυνατή μελετάται η γενετική και φαινοτυπική σταθερότητα του ανοσοποιητικού παράγοντα.

Για τα εμβόλια και τα αλλεργιογόνα, η μετέπειτα παρακολούθηση περιλαμβάνει κατάλληλες ανοσολογικές δοκιμασίες, ενδεχομένως ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων.

6. Στην έκθεση του εμπειρογνώμονα αναλύεται η καταλληλότητα των διαφόρων μελετών για την εκτίμηση της ασφάλειας και η αξία των μεθόδων αξιολόγησης.

7. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα συμπεριλαμβανομένων των ασυνήθων τιμών κλινικής βιολογίας παρουσιάζονται ξεχωριστά και σχολιάζονται, ειδικότερα:

— κατά τρόπο σφαιρικό και

— ως συνάρτηση της φύσης, της σοβαρότητας και της αιτιότητας των αποτελεσμάτων.

8. Λαμβάνοντας υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες, πραγματοποιείται κριτική αξιολόγηση της σχετικής ασφαλείας σε σχέση με:

— τη νόσο της οποίας η θεραπεία επιδιώκεται,

— άλλες θεραπευτικές μεθόδους,

— ιδιαίτερα χαρακτηριστικά παρατηρούμενα σε υποομάδες ασθενών,

— προκλινικά τοξικολογικά και φαρμακολογικά δεδομένα.

9. Παρέχονται υποδείξεις όσον αφορά τις συνθήκες χρήσεως με σκοπό τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης παρενεργιών.

#### Z. Τεκμηρίωση τη χορήγηση σε εξαιρετικές περιπτώσεις

Όταν, για ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτών δύναται να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παράσχει πλήρη πληροφοριακά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως διότι:

— οι ενέργειες που προβλέπονται για τα εξεταζόμενα προϊόντα παρουσιάζονται τόσο σπάνια ώστε ο αιτών δεν δύναται λογικά να υποχρεωθεί να παράσχει πλήρη στοιχεία,

ή

— η κατάσταση της προόδου της επιστήμης δεν επιτρέπει την παροχή πλήρων πληροφοριακών στοιχείων,

ή

— κοινώς παραδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας απαγορεύουν τη συλλογή των πληροφοριακών αυτών στοιχείων,

η άδεια κυκλοφορίας δύναται να εκδίδεται με τις ακόλουθες επιφυλάξεις:

α) ο αιτών ολοκληρώνει ένα προσδιορισμένο πρόγραμμα μελετών εντός χρονικής περιόδου που έχει καθοριστεί από την αρμόδια αρχή, τα αποτελέσματα του οποίου θα χρησιμεύσουν για την επανεκτίμηση της σχετικής ωφελειας-κινδύνου·

β) το εν λόγω φάρμακο δύναται να παρέχεται μόνο με ιατρική συνταγή και, κατά περίπτωση, δύναται να χορηγείται μόνον υπό αυστηρό ιατρικό έλεγχο, ενδεχομένως σε νοσοκομειακό περιβάλλον και, για ένα ραδιοφάρμακο, μόνο από εξουσιοδοτημένο πρόσωπο·

γ) το ενημερωτικό έντυπο και κάθε ιατρική πληροφορία πρέπει να εφιστούν την προσοχή του ιατρού στο γεγονός ότι, από διάφορες απόψεις, που αναφέρονται ονομαστικά, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά πληροφοριακά στοιχεία για το εν λόγω ιδιοσκευάσμα.

**Η. Εμπειρία μετά τη θέση σε κυκλοφορία**

1. Αν το φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε άλλες χώρες, παρέχονται στοιχεία σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του εν λόγω φαρμάκου ή άλλων φαρμάκων που περιέχουν την ίδια ή τις ίδιες δραστικές ουσίες, εφόσον είναι δυνατόν, σε σχέση με τις χρησιμοποιούμενες ποσότητες. Παρέχονται επίσης στοιχεία προερχόμενα από μελέτες παγκόσμιας κλίμακας σχετικές με την ασφάλεια του φαρμάκου.

Για το σκοπό αυτό ως παρενέργεια φαρμάκων νοείται η επιβλαβής και απροσδόκητη ενέργεια που εκδηλώνεται σε δόσεις που χορηγούνται συνήθως στον άνθρωπο για την πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία μιας ασθένειας ή για τη μεταβολή μιας φυσιολογικής λειτουργίας.

2. Στην περίπτωση των εμβολίων των οποίων η κυκλοφορία επιτρέπεται ήδη σε άλλες χώρες, υποβάλλονται, εφόσον διατίθενται, στοιχεία που προέκυψαν από την παρακολούθηση εμβολιασμένων ατόμων προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός διάδοσης της εν λόγω ασθένειας στα άτομα αυτά σε σχέση με μη εμβολιασμένα άτομα.
3. Για τα αλλεργιογόνα, περιγράφεται η αντίδραση σε περιόδους αυξημένης έκθεσης στο αντιγόνο.

**Θ. Καθιερωμένη ιατρική χρήση**

Προκειμένου να αποδειχθεί, σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1, στοιχείο α), ότι τα συστατικά του φαρμάκου είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσης και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα, εφαρμόζονται οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες:

- α) οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να διαπιστωθεί η «καθιερωμένη ιατρική χρήση» των συστατικών ενός φαρμάκου είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο χρησιμοποιήθηκε η ουσία, ποσοτικές συστάσεις της χρήσης της ουσίας, ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος που παρουσιάζει η χρήση της ουσίας (όπως προκύπτει από τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και η συνοχή των επιστημονικών αξιολογήσεων. Ως εκ τούτου, για τον προσδιορισμό της «καθιερωμένης χρήσης» ενδέχεται να απαιτηθεί να ληφθούν υπόψη διάφορες χρονικές περιόδους. Σε όλες τις περιπτώσεις, πάντως, η απαιτούμενη χρονική περίοδος για τον προσδιορισμό της «καθιερωμένης ιατρικής χρήσης» συστατικού φαρμάκου δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μία δεκαετία από τη πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της συγκεκριμένης ουσίας ως φάρμακο στην Κοινότητα.
- β) η τεκμηρίωση την οποία υποβάλλει ο αιτών πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και να περιλαμβάνει ή να παραπέμπει σε σχετική βιβλιογραφική επισκόπηση, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες διεξαχθείσες πριν και μετά τη θέση σε κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία με αντικείμενο την κτηθείσα πείρα υπό μορφή επιδημιολογικών μελετών και ιδίως συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών. Πρέπει να υποβάλλεται παντός είδους τεκμηρίωση, τόσο θετική όσο και αρνητική.
- γ) η έλλειψη πληροφοριών θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ιδιαίτερη προσοχή και να αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους, παρά την έλλειψη ορισμένων μελετών, τεκμαίρεται η αποτελεσματικότητα.
- δ) η έκθεση των εμπειρογνομώνων πρέπει να επεξηγεί την καταλληλότητα των υποβαλλόμενων δεδομένων που αφορούν προϊόν διαφορετικό από εκείνο που πρόκειται να τεθεί σε κυκλοφορία. Πρέπει επίσης να κριθεί κατά πόσο το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρείται παρεμφερές με το προϊόν στο οποίο πρόκειται να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας παρά τις υφιστάμενες διαφορές.
- ε) ιδιαίτερη σημασία έχει η κτηθείσα πείρα μετά την κυκλοφορία προϊόντων που περιέχουν τα ίδια συστατικά και οι αιτούντες θα πρέπει να επικεντρώνουν την προσοχή τους στο θέμα αυτό.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

## ΜΕΡΟΣ Α

**Καταργούμενες οδηγίες με τις διαδοχικές τροποποιήσεις τους  
(αναφερόμενες στο άρθρο 128)**

- Οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65)  
Οδηγία 66/454/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ 144 της 5. 8. 1966, σ. 2658/66)  
Οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13)  
Οδηγία 83/570/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 332 της 28. 11. 1983, σ. 1)  
Οδηγία 87/21/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 15 της 17. 1. 1987, σ. 36)  
Οδηγία 89/341/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 142 της 25. 5. 1989, σ. 11)  
Οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 8)  
Οδηγία 93/39/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24. 8. 1993, σ. 22)
- Οδηγία 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1)  
Οδηγία 83/570/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 87/19/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 15 της 17. 1. 1987, σ. 31)  
Οδηγία 89/341/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 91/507/ΕΟΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 270 της 26. 9. 1991, σ. 32)  
Οδηγία 93/39/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 1999/82/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 243 της 15. 9. 1999, σ. 7)  
Οδηγία 1999/83/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 243 της 15. 9. 1999, σ. 9)
- Οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 78/420/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 123 της 11. 5. 1978, σ. 26)  
Οδηγία 83/570/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 89/341/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 93/39/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 2000/38/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10. 6. 2000, σ. 28)
- Οδηγία 89/342/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 142 της 25. 5. 1989, σ. 14)  
Οδηγία 89/343/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 142 της 25. 5. 1989, σ. 16)  
Οδηγία 89/381/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 181 της 28. 6. 1989, σ. 44)  
Οδηγία 92/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 1)  
Οδηγία 92/26/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 5)  
Οδηγία 92/27/ΕΟΚ του Συμβουλίου  
Οδηγία 92/28/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 113 της 30. 4. 1992, σ. 13)  
Οδηγία 92/73/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 297 της 13. 10. 1992, σ. 8)

## ΜΕΡΟΣ Β

**Κατάλογος των ημερομηνιών μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο  
(αναφερόμενες στο άρθρο 128)**

Οδηγία	Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο
Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	31 Δεκεμβρίου 1966
Οδηγία 66/454/ΕΟΚ	—
Οδηγία 75/318/ΕΟΚ	21 Νοεμβρίου 1976
Οδηγία 75/319/ΕΟΚ	21 Νοεμβρίου 1976
Οδηγία 78/420/ΕΟΚ	—
Οδηγία 83/570/ΕΟΚ	31 Οκτωβρίου 1985
Οδηγία 87/19/ΕΟΚ	1η Ιουλίου 1987
Οδηγία 87/21/ΕΟΚ	1η Ιουλίου 1987
	1η Ιανουαρίου 1992 <sup>(1)</sup>
Οδηγία 89/341/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
Οδηγία 89/342/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
Οδηγία 89/343/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
Οδηγία 89/381/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
Οδηγία 91/507/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
	1η Ιανουαρίου 1995 <sup>(2)</sup>
Οδηγία 92/25/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1993
Οδηγία 92/26/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1993
Οδηγία 92/27/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1993
Οδηγία 92/28/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1993
Οδηγία 92/73/ΕΟΚ	31 Δεκεμβρίου 1993
Οδηγία 93/39/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1995 <sup>(3)</sup>
	1η Ιανουαρίου 1998 <sup>(4)</sup>
Οδηγία 1999/82/ΕΚ	1η Ιανουαρίου 2000
Οδηγία 1999/83/ΕΚ	1η Μαρτίου 2000
Οδηγία 2000/38/ΕΚ	5η Δεκεμβρίου 2001

<sup>(1)</sup> Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο για την Ελλάδα, την Ισπανία και την Πορτογαλία.

<sup>(2)</sup> Εξαιρείται το τμήμα Α σημείο 3.3 του δευτέρου μέρους του παραρτήματος.

<sup>(3)</sup> Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο για το τμήμα Α σημείο 3.3 του δευτέρου μέρους του παραρτήματος.

<sup>(4)</sup> Εκτός από το άρθρο 1 σημείο 6.

<sup>(5)</sup> Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο για το άρθρο 1 σημείο 7.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Παρούσα οδηγία	65/65/ΕΟΚ	75/318/ΕΟΚ	75/319/ΕΟΚ	89/342/ΕΟΚ	89/343/ΕΟΚ	89/381/ΕΟΚ	92/25/ΕΟΚ	92/26/ΕΟΚ	92/27/ΕΟΚ	92/28/ΕΟΚ	92/73/ΕΟΚ
Άρθρο 1 σημείο 1 έως 3	Άρθρο 1 σημείο 1 έως 3										
Άρθρο 1 σημείο 4			Παράρτημα	Άρθρο 1 παράγραφος 1 και 2							
Άρθρο 1 σημείο 5											Άρθρο 1
Άρθρο 1 σημείο 6 έως 9					Άρθρο 1 παράγραφος 2						
Άρθρο 1 σημείο 10						Άρθρο 1 παράγραφος 1					
Άρθρο 1 σημείο 11 έως 16			Άρθρο 29β εδάφιο 1								
Άρθρο 1 σημείο 17 έως 18							Άρθρο 1 παράγραφος 2				
Άρθρο 1 σημείο 19								Άρθρο 1 παράγραφος 2 δεύτερη φράση			
Άρθρο 1 σημείο 20 έως 26									Άρθρο 1 παράγραφος 2		
Άρθρο 1 σημείο 27			Άρθρο 8 εδάφιο 1								
Άρθρο 1 σημείο 28			Άρθρο 10 παράγραφος 1								
Άρθρο 2	Άρθρο 2 παράγραφος 1										
Άρθρο 3 σημεία 1 και 2	Άρθρο 1 σημείο 4 και 5, Άρθρο 2 παράγραφος 3 περίπτωση 1										
Άρθρο 3 σημεία 3 και 4	Άρθρο 2 παράγραφος 3 περίπτωση 2-3										
Άρθρο 3 σημείο 5						Άρθρο 1 παράγραφος 1					
Άρθρο 3 σημείο 6							Άρθρο 1 παράγραφος 2				
Άρθρο 4 παράγραφος 1						Άρθρο 1 παράγραφος 3					
Άρθρο 4 παράγραφος 2							Άρθρο 1 παράγραφος 3				

Άρθρο 4 παράγραφος 3	Άρθρο 3 εδάφιο 2											
Άρθρο 4 παράγραφος 4	Άρθρο 6											
Άρθρο 5	Άρθρο 2 παράγραφος 4											
Άρθρο 6 παράγραφος 1	Άρθρο 3 εδάφιο 1											
Άρθρο 6 παράγραφος 2					Άρθρο 2 1η φράση							
Άρθρο 7					Άρθρο 2 δεύτερη φράση							
Άρθρο 8 παράγραφος 1 και 2	Άρθρο 4 εδάφιο 1 και 2											
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως ε)	Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημεία 1 έως 5	Άρθρο 1 Άρθρο 1 εδάφιο 1										
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία στ) έως θ)	Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημεία 6 έως 8.1											
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία ι) έως λ)	Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημεία 9 έως 11											
Άρθρο 9					Άρθρο 3							
Άρθρο 10 παράγραφος 1	Άρθρο 4 εδάφιο 3 σημείο 8.2											
Άρθρο 10 παράγραφος 2		Άρθρο 1 εδάφιο 2										
Άρθρο 11 σημείο 1 έως 5.3	Άρθρο 4α σημείο 1 έως 5.3											
Άρθρο 11 σημείο 5.4	Άρθρο 4α σημείο 5.4			Άρθρο 3								
Άρθρο 11 σημεία 5.5 έως 6.4	Άρθρο 4α σημεία 5.5 έως 6.4											
Άρθρο 11 σημείο 6.5	Άρθρο 4α σημείο 6.6											
Άρθρο 11 σημείο 7	Άρθρο 4α σημείο 6.5											
Άρθρο 11 σημεία 8-9					Άρθρο 4							
Άρθρο 12 παράγραφος 1			Άρθρο 1									

Παρούσα οδηγία	65/65/ΕΟΚ	75/318/ΕΟΚ	75/319/ΕΟΚ	89/342/ΕΟΚ	89/343/ΕΟΚ	89/381/ΕΟΚ	92/25/ΕΟΚ	92/26/ΕΟΚ	92/27/ΕΟΚ	92/28/ΕΟΚ	92/73/ΕΟΚ
Άρθρο 12 παράγραφος 2 και 3			Άρθρο 2								
Άρθρο 13											Άρθρο 6 παράγραφος 1 και 2
Άρθρο 14 παράγραφος 1 και 2											Άρθρο 7 παράγραφος 1 και 4
Άρθρο 14 παράγραφος 3											Άρθρο 4 εδάφιο 2
Άρθρο 15											Άρθρο 8
Άρθρο 16											Άρθρο 9
Άρθρο 17	Άρθρο 7										
Άρθρο 18	Άρθρο 7α										
Άρθρο 19			Άρθρο 4								
Άρθρο 20			Άρθρο 5								
Άρθρο 21	Άρθρο 4β										
Άρθρο 22	Άρθρο 10 παράγραφος 2										
Άρθρο 23	Άρθρο 9α										
Άρθρο 24	Άρθρο 10 παράγραφος 1										
Άρθρο 25	Άρθρο 9										
Άρθρο 26	Άρθρο 5										
Άρθρο 27			Άρθρο 8								
Άρθρο 28 παράγραφος 1			Άρθρο 9 παράγραφος 3								
Άρθρο 28 παράγραφος 2			Άρθρο 9 παράγραφος 1								
Άρθρο 28 παράγραφος 3			Άρθρο 9 παράγραφος 2								
Άρθρο 28 παράγραφος 4			Άρθρο 9 παράγραφος 4								
Άρθρο 29			Άρθρο 10								
Άρθρο 30			Άρθρο 11								
Άρθρο 31			Άρθρο 12								
Άρθρο 32			Άρθρο 13								
Άρθρο 33			Άρθρο 14 παράγραφος 1								
Άρθρο 34			Άρθρο 14 παράγραφος 2 έως 4								
Άρθρο 35			Άρθρο 15								

Άρθρο 36			Άρθρο 15α								
Άρθρο 37			Άρθρο 15β								
Άρθρο 38			Άρθρο 15γ								
Άρθρο 39			Άρθρο 14 παράγραφος 5								
Άρθρο 40			Άρθρο 16								
Άρθρο 41			Άρθρο 17								
Άρθρο 42			Άρθρο 18								
Άρθρο 43			Άρθρο 20 παράγραφος 1								
Άρθρο 44			Άρθρο 20 παράγραφος 2								
Άρθρο 45			Άρθρο 20 παράγραφος 3								
Άρθρο 46			Άρθρο 19								
Άρθρο 47			Άρθρο 19α								
Άρθρο 48			Άρθρο 21								
Άρθρο 49			Άρθρο 23								
Άρθρο 50			Άρθρο 24								
Άρθρο 51 παράγραφος 1 και 2			Άρθρο 22 παράγραφος 1								
Άρθρο 51 παράγραφος 3			Άρθρο 22 παράγραφος 2								
Άρθρο 52			Άρθρο 25								
Άρθρο 53											Άρθρο 3
Άρθρο 54									Άρθρο 2 παράγραφος 1		
Άρθρο 55									Άρθρο 3		
Άρθρο 56									Άρθρο 4 παράγραφος 1		
Άρθρο 57									Άρθρο 5 παράγραφος 2		
Άρθρο 58									Άρθρο 6		
Άρθρο 59									Άρθρο 7 παράγραφος 1 και 2		
Άρθρο 60									Άρθρο 5 παράγραφος 1 και Άρθρο 9		
Άρθρο 61									Άρθρο 10 παράγραφος 1 έως 4		
Άρθρο 62									Άρθρο 2 παράγραφος 2 και Άρθρο 7 παράγραφος 3		

Παρούσα οδηγία	65/65/ΕΟΚ	75/318/ΕΟΚ	75/319/ΕΟΚ	89/342/ΕΟΚ	89/343/ΕΟΚ	89/381/ΕΟΚ	92/25/ΕΟΚ	92/26/ΕΟΚ	92/27/ΕΟΚ	92/28/ΕΟΚ	92/73/ΕΟΚ
Άρθρο 63 παράγραφος 1									Άρθρο 4 παράγραφος 2		
Άρθρο 63 παράγραφος 2									Άρθρο 8		
Άρθρο 63 παράγραφος 3									Άρθρο 10 παράγραφος 5		
Άρθρο 64									Άρθρο 11 παράγραφος 1		
Άρθρο 65									Άρθρο 12		
Άρθρο 66					Άρθρο 5						
Άρθρο 67					Άρθρο 6 παράγραφος 1						
Άρθρο 68											Άρθρο 2 παράγραφος 2
Άρθρο 69											Άρθρο 7 παράγραφος 2 και 3
Άρθρο 70								Άρθρο 2			
Άρθρο 71								Άρθρο 3			
Άρθρο 72								Άρθρο 4			
Άρθρο 73								Άρθρο 5 παράγραφος 1			
Άρθρο 74								Άρθρο 5 παράγραφος 2			
Άρθρο 75								Άρθρο 6 παράγραφος 2			
Άρθρο 76							Άρθρο 2				
Άρθρο 77							Άρθρο 3				
Άρθρο 78							Άρθρο 4 παράγραφος 1				
Άρθρο 79							Άρθρο 5				
Άρθρο 80							Άρθρο 6				
Άρθρο 81							Άρθρο 7				
Άρθρο 82							Άρθρο 8				
Άρθρο 83							Άρθρο 9				
Άρθρο 84							Άρθρο 10				
Άρθρο 85											Άρθρο 9
Άρθρο 86										Άρθρο 1 παράγραφος 3 και 4	
Άρθρο 87										Άρθρο 2	
Άρθρο 88										Άρθρο 3 παράγραφος 1 έως 6	

Άρθρο 89										Άρθρο 4	
Άρθρο 90										Άρθρο 5	
Άρθρο 91										Άρθρο 6	
Άρθρο 92										Άρθρο 7	
Άρθρο 93										Άρθρο 8	
Άρθρο 94										Άρθρο 9	
Άρθρο 95										Άρθρο 10	
Άρθρο 96										Άρθρο 11	
Άρθρο 97 παράγραφος 1 έως 4										Άρθρο 12 παράγραφος 1 και 2	
Άρθρο 97 παράγραφος 5										Άρθρο 12 παράγραφος 4	
Άρθρο 98										Άρθρο 13	
Άρθρο 99										Άρθρο 14	
Άρθρο 100											Άρθρο 6 παράγραφος 3
Άρθρο 101			Άρθρο 29ε								
Άρθρο 102			Άρθρο 29α								
Άρθρο 103			Άρθρο 29γ								
Άρθρο 104			Άρθρο 29δ								
Άρθρο 105			Άρθρο 29στ								
Άρθρο 106 παράγραφος 1			Άρθρο 29ζ								
Άρθρο 106 παράγραφος 1			Άρθρο 29β εδάφιο 2								
Άρθρο 107			Άρθρο 29η								
Άρθρο 108			Άρθρο 29θ								
Άρθρο 109							Άρθρο 3 σημεία 1, 2 και 3				
Άρθρο 110							Άρθρο 3 σημείο 4				
Άρθρο 111 παράγραφος 1			Άρθρο 26 σημεία 1 έως 3								
Άρθρο 111 παράγραφος 2				Άρθρο 4 παράγραφος 1							
Άρθρο 111 παράγραφος 3			Άρθρο 26 εδάφιο 3								



Παρούσα οδηγία	65/65/ΕΟΚ	75/318/ΕΟΚ	75/319/ΕΟΚ	89/342/ΕΟΚ	89/343/ΕΟΚ	89/381/ΕΟΚ	92/25/ΕΟΚ	92/26/ΕΟΚ	92/27/ΕΟΚ	92/28/ΕΟΚ	92/73/ΕΟΚ
Άρθρο 112	Άρθρο 8		Άρθρο 27								
Άρθρο 113				Άρθρο 4 παράγραφος 2		Άρθρο 4 παράγραφος 2					
Άρθρο 114 παράγραφος 1				Άρθρο 4 παράγραφος 3							
Άρθρο 114 παράγραφος 2						Άρθρο 4 παράγραφος 3					
Άρθρο 115						Άρθρο 4 παράγραφος 1					
Άρθρο 116	Άρθρο 11										
Άρθρο 117			Άρθρο 28								
Άρθρο 118			Άρθρο 29								
Άρθρο 119											Άρθρο 4 εδάφιο 1
Άρθρο 120		Άρθρο 2α εδάφιο 1									
Άρθρο 121		Άρθρο 2β	Άρθρο 37α								
Άρθρο 122			Άρθρο 30								
Άρθρο 123			Άρθρο 33								
Άρθρο 124											Άρθρο 5
Άρθρο 125	Άρθρο 12		Άρθρο 31				Άρθρο 4 παράγραφος 2		Άρθρο 11 παράγραφος 2	Άρθρο 12 παράγραφος 3	
Άρθρο 126 εδάφιο 1	Άρθρο 21										
Άρθρο 126 εδάφιο 2			Άρθρο 32								
Άρθρο 127			Άρθρο 28α								
Άρθρο 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Άρθρο 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Άρθρο 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Παράρτημα Ι		παράρτημα									
Παράρτημα ΙΙ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Παράρτημα ΙΙΙ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—