

Επίσημη Εφημερίδα

των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων

ISSN 0250-8168

L 332

26ο έτος

28 Νοεμβρίου 1983

Έκδοση
στην ελληνική γλώσσα

Νομοθεσία

Περιεχόμενα

I Πράξεις για την ισχύ των οποίων απαιτείται δημοσίευση

.....

II Πράξεις για την ισχύ των οποίων δεν απαιτείται δημοσίευση

Συμβούλιο

83/570/ΕΟΚ:

- ★ Οδηγία του Συμβουλίου της 26ης Οκτωβρίου 1983 για την τροποποίηση των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ, 75/318/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ σχετικά με την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα

1

83/571/ΕΟΚ:

- ★ Σύσταση του Συμβουλίου της 26ης Οκτωβρίου 1983 σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους σε κυκλοφορία

11

83/572/ΕΟΚ:

- ★ Οδηγία του Συμβουλίου της 26ης Οκτωβρίου 1983 για την τροποποίηση της οδηγίας 65/269/ΕΟΚ περί ενοποίησης ορισμένων κανόνων σχετικά με τις άδειες για τις οδικές εμπορευματικές μεταφορές μεταξύ των κρατών μελών, καθώς και της πρώτης οδηγίας του Συμβουλίου της 23ης Ιουλίου 1962 περί θεσπίσεως ορισμένων κοινών κανόνων για ορισμένες οδικές μεταφορές εμπορευμάτων μεταξύ κρατών μελών

33

83/573/ΕΟΚ:

- ★ Απόφαση του Συμβουλίου της 26ης Οκτωβρίου 1983 σχετικά με τα αντίμετρα στον τομέα των διεθνών θαλάσσιων μεταφορών

37

(συνέχεια στην επόμενη σελίδα)

★ Οδηγία του Συμβουλίου της 26ης Οκτωβρίου 1983 για την τρίτη τροποποίηση της οδηγίας 76/768/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των αναφερομένων στα καλλυντικά προϊόντα	38
---	----

★ Οδηγία του Συμβουλίου της 26ης Οκτωβρίου 1983 για την τροποποίηση της οδηγίας 71/316/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των σχετικών με τις κοινές διατάξεις για τα όργανα μετρήσεως και τις μεθόδους μετρολογικού ελέγχου	43
---	----

II

(Πράξεις για την ισχύ των οποίων δεν απαιτείται δημοσίευση)

ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

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

(83/570/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

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

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ⁽¹⁾,

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής ⁽²⁾,

Εκτιμώντας:

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

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

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

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

⁽¹⁾ ΕΕ αριθ. C 287 της 9. 11. 1981, σ. 127.

⁽²⁾ ΕΕ αριθ. C 189 της 30. 7. 1981, σ. 39.

⁽³⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13.

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

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

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

1. Στο άρθρο 4 δεύτερο εδάφιο:

- α) σημείο 6, η πρόταση «αν η διάρκεια αυτή είναι μικρότερη των τριών ετών» διαγράφεται·
- β) σημείο 8 στοιχείο α) του αγγλικού κειμένου, οι λέξεις «a List of published references» αντικαθίστανται από τις λέξεις «a bibliography»·
- γ) το σημείο 9 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:
«9. Μια συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 4α, ένα ή περισσότερα δείγματα ή ομοιώματα του προς πώληση πρωτοτύπου του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος και το πληροφοριακό έντυπο, εάν προβλέπεται ότι θα πρέπει να εσωκλείεται.»

2. Παρεμβάλλεται το ακόλουθο άρθρο 4α:

«Άρθρο 4α

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

- 1. Ονομασία του ιδιοσκευάσματος.
- 2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά, σε συστατικά του εκδόχου, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμάκου· χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχουν, ή, αν δεν υπάρχουν, οι συνήθεις κοινές ονομασίες ή οι χημικές ονομασίες.
- 3. Φαρμακοτεχνική μορφή.
- 4. Φαρμακολογικές ιδιότητες και, στο μέτρο που οι πληροφορίες αυτές είναι χρήσιμες για τη θεραπευτική αγωγή, στοιχεία φαρμακοκινητικής.
- 5. Κλινικές πληροφορίες:
 - 5.1. θεραπευτικές ενδείξεις,
 - 5.2. αντενδείξεις,
 - 5.3. παρενέργειες (συχνότητα και βαρύτητα),
 - 5.4. ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση,
 - 5.5. χορήγηση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού,
 - 5.6. αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες,
 - 5.7. δοσολογία και τρόπος χορήγησης για τους ενήλικες, καθώς επίσης, στο μέτρο

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

- του αναγκαίου για τα παιδιά,
- 5.8. υπέρβαση της δοσολογίας (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντίδοτα),
- 5.9. ειδικές προειδοποιήσεις,
- 5.10. επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών.
6. Φαρμακευτικές πληροφορίες:
- 6.1. ασυμβατότητες (σοβαρές),
- 6.2. διάρκεια σταθερότητας, εάν είναι απαραίτητο μετά την ανασύσταση του προϊόντος ή αφού έχει πρωτοανοιχτεί ο περιέκτης,
- 6.3. ιδιαίτερες προφυλάξεις διατήρησης,
- 6.4. φύση και περιεχόμενο του περιέκτη,
- 6.5. όνομα ή εταιρική επωνυμία και κατοικία ή εταιρική έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.»
3. Παρεμβάλλεται το ακόλουθο άρθρο 4β:
- «Άρθρο 4β*
- Κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στο άρθρο 3, οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους κοινοποιούν στον υπεύθυνο για τη θέση σε κυκλοφορία τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος έτσι ακριβώς όπως την εγκρίνουν. Οι αρμόδιες αρχές θεσπίζουν κάθε χρήσιμη διάταξη προκειμένου τα πληροφοριακά στοιχεία που περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή να είναι σύμφωνα με εκείνα που ελήφθησαν υπόψη κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.»
4. Παρεμβάλλεται το ακόλουθο άρθρο 9α:
- «Άρθρο 9α*
- Ο υπεύθυνος για τη θέση σε κυκλοφορία οφείλει, μετά την έκδοση της άδειας, να λαμβάνει υπόψη του, όσον αφορά τις μεθόδους ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 4 σημείο 7, τις τεχνικές εξελίξεις και την πρόοδο της επιστήμης, και να εισάγει τις απαραίτητες τροποποιήσεις ώστε το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους. Οι τροποποιήσεις αυτές πρέπει να γίνονται αποδεκτές από τις αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.»
5. Το κείμενο του άρθρου 10 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:
- «Άρθρο 10*
- Η άδεια κυκλοφορίας ισχύει για πέντε έτη και μπορεί να ανανεώνεται ανά πενταετία ύστερα από αίτηση του δικαιούχου που υποβάλλεται τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από τη λήξη της άδειας.»
6. Στο άρθρο 11, το δεύτερο εδάφιο αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:
- «Ομοίως, η άδεια κυκλοφορίας αναστέλλεται ή ανακαλείται εφόσον διαπιστώνεται ότι τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελο δυνάμει των άρθρων 4 και 4α είναι λανθασμένα ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 9α, ή όταν δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 8 της παρούσας οδηγίας ή στο άρθρο 27 της δεύτερης οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ⁽¹⁾.
- ⁽¹⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 3. 6. 1975, σ. 13.»
7. Στο άρθρο 13 πρώτο εδάφιο, τα σημεία 1, 2 και 7 αντικαθίστανται από τα ακόλουθα κείμενα:
- «1. Ονομασία του ιδιοσκευάσματος, που μπορεί να είναι η εμπορική “φανταστική” ονομασία, ή κοινή ονομασία συνοδευόμενη από σήμα ή από το όνομα του παραγωγού, ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από σήμα ή από το όνομα του παραγωγού.

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

2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά ανά μονάδα λήψεως ή ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης κατά καθορισμένο όγκο ή βάρος, χρησιμοποιώντας τις διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχουν, ή, όταν δεν υπάρχουν, τη συνήθη κοινή ονομασία.»
- «7. Ημερομηνία λήξης. Αυτή η ένδειξη πρέπει να είναι κατανοητή από τον καταναλωτή και όχι κωδικοποιημένη.»

Άρθρο 2

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

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

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

Το όγδοο εδάφιο συμπληρώνεται με την ακόλουθη πρόταση:

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

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

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

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

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κοινοποίηση,
- κατάσταση ενυδάτωσης,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος ⁽¹⁾.

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

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

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

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

⁽¹⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«Δα. ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

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

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

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

«Ε. ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Πειραματισμοί για την αποκάλυψη καρκινογόνων ιδιοτήτων απαιτούνται συνήθως:

1. για τα προϊόντα που παρουσιάζουν στενή χημική αναλογία με αναγνωρισμένες καρκινογόνες ή συγκαρκινογόνες ενώσεις·
2. για τα προϊόντα που έχουν προκαλέσει ύποπτες εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια των μακροχρονίων τοξικολογικών δοκιμασιών·
3. για τα προϊόντα που έχουν δώσει ύποπτα αποτελέσματα στις δοκιμές των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων ή σε άλλες βραχυχρόνιες δοκιμές καρκινογόνων ιδιοτήτων.

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

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

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

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

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

— η επικεφαλίδα αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

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

— προστίθεται το ακόλουθο σημείο:

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

Άρθρο 3

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

«ΚΕΦΑΛΑΙΟ III**Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων***Άρθρο 8*

1. Προκειμένου να διευκολυνθεί η υιοθέτηση κοινής στάσης από τα κράτη μέλη όσον αφορά τις αποφάσεις για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας και για να ευνοηθεί έτσι η ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, συνιστάται Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων, η οποία καλείται στο εξής «επιτροπή» και η οποία αποτελείται από αντιπροσώπους των κρατών μελών και της Επιτροπής.
2. Η επιτροπή, ύστερα από αίτηση κράτους μέλους ή της Επιτροπής, επιφορτίζεται με την εξέταση, σύμφωνα με τα άρθρα 9 έως 14, των θεμάτων που έχουν σχέση με την εφαρμογή των άρθρων 5, 11 ή 20 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.
3. Η επιτροπή θεσπίζει τον εσωτερικό της κανονισμό.

Άρθρο 9

1. Για να διευκολυνθεί η απόκτηση αδείας κυκλοφορίας σε δύο τουλάχιστον άλλα κράτη μέλη, λαμβάνοντας δεόντως υπόψη την άδεια που έχει χορηγηθεί σε ένα κράτος μέλος σύμφωνα με το άρθρο 3 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, ο κάτοχος αυτής της αδείας μπορεί να υποβάλει αίτηση στις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών, η οποία να συνοδεύεται με τις πληροφορίες και τα έγγραφα που αναφέρονται στα άρθρα 4, 4α και 4β της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ. Βεβαιώνει ότι ο φάκελος αυτός είναι ίδιος με εκείνον που έγινε δεκτός από το πρώτο κράτος μέλος, διευκρινίζοντας τις ενδεχόμενες προσθήκες, και βεβαιώνει ότι όλοι οι φάκελοι που υποβλήθηκαν στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής είναι ίδιοι.
2. Ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας ειδοποιεί την επιτροπή για την αίτηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, την ενημερώνει σχετικά με το ποια είναι τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και της διαβιβάζει αντίγραφο της αδείας. Επίσης, ενημερώνει σχετικά και το κράτος μέλος που του χορήγησε την πρώτη άδεια και του διαβιβάζει τις ενδεχόμενες προσθήκες στον αρχικό φάκελο· το κράτος αυτό μπορεί να απαιτήσει από τον κάτοχο της αδείας όλα τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που του χρειάζονται για να μπορέσει να ελέγξει ότι οι φάκελοι είναι ίδιοι με το φάκελο για τον οποίο είχε αποφανθεί.
3. Ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας κοινοποιεί τις ημερομηνίες αποστολής των φακέλων στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Μόλις η επιτροπή λάβει γνώση ότι όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη έχουν το φάκελο, ενημερώνει αμέσως όλα τα κράτη μέλη και τον αιτούντα για την ημερομηνία που το τελευταίο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος έλαβε το φάκελο. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη είτε χορηγούν άδεια που να ισχύει στην αγορά τους, μέσα σε προθεσμία 120 ημερών από την προαναφερόμενη ημερομηνία — λαμβάνοντας δεόντως υπόψη τη χορηγηθείσα άδεια σύμφωνα με την παράγραφο 1 — είτε διατυπώνουν αιτιολογημένη αντίρρηση.

Άρθρο 10

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

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

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

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

Άρθρο 11

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

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

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

Άρθρο 12

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

Άρθρο 13

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

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

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

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

Άρθρο 14

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

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

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

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

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

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

Άρθρο 15

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

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

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

Άρθρο 4

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

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

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

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

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

Άρθρο 5

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Λουξεμβούργο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους σε κυκλοφορία

(83/571/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 235,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ⁽¹⁾,τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής ⁽²⁾,

Εκτιμώντας:

ότι η οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου ⁽³⁾ οδήγησε στην προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα στα κράτη μέλη και ότι οι οδηγίες 75/318/ΕΟΚ ⁽⁴⁾ και 75/319/ΕΟΚ ⁽⁵⁾ συνέχισαν την προσέγγιση αυτή και ανέπτυξαν τις αρχές που είχε θέσει η οδηγία 65/65/ΕΟΚ·

ιδίως, ότι η οδηγία 75/318/ΕΟΚ παρέχει ένα γενικό πλαίσιο για τον πειραματισμό στον τομέα των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, απαριθμεί τους διαφόρους τύπους δοκιμών που πρέπει να διεξάγονται και προσδιορίζει ορισμένες αρχές που πρέπει να τηρούνται κατά την εξέταση των αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας·

ότι η πείρα έδειξε ότι ο τρόπος διεξαγωγής και το περιεχόμενο των δοκιμών πρέπει να προσδιοριστούν ακόμη καλύτερα ώστε οι κοινοτικές οδηγίες να εφαρμόζονται ομοιόμορφα όταν διεξάγονται οι δοκιμές και όταν εξετάζονται οι αιτήσεις από τις εθνικές αρχές·

ότι, κατά συνέπεια, χρειάζονται επεξηγηματικές σημειώσεις ώστε να αποφεύγονται διαφορές εκτίμησης κατά την εφαρμογή των προδιαγραφών και των πρωτοκόλλων στα οποία αναφέρεται η οδηγία 75/318/ΕΟΚ· ότι, οι επεξηγηματικές αυτές σημειώσεις θα βοηθήσουν την ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων·

ότι οι δοκιμές για τον προσδιορισμό της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευ-

τικών ιδιοσκευασμάτων πρέπει να προσαρμόζονται συνεχώς στην πρόοδο των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων, χωρίς αυτό να συνεπάγεται σπατάλη των διαθέσιμων πόρων και χωρίς να χρησιμοποιούνται πειραματόζωα περισσότερο από το απολύτως αναγκαίο·

ότι κρίνεται ιδιαίτερα επιθυμητό, αφενός, να αναθεωρούνται περιοδικά οι επεξηγηματικές σημειώσεις ώστε να λαμβάνεται υπόψη η τεχνική πρόοδος και, αφετέρου, να συντάσσονται, σε συμφωνία με τις εθνικές αρχές, νέες επεξηγηματικές σημειώσεις, ανάλογα με τις επιβαλλόμενες προτεραιότητες·

ότι η πρόοδος αυτή στον τομέα της εναρμόνισης, η οποία είναι απαραίτητη στο κοινοτικό επίπεδο, θα ευνοήσει και την αναγνώριση σε διεθνές επίπεδο, των δοκιμών φαρμάκων οι οποίες πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις σημειώσεις αυτές και, κατά συνέπεια, θα αποφεύγεται η επανάληψη των δοκιμών για τις εξαγωγές προς τρίτες χώρες·

ότι ζητήθηκε η γνώμη της Φαρμακευτικής Επιτροπής και της Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων σχετικά με τα μέτρα τα οποία αφορά η παρούσα σύσταση,

ΣΥΝΙΣΤΑ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ:

1. Να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε όσοι ζητούν άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων να τηρούν, κατά τη διεξαγωγή των δοκιμών και κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, τις αρχές και τη μεθοδολογία που περιγράφονται στις επεξηγηματικές σημειώσεις των παραρτημάτων.
2. Να εξετάζουν και να αξιολογούν τις αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με αυτές τις επεξηγηματικές σημειώσεις.

Λουξεμβούργο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

⁽¹⁾ ΕΕ αριθ. C 287 της 9. 11. 1981, σ. 127.

⁽²⁾ ΕΕ αριθ. C 189 της 30. 7. 1981, σ. 39.

⁽³⁾ ΕΕ αριθ. 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65.

⁽⁴⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1.

⁽⁵⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΕΠΑΝΕΙΛΗΜΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Επεξηγηματική σημείωση για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο I, μέρος 2, παράγραφος Β, σημείο 2, προκειμένου να δοθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αυτές οι μελέτες έχουν σκοπό να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με την τοξικότητα ενός προϊόντος σε περιπτώσεις όπου προβλέπεται επανειλημμένη έκθεση σ' αυτό το φάρμακο, ώστε να μπορούν να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη χορήγηση για θεραπευτικούς λόγους, λαμβάνοντας υπόψη τα προϊόντα του βιομετασχηματισμού.

Η διάρκεια των μελετών θα είναι συνάρτηση της συνιστώμενης χρησιμοποίησης στον άνθρωπο ή της προβλεπόμενης διάρκειας έκθεσης του ανθρώπου. Προτείνονται τα παρακάτω διαστήματα χορήγησης για μια καταρχήν συσχέτιση της διάρκειας των μελετών της χρόνιας τοξικότητας με την προβλεπόμενη διάρκεια έκθεσης του ανθρώπου στο φάρμακο.

<i>Προβλεπόμενη διάρκεια αγωγής</i>	<i>Προτεινόμενη διάρκεια των μελετών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση</i>
Μία ή περισσότερες χορηγήσεις μέσα σε μία ημέρα	2 εβδομάδες
Επανειλημμένη χορήγηση μέχρι 7 ημέρες	4 εβδομάδες
Επανειλημμένη χορήγηση μέχρι 30 ημέρες	3 μήνες
Επανειλημμένη χορήγηση πέραν των 30 ημερών	6 μήνες

Η μελέτη τοξικότητας θα διαρκέσει έξι μήνες εάν είναι πιθανό να εκτεθεί ο άνθρωπος στην ουσία για ένα μακρότερο διάστημα, π.χ. σε περιπτώσεις όπου επαναλαμβάνεται συχνά ασυνεχής χορήγηση και συνεπάγεται συνολική έκθεση επί ένα μήνα ή περισσότερο σε διάστημα ενός χρόνου, ή όταν ο οργανισμός κατακρατεί τη μοναδική δόση του φαρμάκου για μεγάλο διάστημα.

Εάν χρειαστεί να γίνουν μελέτες τοξικότητας τριών ή έξι μηνών, θα πρέπει να προβλεφθεί εξέταση υποξείας τοξικότητας που θα διαρκέσει δύο ή τέσσερις εβδομάδες, προκειμένου να καταρτισθεί κλίμακα χρήσιμων δόσεων για μακροπρόθεσμη μελέτη (πρβ. 2.5).

Πράγματι, με τη χορήγηση υπερβολικής δόσης θα επιζούσαν ελάχιστα ζώα μετά τη μελέτη των τριών ή και πλέον μηνών. Μια ελαφριά δόση πάλι, θα εμποδίζε την εμφάνιση τοξικών αλλοιώσεων.

1.1. Γενικές προδιαγραφές για τη μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση

Στο παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ διευκρινίζεται στο μέρος 2, σχετικά με τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές, ότι αυτά τα πειράματα πρέπει να δείξουν κυρίως τα όρια τοξικότητας:

«Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή/και ανατομο-παθολογικές αλλοιώσεις, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών συσίων, και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφάνισης αυτών των αλλοιώσεων σε συνάρτηση με τη δοσολογία.

Γενικά είναι ευκαίιο 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 η επαλήθευση των ορίων της πειραματικής αβλαβείας του εξεταζόμενου προϊόντος».

Επειδή όμως αυτά τα όρια μπορούν να καθοριστούν μόνο εάν ξεπεραστούν, η μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση πρέπει να γίνει έτσι ώστε να αποκαλύψει τα σημάδια της τοξικότητας. Αυτό σημαίνει ότι:

- 1.1.1. Από άποψη μεταβολισμού και φαρμακοκινητικής του φαρμάκου, καλό θα ήταν τα ζώα που επιλέγονται για μακροχρόνιες μελέτες, πριν τεθεί σε κυκλοφορία το προϊόν, να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στον άνθρωπο στη συνηθισμένη κλίμακα των πειραματόζων που χρησιμοποιούνται κανονικά για τις δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση. Εάν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο μεταβολισμό, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.
- 1.1.2. Καλό θα είναι τα όργανα που θα μελετηθούν και τα φαρμακολογικά αποτελέσματα του προϊόντος στο πειραματόζωο να είναι τα ίδια με αυτά που ενέχονται στην προβλεπόμενη θεραπευτική αγωγή του ανθρώπου, εφόσον αυτό είναι γνωστό και εφικτό.
- 1.1.3. Η δοσολογία, η οδός και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει να επιλέγονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν στον οργανισμό του ζώου να λάβει αρκετή ποσότητα του προϊόντος και των μεταβολιτών του, ώστε να καταδειχθούν τα προς μελέτη όργανα όπου παρουσιάζονται επιβλαβείς παρενέργειες. Στην εκπόνηση του πρωτοκόλλου θα ληφθεί υπόψη και η φαρμακοκινητική του προϊόντος.

Σε περίπτωση συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου σε αρκετά υψηλές δόσεις, τα βασικά στάδια είναι τα ακόλουθα:

- α) το φάρμακο συσσωρεύεται στον οργανισμό μέχρι να φθάσει ένα σημείο στασιμότητας
- β) προσαρμογή του οργανισμού στη συσσώρευση του φαρμάκου, στο επίπεδο των οργάνων που πρέπει να επηρεασθούν ή των ενζύμων βιομετασχηματισμού, ή ακόμη των μηχανισμών απέκκρισης
- γ) σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ενεργοποιηθεί δεύτερη μεταβολική οδός μετά από υπερφόρτωση της κύριας μεταβολικής οδού αποτοξίνωσης· μπορεί έτσι να προκύψει νέος τοξικός μεταβολίτης
- δ) εμφάνιση τοξικότητας στο όργανο που πρέπει να επηρεασθεί, η οποία εκδηλώνεται με εξασθένιση των φυσιολογικών λειτουργιών και, τέλος, με παθολογικές αλλοιώσεις.

Η χορήγηση του προϊόντος στα πλαίσια μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση θα αρκούσε, από άποψη δοσολογίας και διάρκειας, για να επιτευχθεί το τελικό στάδιο δ), έτσι ώστε να γίνει δυνατή η εκτίμηση του τύπου τοξικότητας που προκαλείται με χορήγηση υπερβολικής δόσης, καθώς και το πολλαπλάσιο της θεραπευτικής δόσης που επιφέρει τοξικότητα. Στην πράξη δεν μπορούν να χορηγηθούν όλα τα φάρμακα σε δόσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικότητα στο όργανο που πρέπει να επηρεασθεί. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να αποδειχθεί ότι η δόση που χορηγήθηκε είναι η μεγαλύτερη δυνατή και ότι το φάρμακο απορροφήθηκε από τον όλο οργανισμό.

2. ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ

2.1. Ποιότητα του φαρμάκου

Η δραστική ουσία θα πρέπει, κατά το δυνατό, να παρουσιάζει το ίδιο φάσμα προσμίξεων με το προϊόν που θα τεθεί σε κυκλοφορία. Εάν, στην οριστική μορφή χορήγησης, η φαρμακευτική ουσία παρουσιάζει προσμίξεις σημαντικά διαφορετικές, ποσοτικά και ποιοτικά, από ό,τι η παρτίδα που εξετάστηκε, πρέπει να ληφθούν άλλα μέτρα για τον έλεγχο της ενδεχόμενης τοξικότητάς τους. Εάν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα, τα φυσικά χαρακτηριστικά του, όπως οι διαστάσεις των κόκκων, μπορεί να είναι σημαντικά· γι' αυτό, οι φυσικές ιδιότητες και η σταθερότητα της ουσίας που χρησιμοποιείται στις δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση θα πρέπει να διευκρινίζονται σε κάθε περίπτωση. Όταν, σε εξέταση τοξικότητας αυτού του είδους, χρησιμοποιείται δραστική ουσία από περισσότερες παρτίδες, θα πρέπει να σημειώνεται και να αναγνωρίζεται κάθε παρτίδα. Η παρτίδα ή οι παρτίδες που χρησιμοποιούνται στις μελέτες τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση δεν πρέπει να έχουν βαθμό καθαρότητας μεγαλύτερο από ό,τι οι παρτίδες που προορίζονται για το τελικό προϊόν. Όταν το φάρμακο χορηγείται μέσα στην τροφή ή στο πόσιμο νερό, πρέπει να είναι βέβαιο ότι μένει σταθερό σ' αυτό το περιβάλλον.

Ένα νέο έκδοχο που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά θα πρέπει να δοκιμάζεται σύμφωνα με τα ίδια κριτήρια που ισχύουν για τις νέες δραστικές ουσίες.

2.2. Διάρκεια χορήγησης

Η χρονική διάρκεια αυτών των μελετών θα πρέπει να εξαρτάται από την προτεινόμενη θεραπευτική χρησιμοποίηση στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 1).

2.3. Τρόπος χορήγησης

Κάθε φορά που είναι τεχνικά δυνατό, το προϊόν θα χορηγείται διά της οδού που προβλέπεται για τον άνθρωπο και είναι επιθυμητό να αποδεικνύονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα με αυτή την οδό χορήγησης. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση με άλλους τρόπους. Η χορήγηση με εισπνοή μελετάται σε προσάρτημα. Η ποσότητα του φαρμάκου που απορροφάται από το προτεινόμενο σημείο χορήγησης θα πρέπει να είναι γνωστή από μελέτες φαρμακοκινητικής. Όταν το προϊόν ενσωματώνεται στην τροφή ή χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού, ο αιτών πρέπει να αποδεικνύει ότι πράγματι απορροφάται μια λογική και καλώς καθορισμένη ποσότητα φαρμάκου. Σε περίπτωση ενσωμάτωσης της εξεταζόμενης ουσίας στην τροφή ή στο πόσιμο νερό, είναι αναγκαίο να γίνεται μια τακτική ρύθμιση της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στην τροφή ή στο πόσιμο νερό ώστε να πραγματοποιούνται οι αναγκαίες προσαρμογές σε σχέση με την ανάπτυξη του πειραματόζωου και τις αλλαγές της ποσότητας τροφής.

Εκτός από τη γενική τοξικότητα, θα πρέπει και η πιθανότητα τοπικής τοξικότητας στο σημείο της χορήγησης να αποτελεί αντικείμενο μεγάλης προσοχής, π.χ. όταν το φάρμακο αλείφεται στο δέρμα ή χορηγείται ενδοκολπικώς, ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς, εκ του ορθού, υποδορίως, ενδοαρθρικώς, ενδορραχιαίως, επί του επιπεφυκότος, ενδορρινικώς και εκ των ώτων, ή με εισπνοή.

2.4. Συχνότητα χορήγησης

Η ποσότητα ορισμένων προϊόντων στον οργανισμό φτάνει σε επίπεδο ισορροπίας μόνο όταν τα προϊόντα αυτά χορηγούνται κάθε μέρα της εβδομάδας. Κανονικά, η χορήγηση ενός φαρμάκου στα ζώα θα πρέπει να πραγματοποιείται σε αυτή τη βάση. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, θα πρέπει να αιτιολογείται. Όταν η ταχύτητα αποβολής είναι βραδεία, μια λιγότερο συχνή χορήγηση μπορεί να γίνει δεκτή. Μια υψηλή ταχύτητα αποβολής ή μια γαστρική δυσανεξία μπορεί να υποχρεώσει σε χορήγηση των προϊόντων περισσότερο από μία φορά την ημέρα.

2.5. Δοσολογία

Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει:

- α) Μια ισχυρή δόση, κατάλληλη για να προκαλεί τοξικότητα στο υπό μελέτη όργανο κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό ή, αν δεν είναι δυνατό, για να προκαλεί μη ειδική τοξικότητα, ή για να επιτευχθεί το όριο που επιβάλλεται από τον όγκο της χορήγησης.

Στην περίπτωση μελέτης τοξικότητας διαρκείας τριών ή έξι μηνών, θα είναι απαραίτητο να καθορίζεται η δόση αυτή βάσει μιας δοκιμής υποξείας τοξικότητας διαρκείας δύο ή τεσσάρων εβδομάδων, που θα είναι προγραμματισμένη και θα πραγματοποιείται με τρόπο ώστε να καθορίζεται η κλίμακα των δόσεων.

- β) Μια ελαφριά δόση, αρκετή για να προκαλεί κάποιο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα ή το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, ή για να παράγει συγκεντρώσεις στο αίμα αντίστοιχες με τις συγκεντρώσεις που, σύμφωνα με τις προβλέψεις, θα πρέπει να παράγουν τα αποτελέσματα αυτά στον άνθρωπο.
- γ) Μια ενδιάμεση δόση, όπως ο γεωμετρικός μέσος όρος της υψηλής και της ελαφριάς δόσης.
- δ) Η δοκιμή θα πρέπει να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες κατάλληλες παρτίδες μάρτυρες σε ορισμένες περιπτώσεις μια θετική παρτίδα μάρτυρας μπορεί να είναι αναγκαία.

Εντούτοις, οι παραπάνω παρατηρήσεις δεν ισχύουν όταν υπεύθυνο για την τοξικότητα είναι το ίδιο το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα. Παράδειγμα, η υπογλυκαιμία που προκαλείται από τη χορήγηση αντιδιαβητικών παραγόντων.

Ο πειραματιστής θα πρέπει να επισημαίνει τους λόγους που τον οδήγησαν στην επιλογή αυτών των δόσεων.

2.6. Προφάρμακα

Όταν το χορηγούμενο προϊόν αποτελείται από κάποιο προφάρμακο, η μετατροπή του σε ενεργό φάρμακο θα πρέπει να αποδεικνύεται στο είδος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.

3. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

3.1. Ζωικά είδη: εκλογή και χαρακτηρισμός

Τα ζωικά είδη θα πρέπει, κατά το δυνατό, να εκλέγονται με βάση την ομοιότητά τους προς τον άνθρωπο, από φαρμακοκινητική άποψη, συμπεριλαμβανομένης και της βιομετατροπής του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

Το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα του φαρμάκου θα πρέπει, εάν είναι δυνατό, να αποδεικνύεται το λιγότερο σε ένα ζωικό είδος, με τρόπο που να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για το περιθώριο που υπάρχει μεταξύ θεραπευτικού αποτελέσματος και τοξικού αποτελέσματος.

Ο πειραματιστής θα πρέπει να αιτιολογεί την εκλογή του είδους και του στελέχους.

Η χρησιμοποίηση ζώων SPF θα πρέπει κανονικά να αυξάνει την αξία της μελέτης.

3.2. Φύλο

Κανονικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ίσος αριθμός αρσενικών και θηλυκών ζώων.

3.3. Μέγεθος των ομάδων

Κατά τον καθορισμό του μεγέθους των ομάδων, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατό να εμφανιστούν όλα τα σημαντικά τοξικολογικά αποτελέσματα που οφείλονται στη θεραπεία·
- β) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατή η θανάτωση ζώων σε δεδομένα χρονικά διαστήματα πριν από το τέλος της δοκιμής χωρίς να επηρεάζεται η τελική στατιστική ανάλυση·
- γ) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατό να παραμείνει ένας ορισμένος αριθμός ζώων στο τέλος της περιόδου χορήγησης, έτσι ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί το αντιστρεπτό των αλλοιώσεων της τοξικής δράσης στο τέλος της θεραπείας·
- δ) οι βασικές γνώσεις για τις κατηγορίες των μεταβλητών που θα μελετηθούν στα χρησιμοποιούμενα είδη και στελέχη έχουν επίσης ενδιαφέρον για τον καθορισμό του μεγέθους των ομάδων. Εντούτοις, το μέγεθος των ομάδων μαρτύρων και των ομάδων πειραματοζώων θα περιορίζεται πάντοτε από πρακτικούς και οικονομικούς παράγοντες, καθώς και για ανθρωπιστικούς λόγους.

3.4. Αριθμός ειδών

Ο στόχος των μελετών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση είναι η κατασκευή ενός ζωικού μοντέλου για την επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας στον άνθρωπο. Η αξία του μοντέλου, όσον αφορά τον άνθρωπο, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιοτική ομοιότητα μεταξύ του ζωικού μοντέλου και του ανθρώπου. Γενικά, η ομοιότητα αυτή δεν είναι γνωστή. Για να μειωθούν οι κίνδυνοι λάθους προκαλούμενου από την επενέργεια ή την έλλειψη επενέργειας του φαρμάκου σε κάποιο συγκεκριμένο είδος, ο πειραματιστής θα πρέπει να χρησιμοποιεί τουλάχιστον δύο είδη, από τα οποία το ένα δεν θα πρέπει να ανήκει στην κατηγορία των τρωκτικών. Η εκλογή των ειδών θα πρέπει να αιτιολογείται (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

4. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΣΤΕΓΑΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

Οι συνθήκες στέγασης των ζώων πρέπει να είναι πολύ καλές και οι συνθήκες του περιβάλλοντος να ελέγχονται· η τροφή τους πρέπει να έχει σταθερή σύνθεση και να είναι πλήρως γνωστή. Τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να επιτευχθούν οι συνθήκες αυτές πρέπει να περιγράφονται στην έκθεση.

5. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

5.1. Τιμές πριν από την αγωγή και ενδεικτικές τιμές

Ενδεικτικές τιμές σχετικά με την ομάδα των ζώων απαιτούνται για τα μικρά θηλαστικά, και μάλιστα για όλες τις μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές μεταβλητές. Στην περίπτωση ζώων μεγαλύτερου μεγέθους, οι τιμές αυτές, πριν από την αγωγή, πρέπει να μετρηθούν στα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη.

5.2. Παρακολούθηση κατά τη μελέτη**5.2.1. Γενική παρακολούθηση**

Τα ζώα πρέπει να παρακολουθούνται γενικά κατά τη διάρκεια της μελέτης και πρέπει να εξετάζονται τα εξής σημεία: κατανάλωση τροφής, βάρος σώματος, αιματολογία, κλινική χημεία, ανάλυση ούρων, οφθαλμολογία, ηλεκτροκαρδιογράφημα και γενική συμπεριφορά. Η επιλογή των τεχνικών που θα χρησιμοποιηθούν και η εκλογή των άλλων δοκιμασιών θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σημερινή κατάσταση των γνώσεων και το χρησιμοποιούμενο ζωικό είδος. Στην περίπτωση των τρωκτικών, αν απαιτούνται καρδιογραφήματα και οφθαλμολογική εξέταση, ή άλλες ειδικές εξετάσεις, αρκεί να γίνονται μόνο σε ένα περιορισμένο αριθμό ζώων για κάθε επίπεδο δοσολογίας.

5.2.2. Συχνότητα της παρακολούθησης

Η συχνότητα των εξετάσεων, εκτός από τη φάση πριν από την αγωγή και από την τελική παρακολούθηση, πρέπει να εξαρτάται από τις εκδηλώσεις της τοξικότητας καθώς και από τη φαρμάκοινητική του φαρμάκου.

Οι εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης της συλλογής δειγμάτων αίματος) που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης θα πρέπει επίσης να γίνονται στους μάρτυρες και δεν θα πρέπει να επηρεάζουν τα πειραματόζωα έτσι ώστε να υπάρχει κίνδυνος να επηρεασθεί η τελική ερμηνεία των αποτελεσμάτων του ελέγχου τοξικότητας.

5.2.3. Κατανάλωση τροφής

Εφόσον τα προϊόντα χορηγούνται μέσω της τροφής, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην επίδραση του προϊόντος στην κατανάλωση των τροφίμων. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη λήψη του φαρμάκου.

5.3. Τελική παρακολούθηση

Οι τελικές παρατηρήσεις πρέπει να είναι όσο γίνεται περισσότερο πλήρεις. Θα πρέπει να γίνεται αυτοψία σε όλα τα ζώα. Η ιστοπαθολογική εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται, στις παρτίδες υψηλής δόσης και στις παρτίδες-μάρτυρες, σε όλα τα όργανα και σε όλους τους ιστούς που απαριθμούνται στο παράρτημα.

Στα τρωκτικά, η εξέταση των ομάδων που έλαβαν τις μικρότερες δόσεις μπορεί να περιορισθεί στα όργανα και στους ιστούς που εμφανίζουν παθολογικές αλλοιώσεις κατά την αυτοψία. Για τα άλλα είδη, όταν χρησιμοποιούνται λίγα ζώα, η ιστοπαθολογική εξέταση των απαριθμούμενων ιστών πρέπει να γίνει για όλα τα ζώα και για όλες τις δόσεις.

Αν δεν έχει γίνει μικροσκοπική εξέταση των οργάνων, πρέπει να γίνουν εγκλείσεις σε κηρό ή τομές που θα διατηρηθούν για διάστημα πέντε ετών από την ημερομηνία της διάθεσης του φαρμάκου στο εμπόριο, με σκοπό την ενδεχόμενη εξέτασή τους. Τυχόν ιδιαιτερότητες της κυκλοφορίας του φαρμάκου μπορεί να επιβάλουν την πραγματοποίηση συμπληρωματικών ιστοπαθολογικών μελετών.

6. ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η σημαντική ανάπτυξη της ανοσοβιολογίας και η αναγνώριση της σπουδαιότητάς της μας επιβάλλουν να προσέξουμε τις παρενέργειες των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα, έστω κι αν η επίδραση αυτή δεν υπάγεται στην προβλεπόμενη δραστηριότητά τους. Μια τέτοια επίδραση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα δευτερογενή αποτελέσματα (επηρεασμό των μολύνσεων, καρκίνωμα). Επομένως, είναι πολύ σημαντικό, μετά το πέρας της τοξικολογικής μελέτης, να γίνεται μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση της σπλήνας, του θύμου αδένος και ορισμένων λεμφογαγγλίων. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να επισημάνουν όλα τα αποτελέσματα των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα και άρα θα δείξουν αν είναι αναγκαία η πραγματοποίηση συμπληρωματικών δοκιμών.

Δεδομένου ότι αυξάνονται με ταχύ ρυθμό οι σημερινές γνώσεις μας στον τομέα αυτό, οι δοκιμές που πραγματοποιούνται για την εξακρίβωση των ανοσοβιολογικών αποτελεσμάτων ενός φαρμάκου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πρόοδο των επιστημονικών γνώσεων τη συγκεκριμένη στιγμή.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πειραματιστής πρέπει να συναγάγει τα συμπεράσματα των μελετών αυτών.

*Προσάρτημα Α***Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαίσια κάθε μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση**

- Μακροσκοπικές βλάβες
- Μάζες ιστών ή όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών λεμφογαγγλίων)
- Αιματικό έκκριμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφίας θύμου αδένος, λεμφαδενοπάθειας)
- Γαγγλιακό στέλεχος
- Μαστικοί αδένες
- Σιελογόνοι αδένες
- Στέρνον, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και μυελού οστέων)
- Υπόφυση
- Θύμος αδένος
- Τραχεία
- Πνεύμονες
- Καρδιά
- Θυροειδής αδένος
- Οισοφάγος
- Στόμαχος
- Λεπτό έντερο (μέθοδος «rouleau suisse»)
- Κώλον
- Ήπαρ
- Χοληδόχος κύστη
- Πάγκρεας
- Σπλήνα
- Νεφροί
- Επινεφρίδια
- Ουροδόχος κύστη
- Προστάτης
- Όρχεις
- Ωοθήκες
- Μήτρα
- Εγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)
- Οφθαλμοί
- Νωτιαίος μυελός

*Προσάρτημα Β***Διεξαγωγή των δοκιμών τοξικότητας μέσω εισπνοής****1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται στους ανθρώπους μέσω εισπνοής μπορούν να έχουν είτε τη μορφή αερολύματος, το οποίο περιέχει, σε υγρή ή στερεή κατάσταση, τη φαρμακολογικώς ενεργό ουσία, είτε τη μορφή ατμού ή αερίου. Τα τελευταία αυτά προϊόντα χρησιμοποιούνται με τη μορφή εισπνεόμενων αναισθητικών, ενώ τα αερολύματα περιέχουν εν γένει μια φαρμακευτική ουσία η οποία εμφανίζεται με τη μορφή σωματιδίων που εκπέμπονται από προωθητικό αέριο το οποίο, καταρχήν, είναι βιολογικά αδρανές.

Η πραγματοποίηση δοκιμών τοξικότητας μέσω εισπνοής είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις κατά τις οποίες:

- α) μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος με εισπνοή, η φαρμακοκινητική μπορεί να διαφέρει ποιοτικά ή ποσοτικά από το υπόδειγμα το οποίο παρατηρείται μετά τη χορήγηση του προϊόντος μέσω άλλων οδών, ή
- β) το φάρμακο και το προωθητικό αέριο μπορούν να αλληλοεπιδράσουν μέσα στον οργανισμό, ή
- γ) το εισπνεόμενο προϊόν μπορεί να έχει τοπική επίδραση στις αναπνευστικές οδούς, η οποία επίδραση είτε είναι βραχυπρόθεσμη (επίδραση στη λειτουργία των κροσσών ή άλλα σημεία τοπικού ερεθισμού) είτε είναι μακροπρόθεσμη (εμφύσημα, βρογχίτιδα, κακοήθης νεοπλασία).

Τα αερολύματα χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση φαρμάκων είτε (i) για την επίτευξη τοπικής επίδρασης στο αναπνευστικό σύστημα, είτε (ii) για την επίτευξη συστηματικών επιδράσεων με τη χρησιμοποίηση της βλεννογόνου των αναπνευστικών οδών για την απορρόφηση του ενεργού συστατικού, είτε (iii) για την αποφυγή αλλοίωσης των φαρμάκων στον πεπτικό σωλήνα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατό να έχουν πραγματοποιηθεί τοξικολογικές μελέτες του φαρμάκου με τη χρησιμοποίηση άλλων τρόπων χορήγησης, με αποτέλεσμα να έχει ήδη πραγματοποιηθεί εκτεταμένη τοξικολογική μελέτη για τους άλλους τρόπους χορήγησης τη στιγμή κατά την οποία προβλέπονται οι μελέτες τοξικότητας μέσω εισπνοής. Σε άλλες περιπτώσεις, για παράδειγμα, όταν πρόκειται για συστατικά που επενεργούν τοπικά, όπως οι βλεννολυτικές ουσίες, η τοξικολογική μελέτη που χρησιμοποιεί άλλους τρόπους χορήγησης μπορεί να είναι χωρίς αντικείμενο ή πολύ σχετικής ωφέλειας. Κάθε πρόγραμμα τοξικολογικής μελέτης μέσω εισπνοής πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις υφιστάμενες τοξικολογικές ή φαρμακολογικές γνώσεις για το προϊόν αυτό.

2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι πληροφορίες για τις φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας πρέπει να κοινοποιούνται με τον ίδιο τρόπο που ισχύει για κάθε άλλη τοξικολογική μελέτη. Οι άλλες πληροφορίες που πρέπει να παρασχεθούν αφορούν τα χαρακτηριστικά του αερολύματος, και ειδικότερα την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων ή των σταγονιδίων της δραστικής ουσίας και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της ουσίας ή των ουσιών που χρησιμοποιούνται ως προωθητικό αέριο.

Το χρησιμοποιούμενο προωθητικό σύστημα στις μελέτες αυτές θα πρέπει να είναι το ίδιο με το προβλεπόμενο για το τελικό προϊόν. Σε περίπτωση χρησιμοποίησης νέου προωθητικού συστήματος, το σύστημα αυτό θα πρέπει να μελετηθεί σαν να πρόκειται για νέα ενεργό ουσία.

3. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**3.1. Χορήγηση**

Η μέθοδος χορήγησης εξαρτάται από τη φύση της ουσίας και από την προβλεπόμενη χρησιμοποίηση στον άνθρωπο. Για τις μελέτες οξείας τοξικότητας πρέπει να χορηγείται η ουσία απευθείας στις αναπνευστικές οδούς μέσω ρινοτραχειακού σωλήνα ή με τραχειοτομή. Κατά τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν να καθοριστεί απευθείας η χορηγούμενη ποσότητα.

Στην περίπτωση μελετών με έκθεση μεγάλης διάρκειας, κατά γενικό κανόνα, θα είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση θαλάμων έκθεσης «κεφαλή μόνο» ή «μύτη μόνο» ή προσωπίδων εισπνοής. Σε περίπτωση έκθεσης όλου του σώματος, η απόθεση ουσιών στο δέρμα, στο τρίχωμα, στις άνω αναπνευστι-

κές οδούς, καθώς και οι ποσότητες οι οποίες καταπίνονται θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό της δόσης της ουσίας η οποία πρέπει να χορηγείται.

Πρέπει να αποδειχθεί ότι η μέθοδος χορήγησης επιτρέπει στην ουσία να φθάσει στο επιθυμητό σημείο του σώματος.

3.2. Επίπεδο χορήγησης

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ανάλογα με την περίπτωση, τρία επίπεδα δόσης και μία ή περισσότερες ομάδες-μάρτυρες για τις μελέτες εφάπαξ και επανειλημμένης χορήγησης. Είναι δυνατό να επιτευχθούν διαφορετικά επίπεδα έκθεσης στα φάρμακα μεταβάλλοντας τη συγκέντρωση της εισπνεόμενης ουσίας ή μεταβάλλοντας τη διάρκεια της έκθεσης. Κατά την επιλογή του επιπέδου της δόσης, θα πρέπει να εφαρμόζονται, κατά το δυνατό, οι ίδιες αρχές με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν για τις μελέτες τοξικότητας με άλλους τρόπους χορήγησης.

Θα πρέπει να προσδιορίζονται οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκαν τα διαφορετικά επίπεδα δόσεων.

3.3. Διάρκεια της μελέτης

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε ορισμένο βαθμό τουλάχιστο, η διάρκεια της έκθεσης στην οποία πρέπει να υποβληθεί ο άνθρωπος.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Το μεταβολικό διάγραμμα του φαρμάκου που χορηγείται με εισπνοή μπορεί να διαφέρει από το διάγραμμα που παρατηρείται όταν επιλέγονται άλλοι τρόποι χορήγησης. Ο ερευνητής θα πρέπει να εξακριβώσει αν υπάρχουν φαρμακοκινητικές ή μεταβολικές διαφορές που επηρεάζουν την ερμηνεία των τοξικολογικών μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μέσω εισπνοής.

Στην περίπτωση κατά την οποία πραγματοποιείται βιομετασχηματισμός στον ίδιο τον πνεύμονα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα ενζυματικής πρόκλησης της διαδικασίας αυτής.

5. ΖΩΑ

Τα χρησιμοποιούμενα πειραματόζωα στις μελέτες αυτές πρέπει να είναι απηλλαγμένα πνευμονικών μολύνσεων και να μην υπόκεινται στους κινδύνους άλλων πνευμονικών παθήσεων.

Ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων πειραματόζωων σε κάθε ομάδα θα πρέπει να επιλέγεται λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες της στατιστικής ανάλυσης, της διάρκειας του πειράματος και του αριθμού των παρατηρήσεων, των μέτρων και των ενδιάμεσων θανατώσεων που πραγματοποιούνται κατά την περίοδο έκθεσης. Θα επιλέγεται, μεταξύ των ζώων που θα χρησιμοποιούνται για όλες τις μελέτες με επανειλημμένη χορήγηση, τουλάχιστον ένα τρωκτικό και ένα μη τρωκτικό.

6. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Οι ενδιάμεσοι έλεγχοι και οι τελικές μελέτες θα πραγματοποιούνται κατά τον προσδιοριζόμενο τρόπο που ισχύει για τις άλλες μελέτες τοξικότητας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε όλες τις τοπικές επιδράσεις. Αν το φάρμακο πρέπει να χορηγείται κατ' επανάληψη, ίσως καταστούν αναγκαίες ειδικές μελέτες για τη λειτουργία των κροσσών και της μικροχλωρίδας.

Η παρακολούθηση των ποσοστών του φαρμάκου και του προωθητικού αερίου στο αίμα, ή κάθε άλλη μέθοδος εκτίμησης της απορρόφησης του φαρμάκου και του προωθητικού αερίου, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κανονικά χρονικά διαστήματα με την ευκαιρία των δοκιμών επανειλημμένης χορήγησης.

Τελική εξέταση

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, όλα τα ζώα θα υποβάλλονται σε αυτοψία και θα πραγματοποιείται εξέταση των ιστών τους όπως γίνεται και στις άλλες περιπτώσεις τοξικολογικών μελετών.

Στις περιπτώσεις μελετών μέσω εισπνοής, θα πρέπει να ζυγίζονται οι πνεύμονες όλων των ζώων και να γίνεται ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων ιστών από όλα τα εκτεθειμένα σημεία του αναπνευστικού σωλήνα και του σχετικού λεμφικού ιστού.

7. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα θα πρέπει να παρουσιάζονται με τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζεται και για τις άλλες μελέτες τοξικότητας και ο πειραματιστής θα πρέπει να συνάγει τα κατάλληλα συμπεράσματα από τη μελέτη που πραγματοποίησε.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο I, μέρος 2, παράγραφοι Γ και Δ, για την άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η μελέτη των επιπτώσεων στη λειτουργία της αναπαραγωγής θα διεξάγεται σε όλα τα νέα φάρμακα σε τρόπο που να κάνει εμφανή κάθε επίπτωση σχετικά με τη συμπεριφορά της οχείας καθώς και κάθε επίπτωση που είναι δυνατό να συνεπάγεται απώλεια του εμβρύου ή εμβρυακές ανωμαλίες ή να προξενήσει γενετικές αλλοιώσεις, όπως:

- i) τροποποίηση της γονιμότητας ή της πιθανότητας γέννησης μη φυσιολογικών νεογνών λόγω αλλοιώσεων των αρρένων ή/και θηλέων γαμετών,
- ii) παρεμβολή στην ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου στα στάδια της προεμφύτευσης και της εμφύτευσης,
- iii) τοξικές επιπτώσεις στο πρώτο στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου,
- iv) τοξικές επιπτώσεις στα μετέπειτα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου,
- v) τροποποίηση της φυσιολογίας της μητέρας, που συνεπάγεται δευτερογενείς επιπτώσεις στο έμβρυο,
- vi) επιπτώσεις στην ανάπτυξη της μήτρας ή του πλακούντα ή του κυοφορούμενου,
- vii) παρεμβολή στον τοκετό,
- viii) επιπτώσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη και το θηλασμό του τέκνου και τη μητρική γαλακτοφορία,
- ix) καθυστερημένες επιπτώσεις στο τέκνο.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Τα επεξηγηματικά αυτά σημειώματα δεν πρέπει να ερμηνευτούν ως απαράβατες επιταγές και δεν είναι υποχρεωτικό να εφαρμόζονται συστηματικά. Πρέπει να ερμηνεύονται ελαστικά και σύμφωνα με την προτεινόμενη χρήση του φαρμάκου. Είναι απαραίτητο να αιτιολογείται η επιλογή των μελετών.

1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΕΙΔΩΝ

Οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας θα πρέπει κανονικά να πραγματοποιηθούν επί δύο ειδών θηλαστικών, το ένα από τα οποία δεν ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι μελέτες για τη γονιμότητα καθώς και για την περί τη γέννηση περίοδο θα πραγματοποιηθούν τουλάχιστον επί ενός είδους. Αν ξέρουμε ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι παρεμφερής με το μεταβολισμό του φαρμάκου αυτού στον άνθρωπο, καλό είναι να χρησιμοποιηθεί αυτό το είδος. Καλό είναι ένα από τα επιλεγέντα είδη να είναι το ίδιο με αυτό επί του οποίου διεξάγονται μελέτες για τη μακροπρόθεσμη τοξικότητα. Αν τα αποτελέσματα των μελετών επί των δύο αρχικών ειδών είναι αντιφατικά, μπορεί να χρειαστεί να διεξαχθούν μελέτες επί ενός τρίτου είδους. Πρέπει να καθοριστούν τα είδη και τα γενετικά στελέχη που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Κανονικά, το φάρμακο θα χορηγείται σε τρεις διαφορετικές δοσολογίες. Η δυνατότερη δόση πρέπει συνήθως να καταδεικνύει μια κάποια τοξικότητα για τη μητέρα, π.χ. μια μείωση της αύξησης του βάρους. Η ασθενέστερη δόση πρέπει να επαρκεί για να προκαλεί φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα παρόμοια με το επιζητούμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα ή για να εξασφαλίζει συγκεντρώσεις στο αίμα παρόμοιες με εκείνες που απαιτούνται για να προκληθεί το αποτέλεσμα (αυτή η σύσταση δεν εφαρμόζεται αν το ίδιο το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα είναι αιτία τοξικότητας). Η ενδιάμεση δόση μπορεί να είναι γεωμετρικός μέσος της ασθενέστερης και της δυνατότερης.

Το φάρμακο χορηγείται από την οδό ή τις οδούς που προβλέπονται και για την κλινική χορήγηση.

Τα προγράμματα μελέτης των επιδράσεων των φαρμάκων στην αναπαραγωγική λειτουργία περιλαμβάνουν καταρχήν:

- α) μελέτες εμβρυοτοξικότητας: χορήγηση σε δύο είδη ζώων (το ένα να μην είναι τρωκτικό), καθ' όλη τη διάρκεια της εμβρυογενεσίας (οργανογενεσίας)
- β) μία μελέτη γονιμότητας (σε ένα είδος τουλάχιστον). Η χορήγηση σε αρσενικά και θηλυκά ζώα γίνεται αρκετά πριν το ζευγάρωμα ώστε να φανούν όλες οι επιδράσεις του φαρμάκου στη γαμετογένεση. Τα ζώα που παίρνουν το φάρμακο μπορεί να ζευγαρώσουν με ζώα που επίσης παίρνουν το φάρμακο. Σε περίπτωση όμως θετικού αποτελέσματος όσον αφορά ελάττωμα αναπαραγωγής, πρέπει να ξαναγίνει η μελέτη με ζώα που παίρνουν το φάρμακο τα οποία θα ζευγαρώσουν με ζώα που δεν το παίρνουν. Μετά το ζευγάρωμα, τα θηλυκά συνεχίζουν να παίρνουν φάρμακο καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

Τα μισά θηλυκά θα θυσιαστούν κατά την κύηση, κατά προτίμηση λίγες μέρες πριν από την προβλεπόμενη ημερομηνία του τοκετού, και τα έμβρυα θα παραληφθούν με καισαρική τομή και θα εξεταστούν. Τα υπόλοιπα θηλυκά γεννούν κανονικά και μεγαλώνουν τα μικρά τους
- γ) σε ένα είδος τουλάχιστον, μελέτη πριν και μετά τη γέννηση. Η αγωγή καλύπτει το διάστημα της κύησης από το τέλος της οργανομέτρησης μέχρι τον τοκετό και το διάστημα του θηλασμού μέχρι τον απογαλακτισμό.

3. ΑΡΙΘΜΟΣ ΖΩΩΝ

Για κάθε επίπεδο δόσης χρησιμοποιείται αριθμός ζώων ικανός να επιτρέψει έγκυρη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εκτός από τα πρωτεύοντα, ο ελάχιστος αριθμός ζώων που προτείνεται για κάθε επίπεδο δόσης είναι:

- α) μελέτη εμβρυακής τοξικότητας: 20 έγκυα θηλυκά για τα τρωκτικά, 12 έγκυα θηλυκά για τα άλλα είδη
- β) μελέτη γονιμότητας: 24 θηλυκά και 24 αρσενικά
- γ) μελέτη πριν και μετά τη γέννηση: 12 έγκυα θηλυκά.

Εάν χρησιμοποιηθεί και τρίτο είδος, προτείνεται να επιλεγεί με τέτοιο τρόπο ο αριθμός των ζώων που παίρνουν φάρμακο και ο αριθμός των μαρτύρων, ώστε να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα από τη μελέτη.

4. ΕΝΣΤΑΥΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Θα δοθούν πλήρεις διευκρινίσεις για τον ενσταυλισμό και την τοποθέτηση των ζώων σε κλωβούς. Η διατροφή (και τα πρόσθετα) θα καθορισθεί με κάθε λεπτομέρεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης αναπαραγωγής θα πρέπει να υπολογίζεται η φαρμακοκινητική του προϊόντος στο έγκυο θηλυκό. Ο βαθμός έκθεσης του εμβρύου στο φάρμακο θα πρέπει να καθορίζεται, όσο είναι εφικτό τεχνικά.

6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ

- α) Θα πρέπει να εξετάζονται τα έμβρυα που κυοφορούνται από θηλυκά που παίρνουν φάρμακο κατά την εμβρυογένεση. Τα ζώα θα πρέπει να θυσιάζονται και τα έμβρυα να βγουν με καισαρική. Σημειώνεται ο αριθμός κίτρινων σωμάτων, σημείων εμφύτευσης (και ορατών σημείων και όσων προσδιορίζονται με ειδική μέθοδο, π.χ. μέθοδο Salewsky), απορροφήσεων, καθώς και το βάρος και το φύλο κάθε εμβρύου. Κάθε έμβρυο εξετάζεται όσον αφορά τις εξωτερικές ανωμαλίες και γίνεται επίσης κατάλληλη εξέταση του σκελετού ή/και των σπλάχνων σε κάθε έμβρυο. Κάθε φορά που παρατηρείται εμφανής ανωμαλία, γίνονται οι κατάλληλες συμπληρωματικές εξετάσεις. Τα αφύσικα υψηλά ποσοστά απορρόφησης είναι ιδιαίτερα αξιοπρόσεκτα, γιατί μπορεί να σημαίνουν ότι πρέπει να γίνουν συμπληρωματικές μελέτες για συμπτώματα τερατογένεσης στα πρώτα στάδια της κύησης.

- β) Στη μελέτη γονιμότητας, στα θηλυκά που θυσιάζονται κατά την κύηση, τα έμβρυα παραλαμβάνονται με καισαρική και σημειώνονται τα ακόλουθα στοιχεία: ο αριθμός κίτρινων σωμάτων, τα σημεία εμφύτευσης, απορρόφησης, καθώς και το βάρος και το φύλο κάθε εμβρύου. Ερευνώνται σε κάθε έμβρυο ανωμαλίες του σκελετού ή/και των σπλάχνων.

Από τα θηλυκά που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας, γέννησαν κανονικά και μεγάλωσαν τα μικρά τους ως τον απογαλακτισμό, αρκετά μικρά θα διατηρηθούν ζωντανά, ώστε να μεγαλώσουν και να χρησιμεύσουν σε περαιτέρω εξετάσεις. Θα εξετασθούν τα μεταγενέστερα συμπτώματα του φαρμάκου στα μικρά όσον αφορά ανωμαλίες της ακοής, της όρασης και της συμπεριφοράς. Θα προσδιορισθεί η ικανότητα αναπαραγωγής των μικρών, επιτρέποντας τουλάχιστον σε ένα αρσενικό και ένα θηλυκό από κάθε γενιά να ζευγαρώσουν και να γεννήσουν μία φορά (δεν προβλέπεται ζευγάρι αδελφού και αδελφής).

- γ) Τα θηλυκά που παρακολουθούνται πριν και μετά τη γέννηση θα πρέπει να γεννήσουν φυσιολογικά τα μικρά εξετάζονται κατά τον απογαλακτισμό.

Όλα τα ζώα που θυσιάζονται στο τέλος της περιόδου του θηλασμού θα υποβάλλονται σε πλήρη νεκροψία. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα διατηρείται στη ζωή μέρος των απογόνων μέχρι την ενηλικίωση για να εκτιμηθεί η αναπαραγωγική τους ικανότητα και να προσδιορισθούν οι καθυστερημένες επιπτώσεις του φαρμάκου, ιδίως ανωμαλίες στη συμπεριφορά, την ακοή και την όραση.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πειραματιστής πρέπει από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών να βγάλει γενικά συμπεράσματα επισημαίνοντας είτε:

- α) ότι δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαπτικές επιπτώσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής, είτε
- β) ότι υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαπτικές επιπτώσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής που πρέπει να προσδιοριστούν, είτε
- γ) ότι τα δεδομένα δεν επιτρέπουν να εξαχθούν συμπεράσματα.

Εάν έχουν παραλειφθεί ορισμένες μελέτες, ο πειραματιστής πρέπει να δικαιολογήσει την παράλειψη αυτή.

Προσάρτημα

Διάρκεια της γαμετογένεσης

Κατά τις μελέτες πάνω σε τρωκτικά, η χορήγηση φαρμάκου στο αρσενικό πρέπει να διαρκέσει 60 τουλάχιστον ημέρες και στο θηλυκό 14 τουλάχιστον ημέρες πριν από τη συνεύρεση. Τα ζώα πρέπει να είναι ηλικίας 40 περίπου ημερών στην αρχή της φαρμακευτικής αγωγής. Με τα σημερινά δεδομένα γνώσεων, οι αριθμοί αυτοί θεωρούνται αποδεκτοί.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο I, μέρος 2, παράγραφος Ε, προκειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

Το ισχυρότερο αποδεικτικό στοιχείο για το αν μια χημική ένωση παρουσιάζει κίνδυνο καρκινογένεσης για τον άνθρωπο είναι επιδημιολογικής φύσης, αν και τα περισσότερα από τα προϊόντα που έχουν αναγνωρισθεί σαν καρκινογόνα για τον άνθρωπο είναι καρκινογόνα και για τα πειραματόζωα του εργαστηρίου. Δεν έχει αποδειχθεί ότι όλες οι καρκινογόνες για τα ζώα ουσίες είναι καρκινογόνες και για τον άνθρωπο, αλλά είναι δύσκολο να διαβεβαιώσει κανείς ότι μια ένωση δεν είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο όταν αυτό έχει αποδειχθεί σαφώς κατά τις δοκιμές στα ζώα.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων επαγωγικά για τον άνθρωπο αποτελεί δύσκολη διαδικασία, κάποτε αυθαίρετη. Το ιδεώδες θα ήταν να αναλυθούν οι μηχανισμοί που επιφέρουν αύξηση της συχνότητας των πειραματικών όγκων και να καθορισθεί αν μηχανισμοί τέτοιου είδους, στους οποίους ενέχονται συγκεκριμένες βιοχημικές οδοί και οι οποίοι οδηγούν στη δημιουργία πραγματικής καρκινογόνου ουσίας, μπορούν να εφαρμοσθούν στον άνθρωπο. Τα κριτήρια στα οποία στηρίζεται η επαγωγική εξαγωγή συμπερασμάτων μπορούν να ποικίλλουν ανάλογα με τον εξεταζόμενο παράγοντα, τη σχεδιαζόμενη χρήση του παράγοντα αυτού, τη δόση και τον τρόπο χορήγησης αφενός, τα είδη, τον εντοπισμό, τη συχνότητα των όγκων και την απαιτούμενη πειραματική δόση αφετέρου.

Η πιθανότητα κινδύνου καρκινογένεσης στον άνθρωπο αυξάνεται εφόσον υπάρχει μεγάλη παραγωγή κακοήθων όγκων σε συγκεκριμένο ιστό, όταν δίνεται στο πειραματόζωο η υπό εξέταση ουσία με την ίδια οδό που θα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο και σε ίση ή ασθενέστερη δόση από αυτήν που καθορίζει την ελάχιστη τοξικότητα. Όμως, καθώς δεν υπάρχει πειστική απόδειξη για την ύπαρξη κατώτατου ορίου, η αύξηση της συχνότητας καλοήθων όγκων, ή κακοήθων όγκων σε περίπτωση μεγαλύτερης δόσης, ή η περαιτέρω μείωση της λανθάνουσας περιόδου, πρέπει να θεωρηθούν ότι εμπεριέχουν κινδύνους για τον άνθρωπο. Κάτω από τέτοιες συνθήκες ο καρκινογόνος παράγοντας θεωρείται γενικά λιγότερο δραστικός και ο κίνδυνος μπορεί ευκολότερα να αντισταθμιστεί από τα πλεονεκτήματα που συνδέονται με τη θεραπευτική χρήση της ένωσης αυτής.

1. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Οι μελέτες για την καρκινογένεση είναι γενικά αναγκαίες στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- α) όταν το φάρμακο μπορεί να χορηγείται κανονικά επί σημαντική περίοδο της ζωής (συνεχώς, για περίοδο 6 μηνών τουλάχιστον, ή συχνά και διακεκομμένα, ώστε η ολική έκθεση στο φάρμακο να είναι η ίδια), ή
- β) όταν η χημική δομή της ουσίας μπορεί να συνεπάγεται δυνατότητα καρκινογένεσης, ή
- γ) όταν μια ουσία προκαλεί ανησυχίες που οφείλονται:
 - i) σε ορισμένες ιδιάζουσες πλευρές της βιολογικής της δράσης (π.χ. αν ανήκει σε θεραπευτική κλάση της οποίας πολλά μέλη προκάλεσαν θετικά καρκινογόνα αποτελέσματα),
 - ii) στις ιδιότητες της τοξικότητας ή της μακροχρόνιας σώρευσης του ίδιου του φαρμάκου ή των προϊόντων του μεταβολισμού του, που έχουν αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες,
 - iii) σε πειραματικές ενδείξεις ότι προκαλεί μεταλλάξεις ή σε αποτελέσματα βραχυχρόνιων δοκιμών καρκινογένεσης.

Οι δοκιμές καρκινογένεσης δεν θα θεωρηθούν υποχρεωτικά αναγκαίες, εφόσον η υπό εξέταση ουσία χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς των οποίων η στατιστικώς αναμενόμενη ζωή είναι βραχύτερη από τον απαραίτητο στην καρκινογόνο δύναμη χρόνο για να εκδηλωθεί στον άνθρωπο. Αν τυχόν οι συνθήκες αλλάξουν και κάποιο φάρμακο της τελευταίας αυτής κατηγορίας χρησιμοποιηθεί για θεραπεία λιγότερο σοβαρών παθήσεων, τότε οι δοκιμές καρκινογένεσης γίνονται απαραίτητες. Οι αδιάλυτες ουσίες που δεν απορροφώνται είναι δυνατό να μην απαιτούν συμβατική μελέτη καρκινογένεσης.

2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

Οι μελέτες καρκινογένεσης, όταν είναι αναγκαίες, θα πρέπει κανονικά να διενεργούνται σε δύο είδη. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου στα χρησιμοποιούμενα είδη πρέπει να είναι γνωστός και, κατά προτίμηση, να παρουσιάζει ομοιότητες με το μεταβολισμό του φαρμάκου στον άνθρωπο. Θα ληφθούν υπόψη οι γνωστές αντιδράσεις των ειδών και στελεχών στα παρόμοια χημικά προϊόντα. Θα αποφευχθεί η χρησιμοποίηση ειδών και στελεχών που παρουσιάζουν κανονικά μεγάλη συχνότητα αυτόματης εμφάνισης όγκων. Οι πειραματιστές θα επιλέξουν είδη και στελέχη ευαίσθητα σε μια ή περισσότερες καρκινογόνες ουσίες. Δεν θα απαιτούνται συστηματικά θετικοί μάρτυρες, αλλά θα σημειώνεται η συχνότητα της αυτόματης εμφάνισης όγκων στα χρησιμοποιούμενα στελέχη.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

α) Οδός και συχνότητα χορήγησης

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται, όσο αυτό είναι δυνατό, από την οδό που προβλέπεται για την ανθρώπινη θεραπευτική. Σε περίπτωση ανάγκης, θα παρέχεται η απόδειξη της απορρόφησης του προϊόντος. Η χορήγηση θα είναι κανονικά καθημερινή.

β) Επίπεδα δόσης

Οι δοκιμές καρκινογένεσης θα πρέπει κανονικά να διεξάγονται σε τρία επίπεδα δοσολογίας. Η μέγιστη δόση πρέπει να προκαλεί ελάχιστο τοξικό αποτέλεσμα, π.χ. απώλεια βάρους 10 % ή επιβράδυνση της ανάπτυξης, ή ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο-στόχο. Ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο-στόχο θα εμφανίζονται με τη διαταραχή των κανονικών φυσιολογικών λειτουργιών και, στο τέλος, με παθολογικές αλλοιώσεις. Η ελάχιστη δόση πρέπει να είναι διπλάσια ή τριπλάσια από τη μέγιστη δόση στη θεραπευτική του ανθρώπου, ή διπλάσια ή τριπλάσια από τη δόση που προκαλεί φαρμακολογικές επιπτώσεις στα ζώα. Η ενδιάμεση δόση θα αποτελεί το γεωμετρικό μέσο όρο της υψηλής και της χαμηλής δόσης.

Εξαιρέσεις των αρχών αυτών μπορούν να παρουσιασθούν, π.χ. όταν η τοξική δόση του προϊόντος είναι πολύ μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση· στις περιπτώσεις αυτές, η μέγιστη αποδεκτή δόση μπορεί να θεωρηθεί ότι ισοδυναμεί με το εκατονταπλάσιο της ανθρώπινης θεραπευτικής δόσης, στο μέτρο που αυτό είναι τεχνικά πραγματοποιήσιμο.

4. ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΛΕΥΡΕΣ

Τα ζώα θα πρέπει αρχικά να είναι υγιή και να διατηρούνται σ' αυτή την κατάσταση σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Είναι απαραίτητα υψηλά κριτήρια ενσταυλισμού. Θα ληφθούν ειδικές προφυλάξεις για τη δοκιμή καρκινογόνων ουσιών που εισπνέονται ή είναι πτητικές.

Πρέπει να διευκρινίζεται σαφώς η φαρμακευτική ποιότητα της ή των χρησιμοποιούμενων παρτίδων.

α) Ηλικία των ζώων κατά την έναρξη της μελέτης

Οι μελέτες καρκινογένεσης θα πρέπει να αρχίσουν το συντομότερο δυνατό μετά τον απογαλακτισμό, δηλαδή μόλις τα ζώα συνηθίσουν στη διατροφή και το περιβάλλον τους.

β) Διάρκεια των μελετών

Συνιστάται σήμερα να γίνονται μελέτες επί 24 μήνες σε αρουραίους και επί 18 μήνες σε ποντικούς και χάμστερ. Όταν το ποσοστό επιβίωσης αυξάνει, είναι χρήσιμο να παρατείνονται οι μελέτες σε 30 μήνες για τον αρουραίο και σε 24 μήνες για τον ποντικό, ή, ακόμη, καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ζώων, δηλαδή εφόσον επιζεί το 20 % των ζώων-μαρτύρων.

γ) Αριθμός ζώων ανά ομάδα

Για τις συνήθεις δοκιμές με τον ποντικό, τον αρουραίο και το χάμστερ προτείνεται για κάθε φύλο να ληφθούν 50 ζώα ανά ομάδα, καθώς και δύο ομάδες-μάρτυρες 50 ζώων ανά φύλο, που να παίρνουν μόνο το έκδοχο από την ίδια οδό (στις πιο πολλές περιπτώσεις, το φάρμακο αναμειγνύεται με την τροφή).

δ) *Διατροφή*

Οι τροφές για ζώα που βρίσκονται στο εμπόριο είναι διάφορες· θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για να εξασφαλιστεί μια όσο το δυνατόν ομοιόμορφη διατροφή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης καρκινογένεσης. Πρέπει να παρέχεται η πλήρης σύνθεση της δίαιτας των ζώων.

5. ΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Οι μελέτες καρκινογένεσης πρέπει να προγραμματίζονται με τέτοιο τρόπο που να εξασφαλίζεται η συλλογή όσο γίνεται περισσότερων στοιχείων από τα πειραματόζωα, αλλά καμία έρευνα που πραγματοποιείται με σκοπό τη συλλογή πρόσθετων στοιχείων για την τοξικότητα δεν πρέπει να παραβλάπτει τον κύριο στόχο, ο οποίος είναι η εκτίμηση του καρκινογόνου χαρακτήρα του φαρμάκου. Οι πληροφορίες για την απορρόφηση, τη διάχυση και το μεταβολισμό του προϊόντος, καθώς και το ζήτημα της ενδεχόμενης σώρευσής του ή των ενζυματοεπαγωγικών ενεργειών του, πρέπει να εξερευνηθούν με άλλες μελέτες τοξικότητας.

6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι απαραίτητο να επιλεγεί ένα κατάλληλο πειραματικό σχέδιο, και ιδίως:

- i) τα κλουβιά που περιέχουν τα ζώα των ομάδων και τα ζώα-μάρτυρες πρέπει να κατανέμονται στο χώρο όπου βρίσκονται τα ζώα έτσι ώστε να αποφευχθεί κάθε παρενέργεια που θα οφείλεται σε παράγοντα του εξωτερικού περιβάλλοντος·
- ii) τα ζώα θα μοιραστούν τυχαία στις πειραματικές μονάδες (δηλαδή τα κλουβιά) και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για να καταστούν τα δείγματα τυχαία πρέπει να περιγραφεί με σαφήνεια·
- iii) αν, για πρακτικούς λόγους που οφείλονται στο χειρισμό μεγάλου αριθμού ζώων, αποφασίζεται να κλιμακωθεί η έναρξη της μελέτης, είναι σκόπιμο να αντιπροσωπεύονται όλες οι ομάδες σε κάθε έναρξη με ίσο αριθμό ζώων· στην περίπτωση κλιμακωμένης έναρξης, πρέπει να αναφερθεί η στιγμή που αρχίζει η μελέτη στις διάφορες παρτίδες.

7. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΘΑ ΓΙΝΟΥΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

7.1. **Νεκροψία**

Πρέπει να γίνει πλήρης νεκροψία όλων των ζώων που πέθαναν κατά τη διάρκεια του πειράματος ή θυσιάστηκαν λόγω κακής γενικής κατάστασης.

Στο τέλος της δοκιμής, όλα τα ζώα που έχουν επιζήσει πρέπει να θυσιαστούν και να γίνει πλήρης αυτοψία σε καθένα από αυτά. Τα τοξικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορούν να αποκαλύψουν ορισμένα σημεία που πρέπει να εξεταστούν με ιδιαίτερες εξετάσεις. Αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορούν να διευκολύνουν την ερμηνεία των βλαβών που έχουν παρατηρηθεί.

7.2. **Ιστοπαθολογία**7.2.1. *Ανίχνευση της καρκινογένεσης*

- i) Πρέπει να γίνει μικροσκοπική εξέταση όλων των ιστών και οργάνων που απαριθμούνται στον κατάλογο και που λαμβάνονται από όλα τα ζώα που έλαβαν την ισχυρή δόση και όλα τα ζώα-μάρτυρες,

καθώς και

- ii) των ιστών κάθε ζώου, οποιασδήποτε παρτίδας, στο οποίο ανακαλύφθηκαν, κατά τη νεκροψία, μακροσκοπικές βλάβες οιασδήποτε μορφής.

Αν τα αποτελέσματα που έδωσε το σημείο i) δείχνουν ότι σχηματίστηκαν όγκοι σε ένα ή περισσότερα όργανα ή ιστούς πρέπει να εξεταστούν,

- iii) οι ιστοί και τα όργανα των ζώων που έχουν λάβει μέση ή μικρή δόση, ακόμη και αν είναι κανονικοί από μακροσκοπική άποψη.

Όλοι οι απαριθμούμενοι ιστοί όλων των ζώων που πέθαναν ή θυσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης πρέπει να υποβληθούν σε μικροσκοπικό έλεγχο.

7.2.2. *Ανίχνευση της τοξικότητας*

Από τα τοξικά αποτελέσματα που διαπιστώθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορεί να προκύψει η ανάγκη να μελετηθούν ιδιαίτερες πλευρές του θέματος.

Οι αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορεί να φανούν χρήσιμες για την ερμηνεία όλων των παρατηρούμενων βλαβών. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην οδό λήψης του φαρμάκου, αν αυτή είναι άλλη από τη στοματική.

8. ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

8.1. Ορισμοί

Ένα νεόπλασμα (όγκος) συνίσταται από πληθυσμό ανωμάτων κυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από αναρχικό και αυξημένο πολλαπλασιασμό, καθώς και από άλλα λιγότερο καθορισμένα μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Ένας κακοήθης όγκος είναι ένα νεόπλασμα που προσβάλλει τους περιβάλλοντες ιστούς και αναπτύσσει μεταστάσεις. Γενικά, ένας όγκος, χαρακτηρίζεται καλοήθης ή κακοήθης ανάλογα με τα ιστοπαθολογικά φαινόμενα και το συσχετισμό που διαπιστώνει ο παθολογοανατόμος μεταξύ των παρατηρούμενων αλλοιώσεων και μιας βιολογικής συμπεριφοράς την οποία γνωρίζουμε, βάσει προηγούμενων πειραμάτων, ότι επισυμβαίνει σε όγκους που παρουσιάζουν παρεμφερή χαρακτηριστικά.

Για την περιγραφή των όγκων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συμβατική ιστοπαθολογική ορολογία, ακολουθώντας σαφώς καθορισμένες ταξινομήσεις (π.χ. του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας).

8.2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Πρέπει, κατ' αρχάς, να συνοψιστούν χωριστά τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε καθεμία από τις ομάδες ζώων που έπαιξαν το ρόλο πειραματόζωου ή μάρτυρα κάνοντας διάκριση των φύλων, και αναφέροντας:

1. τον αριθμό των ζώων που εξετάστηκαν καθώς και τα αποτελέσματα των ατομικών μακρο- και μικροσκοπικών εξετάσεων
2. τους αριθμούς (και τα ποσοστά επί τοις εκατό) των ζώων που παρουσίασαν όγκους, διευκρινίζοντας τον τύπο κάθε όγκου και τον ιστό που διαταράχθηκε και κάνοντας διάκριση, όσο είναι δυνατόν, μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων
3. σε περίπτωση που ορισμένα ζώα παρουσίασαν έναν ή περισσότερους όγκους του ίδιου ή διαφορετικών τύπων, τη συχνότητα κατανομής: του συνολικού αριθμού των όγκων που βρέθηκαν στο ζώο και του συνολικού αριθμού των κακοήθων όγκων που βρέθηκαν στο ζώο· αν οι όγκοι δεν μπορούν να καταμετρηθούν, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία μέθοδος υπολογισμού του αριθμού των όγκων
4. την ημερομηνία θανάτου κάθε ζώου
5. την ημερομηνία σχηματισμού κάθε ιστολογικής μάζας (που ανακαλύπτεται με ψηλάφηση), την ανάπτυξή της και, ενδεχομένως, την ιστοπαθολογική όψη της.

9. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο τρόπος ανάλυσης και οι δοκιμές στατιστικής παρουσίασης που χρησιμοποιούνται θα είναι προσαρμοσμένα στα πειραματικά αποτελέσματα και στο βασικό πειραματικό σχήμα. Οι στατιστικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν θα αναλυθούν με σαφήνεια.

Τα αποτελέσματα θα εκφραστούν ως εξής:

- i) συνολικός αριθμός ζώων που παρουσίασαν όγκους
- ii) συνολικός αριθμός όγκων
- iii) συνολικός αριθμός όγκων που αναπτύχθηκαν σε συγκεκριμένο ιστό
- iv) συνολικός αριθμός όγκων θεωρούμενων ως κακοήθων
- v) περίοδος λανθάνουσας παρουσίας του όγκου (θα χρησιμοποιηθούν αναλογιστικές μέθοδοι).

Η ανάλυση θα βασιστεί:

- α) στην εκτίμηση της ύπαρξης οποιουδήποτε αποτελέσματος της μελετώμενης ουσίας, το οποίο προκύπτει από τη σύγκριση μεταξύ της αντίδρασης των τριών ομάδων ζώων που έγιναν αντικείμενο πειραματισμού, θεωρουμένων ως ενιαίο σύνολο, και της αντίδρασης δύο ομάδων ζώων-μαρτύρων, επίσης θεωρουμένων ως ενιαίο σύνολο·
- β) στην εκτίμηση, για κάθε επίδραση που διαπιστώνεται, της ύπαρξης σχέσης επίδρασης-δόσης όπως μπορεί να εμφανιστεί από τη σύγκριση των ανταποκρίσεων των περιπτώσεων στις οποίες δόθηκε χαμηλή, μέση και υψηλή δόση. Η εκτίμηση αυτή είναι στατιστικά ανεξάρτητη από αυτή που αναφέρεται στο σημείο α).

Η εκτίμηση της επίδρασης άλλων παραγόντων, όπως ο θάνατος ζώων λόγω άλλων νόσων και η πρόωγη θανάτωση ζώων λόγω κλινικής διαπίστωσης όγκων, θα διευκολυνθεί από τη συμβουλή ειδικού της στατιστικής. Τα ειδικά τεστ στατιστικής σημαντικότητας που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί η επίδραση ή η ύπαρξη σχέσης επίδρασης-δόσης σκοπίμως δεν ορίζονται ειδικότερα εδώ. Τα πειραματικά στοιχεία μπορεί να απαιτούν διαφορετική μέθοδο ανάλυσης για κάθε πείραμα.

Θα θεωρηθεί ότι η εξεταζόμενη ουσία έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τον κίνδυνο νεοπλαστικών εξαλλοιώσεων εάν μία από τις παραπάνω ανταποκρίσεις είναι σημαντικά αυξημένη (ή αν η διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου έχει μειωθεί σημαντικά). Η ένωση θα θεωρείται ότι είναι δραστικότερη ως προς τα ζώα όταν πολλές από τις παραπάνω ανταποκρίσεις είναι διαφορετικές και όταν υπάρχει απόδειξη και της ύπαρξης της επίδρασης και του συσχετισμού επίδρασης-δόσης. Τυχόν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων στα ζώα στα οποία χορηγείται το φάρμακο, σε σχέση με τα ζώα στα οποία δεν χορηγείται, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ανεξάρτητα από τον υποτιθέμενο ή αποδεδειγμένο μηχανισμό ανάπτυξης των όγκων αυτών, αλλά πρέπει να σημειώνεται κάθε ιδιαίτερη περίπτωση. Τα επόμενα παραδείγματα αφορούν τις ειδικές μεταβολικές διεργασίες ενός είδους (στον ποντικό *griseofulvine* και το μεταβολισμό των πορφυρινών), έντονο ερεθισμό των ενδοκρινών αδένων (ιδίως στους σκύλους) ή, ακόμα, την ύπαρξη ιδιαίτερων χαρακτήρων σε ένα είδος πειραματόζων (κυστεόλιθοι στους ποντικούς).

Διαφορετικές περιπτώσεις μπορούν να οδηγήσουν σε:

- i) αύξηση της συχνότητας ή μείωση του διαστήματος μέχρι την εμφάνιση των κακοήθων όγκων·
- ii) αύξηση της συχνότητας των καλοήθων όγκων·
- iii) δημιουργία όγκων εντοπισμένων στο σημείο της χορήγησης.

10. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Τα νέα προϊόντα καλό είναι να υποβάλλονται σε δοκιμές μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων. Ωστόσο, οι υπάρχουσες τεχνικές που επιτρέπουν να καθοριστεί, μέσω σύντομων δοκιμών, η μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος δράση των χημικών ουσιών δεν μπορούν να υποκαταστήσουν, στα πειράματα με ζώα του εργαστηρίου, τις κλασικές δοκιμές καρκινογένεσης για τον καθορισμό της καρκινογόνου δύναμης ενός φαρμάκου. Αν τα αποτελέσματα των σύντομων δοκιμών είναι θετικά, θα υπάρχει πάντα ανάγκη για συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης αν η παραγωγή του φαρμάκου πρέπει να συνεχιστεί. Αν οι μελέτες δώσουν αρνητικά αποτελέσματα, πάλι υπάρχει ανάγκη πραγματοποίησης κλασικών μελετών όταν οι μελέτες αυτές ενδείκνυνται για τους λόγους που εκτίθενται στην προαναφερόμενη παράγραφο 1.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εναπόκειται στο μελετητή να εξάγει συμπεράσματα από αυτές τις μελέτες.

*Προσάρτημα***Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαίσια των δοκιμών καρκινογένεσης**

- Μακροσκοπικές βλάβες
- Μάζες ιστών ή όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών λεμφογαγγλίων)
- Αιματικό έκκριμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφίας θύμου αδένος, λεμφαδενοπάθειας)
- Γαγγλιακό στέλεχος
- Μαστικοί αδένες
- Σιελογόνοι αδένες
- Στέρνον, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και μυελού οστών)
- Υπόφυση
- Θύμος αδένος
- Τραχεία
- Πνεύμονες
- Καρδιά
- Θυροειδής αδένος
- Οισοφάγος
- Στόμαχος
- Λεπτό έντερο (μέθοδος «rouleau suisse»)
- Κώλον
- Ήπαρ
- Χοληδόχος κύστη
- Πάγκρεας
- Σπλήνα
- Νεφροί
- Επινεφρίδια
- Ουροδόχος κύστη
- Προστάτης
- Όρχεις
- Ωοθήκες
- Μήτρα
- Εγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)
- Οφθαλμοί
- Νωτιαίος μυελός

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΖΩΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο I, μέρος 2, παράγραφοι ΣΤ και Ζ, προκειμένου να εγκριθεί η κυκλοφορία στην αγορά ενός νέου φαρμάκου

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σημείωμα αυτό αφορά τη διαχρονική εξέλιξη της απορρόφησης, της κυκλοφορίας, της απέκκρισης και του μεταβολισμού νέων φαρμάκων από την άποψη της ασφάλειας που παρουσιάζουν. Τα στοιχεία αυτά είναι απαραίτητα σε πολλά στάδια της εκτίμησης ενός φαρμάκου, προκειμένου, για παράδειγμα:

- α) να προσδιοριστεί η στάθμη του φαρμάκου και των μεταβολιτών του, όπως και η κινητική τους στο αίμα, τα βιολογικά υγρά και τα όργανα·
- β) να ληφθούν πληροφορίες για τις σχέσεις μεταξύ της τοξικότητας στο επίπεδο του οργάνου-στόχου και των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, τα οργανικά υγρά και τα όργανα·
- γ) να εκτιμηθεί η δυνατότητα πρόκλησης ενζυματικής λειτουργίας και σώρευσης του φαρμάκου σε περίπτωση επανειλημμένης χορήγησης·
- δ) να επιλεγούν, στο μέτρο του δυνατού, τα ζωικά είδη που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στα πλαίσια τοξικολογικών μελετών ανάλογα με τις ομοιότητες που παρουσιάζουν με τον άνθρωπο, από την άποψη της εξέλιξης του φαρμάκου, και να προσδιοριστεί η δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων των τοξικολογικών αυτών εξετάσεων και στον άνθρωπο.

2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Πρέπει να υπάρχουν προδιαγραφές σχετικά με τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας, όπως και με τη σταθερότητα του σκευάσματος.

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης ενός σημασμένου φαρμάκου, θα πρέπει να αναφέρεται η θέση της σήμανσης στο μόριο όπως και η ειδική δράση της ουσίας. Πρέπει να λαμβάνεται δε υπόψη η πιθανή μεταβολική του εξέλιξη κατά την επιλογή της θέσης σήμανσης.

3. ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα στοιχεία σχετικά με την ποσότητα του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο αίμα, τα βιολογικά υγρά, τα όργανα και τις απεκκρίσεις μπορούν να λαμβάνονται με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους. Ο πειραματιστής πρέπει να τεκμηριώνει λεπτομερώς τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, την ισχύ τους και τη δυνατότητα επανάληψης των πειραμάτων, συμπεριλαμβανομένων και της ειδικότητας, της ορθότητας και της ακρίβειάς τους. (Η μελέτη της διαχρονικής εξέλιξης των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων μπορεί να δώσει χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες.)

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης σημασμένων φαρμάκων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι η στάθμη του δείκτη στα βιολογικά υγρά δυνατόν να μην αντιστοιχεί με τη στάθμη του αμετάβλητου φαρμάκου, αλλά ότι μπορεί να περιλαμβάνει και σημασμένους μεταβολίτες και παράλληλα παράγωγα. Δεν πρέπει να αμελείται η δυνατότητα μιας ανταλλαγής ισοτόπων με τις ενδογενείς ενώσεις.

4. ΕΙΔΗ

Γενικά, τα ζωικά είδη που χρησιμοποιούνται για τις ανάγκες των μελετών αυτών είναι αυτά που χρησιμοποιούνται συνήθως στο εργαστήριο για τις φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες. Αν επιλεγούν άλλα είδη, πρέπει να δηλωθεί ο λόγος της επιλογής αυτής.

Μια προκαταρκτική μελέτη της κινητικής και του μεταβολισμού του φαρμάκου σε έναν περιορισμένο αριθμό ανθρώπων μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την επιλογή του ζωικού είδους που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τις μελέτες τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση.

5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Στο μέτρο του δυνατού, για τις δόσεις και τις οδούς χορήγησης πρέπει να ληφθεί υπόψη η κλινική χρησιμοποίηση που προβλέπεται για το φάρμακο. Μια από τις επιλεγόμενες οδούς χορήγησης πρέπει να εγγυάται την απορρόφηση του φαρμάκου, αν αυτό αντιστοιχεί στη χρησιμοποίηση που προτείνεται να γίνει στον άνθρωπο.

6. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Πρέπει να παρασχεθούν πληροφορίες για τα ακόλουθα σημεία:

- i) απορρόφηση (κλάσμα απορρόφησης και ταχύτητα)
- ii) κατανομή στα κυριότερα όργανα και ιστούς, και χρονική εξέλιξη στα βιολογικά υγρά
- iii) ημιζωή στο αίμα, στο πλάσμα και στον ορό
- iv) πρωτεϊνική σταθεροποίηση στο πλάσμα
- v) χαρακτηρισμός του «προφίλ» μεταβολισμού στα περιττώματα και, εάν αυτό είναι πραγματοποιήσιμο, αναγνώριση των κύριων προϊόντων του μεταβολισμού
- vi) οδός και χρονική εξέλιξη της απέκκρισης του φαρμάκου και των προϊόντων του μεταβολισμού του
- vii) εάν η έκκριση διά της χολής είναι η κύρια οδός αποβολής, πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα εντεροηπατικού κύκλου
- viii) να γίνει προσπάθεια να συνταχθεί ποιοτικός απολογισμός της χορηγούμενης δόσης
- ix) πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα πρόκλησης ενζυματικών επιδράσεων. Αν διαπιστωθούν τέτοιες επιδράσεις, να εξεταστεί η σημασία τους σε συνάρτηση με την προτεινόμενη χρησιμοποίηση του φαρμάκου.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις δοκιμές αυτές πρέπει να συναχθούν τα κατάλληλα συμπεράσματα, λαμβανομένων υπόψη και των αντικειμενικών σκοπών που δηλώνονται στην παράγραφο 1.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

Επεξηγηματική σημείωση για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο II, μέρος 3, παράγραφος Γ, σημείο 2, προκειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ

Οι αιτούντες έχουν υποχρέωση να αιτιολογούν τον συγκεκριμένο συνδυασμό δραστικών ουσιών που προτείνουν. Οι ειδικοί φαρμακευτικοί συνδυασμοί θεωρούνται παραδεκτοί μόνον εφόσον ο προτεινόμενος συνδυασμός βασίζεται σε βάσιμες θεραπευτικές αρχές.

Πρέπει να εκτιμώνται τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα κάθε πάγιου συνδυασμού σε σύγκριση με τα κλινικά του μειονεκτήματα, για να καθορίζεται κατά πόσο συμφωνεί με τις επιταγές των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα των ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. τη βελτίωση της σχέσης θεραπευτικών/τοξικών αποτελεσμάτων, σε περίπτωση π.χ. ενίσχυσης του θεραπευτικού αποτελέσματος·
2. την απλούστευση της θεραπευτικής αγωγής, η οποία μπορεί έτσι να γίνει καλύτερα δεκτή από τον άρρωστο.

Τα μειονεκτήματα των ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. το γεγονός ότι και αν ο συνδυασμός ανταποκρίνεται στις ανάγκες του μέσου αρρώστου, σπάνια έχει εκείνη ακριβώς τη σύσταση που αντιστοιχεί καλύτερα στις ανάγκες του συγκεκριμένου ατόμου·
2. τη σώρευση των παρενεργειών.

Οι συνδυασμοί μπορούν, κατ' αρχήν, να μη θεωρούνται λογικοί αν η βιολογική περίοδος υποδιπλασιασμού ή/και η διάρκεια της δράσης διαφέρουν σημαντικά, δεν απορρίπτονται όμως αναγκαστικά αν μπορεί να αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός είναι κλινικώς βάσιμος παρά τις διαφορές αυτές, αν π.χ. το ένα συστατικό λειτουργεί αυξάνοντας την απορρόφηση του άλλου, ή αν τα συστατικά ασκούν την επίδρασή τους διαδοχικά.

Μπορεί να θεωρείται δικαιολογημένη η προσθήκη μιας ουσίας που καταπολεμεί τις παρενέργειες ενός άλλου συστατικού, υπό τον όρο ότι οι παρενέργειες αυτές παρατηρούνται συχνά.

Δεν είναι επιθυμητή η προσθήκη συστατικού με δυσάρεστα δευτερεύοντα αποτελέσματα ως μέσου αποτροπής της κατάχρησης.

Οι ουσίες που έχουν κρίσιμο εύρος δοσολογίας ή χαμηλό θεραπευτικό δείκτη δεν προσφέρονται κατά κανόνα ως συστατικά ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών.

2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι ενδείξεις που αναφέρονται για τη χρήση ενός ειδικού φαρμακευτικού συνδυασμού πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να δικαιολογείται η παρουσία κάθε συστατικού για καθεμία ένδειξη. Η σύσταση του παρασκευάσματος πρέπει να είναι τέτοια ώστε η ποσότητα και η αναλογία του κάθε συστατικού να προσφέρεται για όλες τις ενδεικνυόμενες χρήσεις.

Είναι προφανές ότι οι «ενδείξεις» πρέπει να αντιστοιχούν σε σαφέστερη παθολογική κατάσταση, λειτουργική διαταραχή, σύνδρομο ή παθολογική οντότητα. Τα διάφορα συστατικά του συνδυασμού μπορεί να έχουν ως σκοπό την ταυτόχρονη ανακούφιση των διάφορων συμπτωμάτων της εν λόγω κατάστασης, δεν πρέπει όμως το κάθε ξεχωριστό σύμπτωμα να θεωρείται ένδειξη για τη χρήση του ειδικού φαρμακευτικού συνδυασμού, αφού το ίδιο σύμπτωμα μπορεί να παρουσιάζεται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, ενώ για τη θεραπεία του συγκεκριμένου αυτού συμπτώματος τα άλλα συστατικά μπορεί να είναι τελείως άχρηστα.

3. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Μπορεί να γίνει κάποια διάκριση ανάμεσα στην έκταση των μελετών που απαιτούνται για τους ειδικούς συνδυασμούς που είναι πολύ παρόμοιοι με ήδη χρησιμοποιούμενους συνδυασμούς, υπό τον όρο ότι η χρήση των τελευταίων βασίζεται σε πλήρη και αξιόπιστη τεκμηρίωση, και εκείνων που απαιτούνται για συνδυασμούς που είναι κατ' ουσίαν καινούριοι (είτε γιατί τα συστατικά τους φάρμακα δεν συνδυάζονται συνήθως είτε γιατί η ποσοτική σύσταση είναι ασυνήθιστη, είτε γιατί το ένα από τα συστατικά είναι τελείως καινούριο).

Κατά γενικό κανόνα, οι μελέτες ασφαλείας των φαρμακευτικών συνδυασμών πρέπει να γίνονται σε ζώα με τις ίδιες αναλογίες δραστικών ουσιών όπως και στους προτεινόμενους συνδυασμούς. Δεν απαιτείται η διενέργεια τέτοιων μελετών όταν όλα τα συστατικά έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά και με ασφάλεια σε ανθρώπους, για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, σε συνδυασμούς ίδιους ή πολύ παρόμοιους, και υπάρχει σχετικά μ' αυτούς αξιόπιστη τεκμηρίωση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών πρέπει να έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. Προκειμένου για γνωστούς συνδυασμούς, μπορούν να γίνονται δεκτά εξακριβωμένα στοιχεία της βιβλιογραφίας. Για νέους συνδυασμούς πρέπει να γίνονται κλινικές δοκιμές ώστε να προσδιορίζεται ο ρόλος του καθενός συστατικού μέσα στο σύνολο.

4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Πρέπει πάντοτε να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συστατικών. Όταν υπάρχει περίπτωση φαρμακευτικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, ο αιτών πρέπει να παρέχει στοιχεία που να αποδεικνύουν είτε ότι δεν συμβαίνουν τέτοιες αλληλεπιδράσεις είτε ότι είναι γνωστές και καθορισμένες.

5. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αν υπάρχει εύλογη υπόνοια ότι κάποιος ειδικός φαρμακευτικός συνδυασμός είναι επιβλαβέστερος ή προξενεί παρενέργειες συχνότερες από ό,τι τα συστατικά του χορηγούμενα χωριστά, ο αιτών πρέπει να παρέχει αποδείξεις ότι αυτό δεν συμβαίνει στα πλαίσια της θεραπευτικής χρήσης, ή ότι τα πλεονεκτήματα του συνδυασμού, π.χ. η αυξημένη του αποτελεσματικότητα, αντισταθμίζουν με το παραπάνω τα προαναφερόμενα μειονεκτήματα.

6. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Ο φαρμακευτικός συνδυασμός πρέπει να είναι ασφαλής και αποτελεσματικός σε όλο το φάσμα των συνιστώμενων δόσεων.

7. ΣΥΝΘΕΤΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Οι αρχές που διέπουν τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς εφαρμόζονται και κατά την εξέταση των παρασκευασμάτων που περιέχουν διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα μέσα στην ίδια συσκευασία, προοριζόμενα για ταυτόχρονη ή διαδοχική χορήγηση.

8. ΧΗΜΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΑ

Οι ουσίες αυτού του τύπου, οι οποίες διασπώνται σε δύο ή περισσότερα δραστικά συστατικά πριν απορροφηθούν, μπορούν, για την εφαρμογή των προηγούμενων διατάξεων, να θεωρούνται ως πάγιοι συνδυασμοί αυτών των ουσιών και όχι ως ιδιαίτερες χημικές ουσίες.

ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

για την τροποποίηση της οδηγίας 65/269/ΕΟΚ περί ενοποίησης ορισμένων κανόνων σχετικά με τις άδειες για τις οδικές εμπορευματικές μεταφορές μεταξύ των κρατών μελών, καθώς και της πρώτης οδηγίας του Συμβουλίου της 23ης Ιουλίου 1962 περί θεσπίσεως ορισμένων κοινών κανόνων για ορισμένες οδικές μεταφορές εμπορευμάτων μεταξύ κρατών μελών

(83/572/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 75,

την πρόταση της Επιτροπής ⁽¹⁾,τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ⁽²⁾,τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής ⁽³⁾,

Εκτιμώντας:

ότι η καθιέρωση μιας πολυμερούς άδειας για τις ενδοκοινοτικές οδικές μετακομίσεις μπορεί να επιτρέψει μια πιο ορθολογική οργάνωση των εν λόγω μεταφορών και να αυξήσει έτσι την παραγωγικότητα των ειδικευμένων στο θέμα αυτό επιχειρήσεων

ότι, κατά συνέπεια, πρέπει να τροποποιηθεί η οδηγία 65/269/ΕΟΚ ⁽⁴⁾, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 73/169/ΕΟΚ ⁽⁵⁾, για να εισαχθεί η εν λόγω άδεια

ότι ενδείκνυται να συγκεντρωθούν σε μία μόνη οδηγία οι ρυθμίσεις που αφορούν τις ενδοκοινοτικές οδικές μετακομίσεις, ότι πρέπει, κατά συνέπεια, να τροποποιηθεί επίσης η πρώτη οδηγία του Συμβουλίου της 23ης Ιουλίου 1962 ⁽⁶⁾, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 82/50/ΕΟΚ ⁽⁷⁾,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Η οδηγία 65/269/ΕΟΚ τροποποιείται ως εξής:

1. Στο πρώτο εδάφιο του άρθρου 2, διαγράφονται οι λέξεις «ή το άλλο».

2. Στο άρθρο 2 προστίθενται τα ακόλουθα εδάφια:

«Η άδεια που χορηγείται για τις μετακομίσεις που πραγματοποιούνται από επιχειρήσεις που διαθέτουν ειδικό προσωπικό και υλικό για το σκοπό αυτό, ισχύει για τις μεταφορές που εκτελούνται μεταξύ των κρατών μελών και για τις μεταφορές υπό διαμετακόμιση μέσω του εδάφους κρατών μελών.

Οι μεταφορές αυτές δεν πρέπει να υπόκεινται σε καθεστώς ποσοτώσεων.

Η παρούσα διάταξη δεν τροποποιεί τους όρους από τους οποίους κάθε κράτος μέλος εξαρτά την είσοδο των δικών του υπηκόων.»

3. Το παράρτημα συμπληρώνεται από το υπόδειγμα άδειας που περιλαμβάνεται στο παράρτημα της παρούσας οδηγίας.

Άρθρο 2

Στο παράρτημα II της πρώτης οδηγίας του Συμβουλίου της 23ης Ιουλίου 1962, το σημείο 4 καταργείται.

Άρθρο 3

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να συμμορφωθούν με την παρούσα οδηγία το αργότερο την 1η Ιανουαρίου 1984. Ενημερώνουν αμέσως σχετικά την Επιτροπή.

Άρθρο 4

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Λουξεμβούργο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

(1) ΕΕ αριθ. C 307 της 24. 11. 1982, σ. 4.

(2) ΕΕ αριθ. C 277 της 17. 10. 1983, σ. 161.

(3) ΕΕ αριθ. C 90 της 5. 4. 1983, σ. 1.

(4) ΕΕ αριθ. 88 της 24. 5. 1965, σ. 1469/65.

(5) ΕΕ αριθ. L 181 της 4. 7. 1973, σ. 20.

(6) ΕΕ αριθ. 70 της 6. 8. 1962, σ. 2005/62.

(7) ΕΕ αριθ. L 27 της 4. 2. 1982, σ. 22.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΑΔΕΙΑΣ
ΓΙΑ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΜΕΤΑΚΟΜΙΣΕΙΣ**

(Λευκό έντυπο — πρόσθια όψη)
(Διαστάσεις 15 × 21 cm)

(Συντάσσεται στις επτά επίσημες γλώσσες της Κοινότητας)

Κράτος που χορηγεί την άδεια

(Διεθνές διακριτικό σήμα της χώρας)	(Αρμόδιος οργανισμός)
-------------------------------------	-----------------------

Περίοδος ισχύος της άδειας

Άδεια αριθ. ...

για τις διεθνείς μετακομίσεις

Η παρούσα άδεια επιτρέπει στον/στην

.....

.....

(Όνομα ή εμπορική επωνυμία και πλήρης διεύθυνση του μεταφορέα)

να πραγματοποιεί διεθνείς μετακομίσεις, σε διαδρομές μεταξύ των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας, με μεμονωμένο όχημα ή με συνδυασμό συζευγμένων οχημάτων, καθώς και να κινεί τα ανωτέρω οχήματα χωρίς φορτίο σε ολόκληρο το έδαφος της Κοινότητας.

Η παρούσα άδεια ισχύει από τις

έως τις

Εξεδόθη στ, στ

(Υπογραφή και σφραγίδα του οργανισμού
που εκδίδει την άδεια — κράτος στο οποίο
είναι εγγεγραμμένο το όχημα)

(Λευκό έντυπο — οπίσθια όψη)

Γενικοί όροι

Η παρούσα άδεια πρέπει να ευρίσκεται επί του οχήματος και να επιδεικνύεται σε κάθε ζήτηση από τους υπαλλήλους που είναι επιφορτισμένοι με τον έλεγχο.

Επιτρέπει την πραγματοποίηση μόνο διεθνών οδικών μετακομίσεων. Δεν ισχύει για τις εσωτερικές μεταφορές.

Δεν μεταβιβάζεται σε τρίτους.

Ο μεταφορέας είναι υποχρεωμένος να συμμορφώνεται, στο έδαφος κάθε κράτους μέλους, με τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που ισχύουν στο κράτος αυτό και, ιδίως, με αυτές που αφορούν τις μεταφορές και την κυκλοφορία.

ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

σχετικά με τα αντίμετρα στον τομέα των διεθνών θαλάσσιων μεταφορών

(83/573/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 84 παράγραφος 2,

Εκτιμώντας:

ότι τα αποτελέσματα του συστήματος πληροφόρησης στη ναυτιλία, το οποίο δημιουργήθηκε σύμφωνα με τις διατάξεις των αποφάσεων 78/774/ΕΟΚ ⁽¹⁾, 79/4/ΕΟΚ ⁽²⁾, 80/1181/ΕΟΚ ⁽³⁾, 81/189/ΕΟΚ ⁽⁴⁾ και 82/870/ΕΟΚ ⁽⁵⁾, καθώς και η εμπειρία ορισμένων κρατών μελών, δείχνουν ότι πρέπει να καθορισθεί κατάλληλη κοινοτική διαδικασία σχετικά με αντίμετρα στον τομέα διεθνών θαλάσσιων μεταφορών έναντι τρίτων χωρών, τα οποία μπορούν να λάβουν τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΑΠΟΦΑΣΗ:

Άρθρο 1

Όταν ένα κράτος μέλος λάβει ή σκοπεύει να λάβει αντίμετρα στον τομέα των διεθνών θαλάσσιων μεταφορών έναντι τρίτων χωρών, διαβουλεύεται με τα άλλα κράτη μέλη και την Επιτροπή σύμφωνα με τη διαδικασία διαβουλεύσεων που καθιερώνει η απόφαση 77/587/ΕΟΚ ⁽⁶⁾.

Άρθρο 2

1. Τα κράτη μέλη καταβάλλουν προσπάθεια, στα πλαίσια των διαβουλεύσεων που αναφέρονται στο άρθρο 1, για να συντονίσουν όλα τα αντίμετρα που ενδέχεται να λάβουν.

2. Το Συμβούλιο μπορεί να αποφασίσει ομοφώνως ότι

τα κράτη μέλη εφαρμόζουν από κοινού κατάλληλα αντίμετρα που αποτελούν τμήμα της εθνικής τους νομοθεσίας.

Άρθρο 3

Εφόσον τα κράτη μέλη προβαίνουν στις διαβουλεύσεις που αναφέρονται στο άρθρο 1, θα πρέπει, αν χρειαστεί, να διευκρινίζουν όσο το δυνατόν περισσότερο τα εξής:

- α) τις εξελίξεις που προκάλεσαν τη λήψη αντιμέτρων
- β) την περιοχή ναυσιπλοΐας στην οποία πρόκειται να εφαρμοσθούν τα αντίμετρα
- γ) τη φύση των ναυτιλιακών υπηρεσιών που θίγονται (π.χ. τακτικές γραμμές)
- δ) τη φύση των αντιμέτρων που έχουν ληφθεί ή που θα ληφθούν
- ε) τη διάρκεια ισχύος των αντιμέτρων
- στ) την αναλογία των αντιμέτρων προς την επελθούσα ζημία.

Άρθρο 4

Τα κράτη μέλη διατηρούν το δικαίωμα να εφαρμόζουν μονομερώς εθνικά αντίμετρα.

Άρθρο 5

Η παρούσα απόφαση απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Λουξεμβούργο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

(1) ΕΕ αριθ. L 258 της 21. 9. 1978, σ. 35.

(2) ΕΕ αριθ. L 5 της 9. 1. 1979, σ. 31.

(3) ΕΕ αριθ. L 350 της 23. 12. 1980, σ. 44.

(4) ΕΕ αριθ. L 88 της 2. 4. 1981, σ. 32.

(5) ΕΕ αριθ. L 368 της 28. 12. 1982, σ. 42.

(6) ΕΕ αριθ. L 239 της 17. 9. 1977, σ. 23.

ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

για την τρίτη τροποποίηση της οδηγίας 76/768/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των αναφερομένων στα καλλυντικά προϊόντα

(83/574/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Έχοντας υπόψη:

Άρθρο 1

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

Η οδηγία 76/768/ΕΟΚ τροποποιείται ως εξής:

την πρόταση της Επιτροπής ⁽¹⁾,

1. Προστίθεται το παράρτημα VII, το οποίο επισυνάπτεται στην παρούσα οδηγία. Απαριθμεί τα φίλτρα υπεριωδών ακτίνων που μπορούν να περιέχονται στα καλλυντικά προϊόντα με τις εκεί οριζόμενες προϋποθέσεις.

τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ⁽²⁾,

2. Στο άρθρο 4 προστίθενται τα ακόλουθα σημεία:

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής ⁽³⁾,

«ζ) φίλτρα υπεριωδών ακτίνων εκτός από εκείνα που απαριθμούνται στο μέρος 1 του παραρτήματος VII·

Εκτιμώντας:

η) φίλτρα υπεριωδών ακτίνων τα οποία απαριθμούνται στο μέρος 1 του παραρτήματος VII, πέραν των ορίων και εκτός των προϋποθέσεων που καθορίζονται εκεί.»

ότι η οδηγία 76/768/ΕΟΚ ⁽⁴⁾, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 83/496/ΕΟΚ ⁽⁵⁾, προβλέπει στο άρθρο 11 ότι η Επιτροπή, επί τη βάσει των αποτελεσμάτων των προσφάτων επιστημονικών και τεχνικών ερευνών, υποβάλλει στο Συμβούλιο πρόσφορες προτάσεις για τη σύνταξη καταλόγων των επιτρεπομένων ουσιών·

3. Στο άρθρο 5, προστίθενται τα ακόλουθα εδάφια:

ότι, επί τη βάσει των τελευταίων επιστημονικών και τεχνικών ερευνών, είναι δυνατόν να συνταχθεί κατάλογος των ουσιών οι οποίες επιτρέπονται ως φίλτρα υπεριωδών ακτίνων·

«Μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 1988, τα κράτη μέλη επιτρέπουν τη διάθεση στην αγορά καλλυντικών προϊόντων που περιέχουν φίλτρα υπεριωδών ακτίνων, τα οποία απαριθμούνται στο μέρος 2 του παραρτήματος VII, μέσα στα όρια και με τις προϋποθέσεις που αναφέρονται εκεί.

ότι και οι αναγκαίες τροποποιήσεις για την προσαρμογή του παραρτήματος VII στην τεχνική πρόοδο πρέπει να θεσπισθούν σύμφωνα με τη διαδικασία της Επιτροπής που έχει συσταθεί με την οδηγία 76/768/ΕΟΚ·

Την 1η Ιανουαρίου 1989 αυτά τα φίλτρα υπεριωδών ακτίνων:

ότι η ένδειξη της ημερομηνίας λήξεως για τα καλλυντικά προϊόντα η σταθερότητα των οποίων είναι μικρότερη των τριών ετών, όπως προβλέπεται στο άρθρο 6 παράγραφος 1 στοιχείο γ) της οδηγίας 76/768/ΕΟΚ, δεν δικαιολογείται για τα καλλυντικά προϊόντα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμα και μετά την ημερομηνία αυτή· ότι η ένδειξη της ημερομηνίας ελάχιστης διάρκειας είναι, συνεπώς, καταλληλότερη,

- ή επιτρέπονται οριστικά (μέρος 1 του παραρτήματος VII),
- ή απαγορεύονται οριστικά (παράρτημα II),
- ή διατηρούνται στο παράρτημα VII, μέρος 2, για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα,
- ή διαγράφονται από όλα τα παραρτήματα.»

4. Στο άρθρο 6 παράγραφος 1, το σημείο γ) αντικαθίσταται ως εξής:

«γ) τη χρονολογία ελάχιστης διάρκειας. Χρονολογία ελάχιστης διάρκειας ενός καλλυντικού προϊόντος είναι η χρονολογία έως την οποία το προϊόν αυτό, διατηρούμενο σε κατάλληλες συνθήκες, συνεχίζει να εκπληρώνει την αρχική του

(1) ΕΕ αριθ. C 32 της 9. 2. 1982, σ. 2.

(2) ΕΕ αριθ. C 307 της 14. 11. 1983, σ. 105.

(3) ΕΕ αριθ. C 310 της 30. 11. 1981, σ. 5.

(4) ΕΕ αριθ. L 262 της 27. 9. 1976, σ. 169.

(5) ΕΕ αριθ. L 275 της 8. 10. 1983, σ. 20.

λειτουργία και, ιδιαίτερα, παραμένει σύμφωνο με το άρθρο 2.

Η χρονολογία ελάχιστης διάρκειας δηλώνεται με την ένδειξη «Να χρησιμοποιηθεί κατά προτίμηση πριν από το τέλος . . .» και ακολουθεί:

- είτε η χρονολογία η ίδια,
- είτε η ένδειξη του τμήματος της επισήμανσης όπου αυτή αναφέρεται.

Αν χρειάζεται, οι ενδείξεις αυτές συμπληρώνονται με την αναφορά των προϋποθέσεων ή τηρήρηση των οποίων επιτρέπει την εξασφάλιση της δηλούμενης διάρκειας.

Η χρονολογία συνίσταται στην αναγραφή, καθαρά και με τη σειρά, του μήνα και του έτους. Για τα καλλυντικά προϊόντα η ελάχιστη διάρκεια των οποίων ξεπερνάει τους 30 μήνες, η αναγραφή της χρονολογίας διάρκειας δεν είναι υποχρεωτική.»

5. α) Στο άρθρο 6 παράγραφος 1 σημείο δ), οι λέξεις «των παραρτημάτων III, IV και VI» αντικαθίστανται από τις λέξεις «των παραρτημάτων III, IV, VI και VII»·
- β) στο άρθρο 8 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο, οι λέξεις «των παραρτημάτων II έως VI» αντικαθίστανται από τις λέξεις «των παραρτημάτων II έως VII»·
- γ) στο άρθρο 8 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο, οι λέξεις «παραρτήματα III έως VI» αντικαθίστανται από τις λέξεις «παραρτήματα III έως VII».

Άρθρο 2

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε, από την 1η Ιανουαρίου 1987, ούτε οι κατασκευα-

στές ούτε οι εισαγωγείς, οι εγκατεστημένοι στην Κοινότητα, να διαθέτουν στην αγορά προϊόντα που δεν ικανοποιούν τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας.

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε τα προϊόντα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 να μην μπορούν πλέον να πουληθούν ούτε να διατεθούν στον τελικό καταναλωτή μετά τις 31 Δεκεμβρίου 1988.

Άρθρο 3

1. Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για να συμμορφωθούν προς την παρούσα οδηγία το αργότερο στις 31 Δεκεμβρίου 1984. Ενημερώνουν αμέσως σχετικά την Επιτροπή.

2. Τα κράτη μέλη φροντίζουν να γνωστοποιούν στην Επιτροπή το κείμενο των διατάξεων εσωτερικού δικαίου που θεσπίζουν στον τομέα που διέπει η παρούσα οδηγία.

Άρθρο 4

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Λουξεμβούργο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

«ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

Κατάλογος των φίλτρων υπεριώδων ακτίνων που μπορούν να περιέχονται στα καλλυντικά προϊόντα

Κατά την έννοια της παρούσας οδηγίας, τα φίλτρα υπεριώδων ακτίνων είναι ουσίες που περιέχονται σε καλλυντικά προϊόντα αντηλιακής προστασίας και προορίζονται ειδικά να φιλτράρουν ορισμένες υπεριώδεις ακτινοβολίες για να προστατεύουν το δέρμα από ορισμένες επιβλαβείς επιδράσεις των ακτινοβολιών αυτών.

Αυτά τα φίλτρα υπεριώδων ακτίνων μπορούν να προστεθούν σε άλλα καλλυντικά προϊόντα μέσα στα όρια και με τις προϋποθέσεις που καθορίζονται στο παρόν παράρτημα.

Άλλα φίλτρα υπεριώδων ακτίνων που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα μόνο για την προστασία των προϊόντων από τις υπεριώδεις ακτινοβολίες δεν περιλαμβάνονται στον παρόντα κατάλογο.

ΜΕΡΟΣ I

Κατάλογος φίλτρων υπεριώδων ακτίνων που επιτρέπεται να περιέχονται στα καλλυντικά προϊόντα

Αύξων αριθμός	Ουσία	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που πρέπει να περιέχονται υποχρεωτικά στην επισήμανση
α	β	γ	δ	ε
1	4-αμινοβενζοϊκό οξύ	5 %		
2	Μεθοθειική 3-(4-τριμεθυλαμμώνιο βανζυλιδενο) καμφορά	6 %		
3	Σαλικυλικό ομομενθύλιο (σαλικυλικό 3, 3, 5-τριμεθυλοκυκλοεξύλιο)	10 %		
4	2-υδροξυ-4-μεθοξυβενζοφαινόνη	10 %		Περιέχει 2-υδροξυ-4-μεθοξυβενζοφαινόνη ⁽¹⁾
5	B-ιμιδαζολο-4 (5)-ακρυλικό οξύ και ο αιθυλεστέρας του	2 % (σε οξύ)		
6	2-φαινυλοβενζιμιδοζολο-5-σουλφονικό οξύ και άλατά του με κάλιο, νάτριο και τριαιθανολαμίνη	8 % (σε οξύ)		

⁽¹⁾ Μη απαιτούμενη ένδειξη, εάν η συγκέντρωση είναι ίση ή μικρότερη από 0,5 % και εάν η ουσία χρησιμοποιείται μόνο για την προστασία του προϊόντος.

ΜΕΡΟΣ 2

Κατάλογος φίλτρων υπεριωδών ακτίνων που επιτρέπεται να περιέχονται προσωρινά στα καλλυντικά προϊόντα

Αύξων αριθμός	Ουσία	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που πρέπει να περιέχονται υποχρεωτικά στην επισήμανση
α	β	γ	δ	ε
1	4-bis (υδροξυπροπυλο)-αμινοβενζοϊκός αιθυλεστέρας, μείγμα ισομερών	5 %		
2	π-αμινοβενζοϊκό αιθοξυαιθύλιο	10 %		
3	π-διμεθυλαμινοβενζοϊκό αμύλιο	5 %		Περιέχει π-διμεθυλαμινοβενζοϊκό αμύλιο ⁽¹⁾
4	π-αμινοβενζοϊκό γλυκερίλιο	5 %	Να μην περιέχει βενζοκαΐνη	
5	π-διμεθυλαμινοβενζοϊκό 2-αιθυλεξύλιο	8 %		
6	Σαλικυλικό 2-αιθυλεξύλιο	5 %		
7	ο-αμινοβενζοϊκό (ανθρανιλικό) 3,3,5-τριμεθυλοκυκλοεξυλο-N-ακετύλιο (ομομενθυλο-N-ακετύλιο)	2 %		
8	Κινναμικό (β-φαινυλακρυλικό) κάλι	2 %		
9	4-μεθοξυκινναμικά άλατα καλίου, νατρίου και διαιθανολαμίνης	8 % (σε οξύ)		
10	4-μεθοξυκινναμικό προπύλιο	3 %		
11	Σαλικυλικά άλατα καλίου, νατρίου και τριαιθανολαμίνης	2 % (σε οξύ)	Το pH του τελικού προϊόντος πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να μην ελευθερώνεται το οξύ	Να μη χρησιμοποιείται για παιδιά κάτω των τριών ετών
12	4-μεθοξυκινναμικό αμύλιο, μείγμα ισομερών	10 %		
13	4-μεθοξυκινναμικό 2-αιθυλεξύλιο	10 %		
14	4-μεθοξυκινναμικό 2-αιθοξυαιθύλιο	5 %		
15	Τριελαϊκό διυδροξυ-3,4 [(τριυδροξυ-3,4,5-βενζοΰλ) οξύ]-5 βενζοϊκό οξύ	4 %		
16	2-υδροξυ-4-μεθοξυ-4'-μεθυλοβενζοφαινόνη	4 %		Περιέχει 2-υδροξυ-4-μεθοξυ-4'-μεθυλο-βενζοφαινόνη ⁽¹⁾

(¹) Μη απαιτούμενη ένδειξη, εάν η συγκέντρωση είναι ίση ή μικρότερη από 0,5 % και εάν η ουσία χρησιμοποιείται μόνο για την προστασία του προϊόντος.

Αύξων αριθμός	Ουσία	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που πρέπει να περιέχο- νται υποχρεωτικά στην επισήμανση
α	β	γ	δ	ε
17	2-υδροξυ-4-μεθοξυβενζοφαινονο-5-σουλφονικό οξύ και το άλας του με νάτριο	5 % (σε οξύ)		
18	2-αιθυλεξυλο-4'-φαινυλοβενζοφαινονο-2-καρβοξυλικό	10 %		
19	2-φαινυλο-5-μεθυλοβενζοξαζόλη	4 %		
20	3,4-διμεθοξυφαινυλογλυoxyλικό νάτριο	5 %		
21	Διανισούλομεθάνιο	6 %		
22	5-(3,3-διμεθυλο-2-νορβορνυλιδενο) 3-πεντεν-2-όνη	3 %		
23	αλφα-(οξο-2-βορνυλιδενο-3)-π-ξυλενο-2-σουλφονικό οξύ	6 %		
24	αλφα-(οξο-2-βορνυλιδενο-3)-τολουενο-4-σουλφονικό οξύ και τα άλατά του	6 %		
25	(Μεθυλο-4-βενζυλιδενο)-3-βορνανόνη-2	6 %		
26	Βενζυλιδενο-3 βορνανόνη-2	6 %		
27	αλφα-κυανο-4-μεθοξυκινναμικό οξύ και ο εξυλεστέρας του	5 %		
28	4-(ισοπροπυλο-4 φαινυλο)-1 φαινυλο-3 προπανοδιόνη 1,3	5 %		
29	Σαλικυλικό π-ισοπροπυλοβενζύλιο	4 %		
30	4-μεθοξυκινναμικό κυκλοεξύλιο	1 %		
31	Tert-βουτυλο-4-φαινυλο)-1 (μεθοξυ-4 φαινυλο)-3 προπα- νοδιόνη-1,3	5 %»		

ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

για την τροποποίηση της οδηγίας 71/316/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των σχετικών με τις κοινές διατάξεις για τα όργανα μετρήσεως και τις μεθόδους μετρολογικού ελέγχου

(83/575/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Έχοντας υπόψη:

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

την πρόταση της Επιτροπής ⁽¹⁾,

τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ⁽²⁾,

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής ⁽³⁾,

Εκτιμώντας:

ότι η οδηγία 71/316/ΕΟΚ ⁽⁴⁾ στοχεύει στην πραγματοποίηση της ελεύθερης κυκλοφορίας των οργάνων μετρήσεως στο εσωτερικό της Κοινότητας, εναρμονίζοντας τις αποκλίνουσες εθνικές νομοθεσίες σχετικά με το μετρολογικό έλεγχο και καθορίζοντας για το σκοπό αυτό κατάλληλες διαδικασίες εγκρίσεως προτύπου ΕΟΚ και αρχικού ελέγχου ΕΟΚ, καθώς και μεθόδους μετρολογικού ελέγχου ΕΟΚ·

ότι η πείρα που αποκτήθηκε στον τομέα των οργάνων μετρήσεως, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, καθιστά αναγκαία την τροποποίηση ορισμένων άρθρων της εν λόγω οδηγίας·

ότι οι μέθοδοι ελέγχου, που εφαρμόζονται σήμερα, επιτρέπουν την πραγματοποίηση του αρχικού ελέγχου ΕΟΚ κατά τρόπο διαφορετικό από εκείνον του ελέγχου οργάνων κατά μονάδα·

ότι στην οδηγία 71/316/ΕΟΚ, όταν εκδόθηκε, δεν ήταν δυνατό να ληφθούν υπόψη οι εξελίξεις αυτές· ότι από τότε ορισμένα κράτη μέλη έχουν εισαγάγει στις εθνικές τους νομοθεσίες προδιαγραφές οι οποίες ανταποκρίνονται στις εξελίξεις αυτές·

ότι, συνεπώς, προκειμένου να καταστεί δυνατή η εναρμόνιση των εθνικών νομοθεσιών που θεσπίστηκαν για το σκοπό αυτό, πρέπει να τροποποιηθούν και να συμπληρωθούν οι κοινοτικές προδιαγραφές στο θέμα αυτό,

Άρθρο 1

Η οδηγία 71/316/ΕΟΚ τροποποιείται ως εξής:

1. Το άρθρο 1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

« Άρθρο 1

1. α) Η παρούσα οδηγία αφορά τα όργανα μετρήσεως, τα μέρη αυτών των οργάνων μετρήσεως, τις συμπληρωματικές διατάξεις καθώς και τις εγκαταστάσεις μετρήσεως, τα οποία καλούνται “όργανα”.

β) Η παρούσα οδηγία αφορά επίσης τις μονάδες μετρήσεως, την εναρμόνιση των μεθόδων μετρήσεως και μετρολογικού ελέγχου και, ενδεχόμενως, τα αναγκαία μέσα για την εφαρμογή τους.

γ) Αφορά επίσης τον καθορισμό, τη μέθοδο μετρήσεως, το μετρολογικό έλεγχο καθώς και τη σήμανση ποσοτήτων προσυσκευασμένων προϊόντων.

2. Τα κράτη μέλη δεν μπορούν να αρνηθούν, να απαγορεύσουν ή να περιορίσουν τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά ή/και τη θέση σε χρήση ενός οργάνου ή ενός προϊόντος που αναφέρεται στην παράγραφο 1, εφοδιασμένου με σφραγίδα ή/και σήμα ΕΟΚ υπό τους όρους που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία και στις σχετικές ειδικές οδηγίες, για λόγους σχετικούς με την παρούσα οδηγία και τις σχετικές ειδικές οδηγίες.

3. Τα κράτη μέλη αποδίδουν στην έγκριση προτύπου ΕΟΚ και στον αρχικό έλεγχο ΕΟΚ την ίδια αξία όπως και στις αντίστοιχες εθνικές πράξεις.

4. Οι ειδικές οδηγίες που αφορούν τα θέματα που τίγονται στην παράγραφο 1 θα καθορίζουν:

— ιδιαίτερα τις μετρολογικές διαδικασίες και ιδιότητες, και τις τεχνικές προδιαγραφές σχεδια-

(1) ΕΕ αριθ. C 42 της 15. 2. 1979, σ. 9.

(2) ΕΕ αριθ. C 127 της 21. 5. 1979, σ. 80.

(3) ΕΕ αριθ. C 247 της 1. 10. 1979, σ. 22.

(4) ΕΕ αριθ. L 202 της 6. 9. 1971, σ. 1.

σμού και λειτουργίας, σχετικά με τα θέματα που θίγονται στην παράγραφο 1 στοιχείο α),

- τις προδιαγραφές σχετικά με την παράγραφο 1 στοιχεία β) και γ).

Μπορούν να ορίζουν την ημερομηνία κατά την οποία οι κοινοτικές διατάξεις αντικαθιστούν τις υπάρχουσες εθνικές διατάξεις.»

2. Το άρθρο 2 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

« Άρθρο 2

1. Η έγκριση προτύπου οργάνων ΕΟΚ συνιστά την αποδοχή τους στον αρχικό έλεγχο ΕΟΚ και, στην περίπτωση που αρχικός έλεγχος δεν απαιτείται, την έγκριση θέσεως σε κυκλοφορία στην αγορά ή/και θέσεως σε χρήση. Αν η (οι) ειδική(ές) οδηγία(ες) που αφορά(ούν) μια κατηγορία οργάνων, την απαλλάσσει από την έγκριση προτύπου ΕΟΚ, τα όργανα της κατηγορίας αυτής γίνονται αμέσως αποδεκτά για τον αρχικό έλεγχο ΕΟΚ.

2. Όταν οι εξοπλισμοί ελέγχου που διαθέτουν το επιτρέπουν, τα κράτη μέλη χορηγούν την έγκριση προτύπου ΕΟΚ σε κάθε όργανο που πληροί τις προδιαγραφές της παρούσας οδηγίας και των σχετικών ειδικών οδηγιών.

3. Αίτηση έγκρισης προτύπου ΕΟΚ μπορεί να υποβληθεί μόνον από τον κατασκευαστή, ή από εντολοδόχο του εγκατεστημένο μέσα στην Κοινότητα. Για ένα και το αυτό όργανο, η αίτηση δεν μπορεί να υποβληθεί παρά σε ένα μόνο κράτος μέλος.

4. Το κράτος μέλος που έχει χορηγήσει έγκριση προτύπου ΕΟΚ παίρνει τα αναγκαία μέτρα προκειμένου να ενημερώνεται για κάθε τροποποίηση ή προσθήκη στο εγκεκριμένο πρότυπο. Ενημερώνει σχετικά τα υπόλοιπα κράτη μέλη.

Το κράτος μέλος που έχει χορηγήσει την έγκριση προτύπου ΕΟΚ πρέπει να χορηγήσει και συμπληρωματική έγκριση προτύπου ΕΟΚ για τις τροποποιήσεις ή προσθήκες σε εγκεκριμένο πρότυπο, εφόσον αυτές επηρεάζουν ή μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των μετρήσεων ή τις οριζόμενες προϋποθέσεις για τη χρησιμοποίηση του οργάνου.

Όμως, εάν η τροποποίηση του προτύπου πραγματοποιήθηκε μετά από τροποποίηση ή προσαρμογή των διατάξεων της παρούσας οδηγίας ή της σχετικής ειδικής οδηγίας κατά τρόπον ώστε να απαιτείται η εφαρμογή των νέων διατάξεων για την έγκριση του τροποποιημένου προτύπου, χορηγείται νέα έγκριση προτύπου ΕΟΚ, αντί για συμπλήρωμα στο αρχικό πιστοποιητικό εγκρίσεως προτύπου ΕΟΚ.

5. Τα κράτη μέλη προβαίνουν στην έγκριση προτύπου ΕΟΚ σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας και των ειδικών οδηγιών.»

3. Το άρθρο 4 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

« Άρθρο 4

Όταν ένα όργανο έχει υποστεί με επιτυχία την εξέταση για την έγκριση προτύπου ΕΟΚ, που προβλέπεται από την παρούσα οδηγία και από τις σχετικές ειδικές οδηγίες, το κράτος μέλος που προέβη στην εξέταση αυτή εκδίδει πιστοποιητικό εγκρίσεως προτύπου ΕΟΚ και το κράτος μέλος κοινοποιεί το πιστοποιητικό αυτό στον αιτούντα. Αυτός οφείλει, στις περιπτώσεις που προβλέπονται από το άρθρο 11 ή από ειδική οδηγία και μπορεί, στις υπόλοιπες περιπτώσεις, να τοποθετήσει σε κάθε όργανο, που είναι σύμφωνο προς το εγκεκριμένο πρότυπο, το σήμα εγκρίσεως ΕΟΚ που αναφέρεται στο εν λόγω πιστοποιητικό.»

4. Το άρθρο 5 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

« Άρθρο 5

1. Η διάρκεια ισχύος της εγκρίσεως προτύπου ΕΟΚ είναι δεκαετής. Δύναται να παρατείνεται για διαδοχικές περιόδους δέκα ετών. Ο αριθμός των οργάνων που μπορούν να κατασκευαστούν σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρότυπο δεν είναι περιορισμένος.

Οι εγκρίσεις προτύπου ΕΟΚ, που χορηγούνται βάσει διατάξεων της παρούσας οδηγίας και μιας ειδικής οδηγίας, δεν μπορούν να παραταθούν πέρα από την ημερομηνία ενάρξεως της ισχύος οποιασδήποτε τροποποιήσεως ή προσαρμογής των κοινοτικών αυτών διατάξεων, στις περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εν λόγω εγκρίσεις προτύπου ΕΟΚ δεν θα μπορούσαν να χορηγηθούν σύμφωνα με τις νέες αυτές διατάξεις.

Όταν η έγκριση προτύπου ΕΟΚ δεν παραταθεί, τα εν χρήσει όργανα ΕΟΚ θεωρούνται παρ' όλα αυτά ως εγκεκριμένα.

2. Όταν χρησιμοποιούνται νέες τεχνικές που δεν προβλέπονται από μια ειδική οδηγία, μπορεί να χορηγηθεί έγκριση προτύπου ΕΟΚ περιορισμένης ισχύος, μετά από προηγούμενη διαβούλευση με τα άλλα κράτη μέλη.

Η έγκριση αυτή μπορεί να περιλαμβάνει τους εξής περιορισμούς:

- περιορισμό του αριθμού των οργάνων για τα οποία χορηγείται η έγκριση,
- υποχρέωση κοινοποιήσεως των τόπων εγκατάστασής στις αρμόδιες αρχές,

- περιορισμό της χρησιμοποίησής,
- ειδικές περιοριστικές διατάξεις σχετικά με τη χρησιμοποιούμενη τεχνική.

Πάντως, μπορεί να χορηγείται μόνο:

- αν η ειδική οδηγία γι' αυτή την κατηγορία οργάνων έχει αρχίσει να ισχύει,
- αν δεν υπερβαίνει τα μέγιστα ανεκτά σφάλματα που καθορίζονται από τις ειδικές οδηγίες.

Η διάρκεια ισχύος παρόμοιας έγκρισης περιορίζεται σε δύο χρόνια το πολύ. Μπορεί να παραταθεί για τρία χρόνια το πολύ.

3. Το κράτος μέλος, που έχει χορηγήσει την έγκριση προτύπου ΕΟΚ περιορισμένης ισχύος που αναφέρεται στην παράγραφο 2, υποβάλλει αίτηση για την ενδεχόμενη προσαρμογή των παραρτημάτων της παρούσας οδηγίας και των ειδικών οδηγιών στην τεχνολογική πρόοδο, σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο άρθρο 18, όταν κρίνει ότι η ενέργεια αυτή δικαιολογείται από την κτηθείσα πείρα.»

5. Στο παράρτημα I, τα σημεία 3.3 και 6.3 αντικαθίστανται από το ακόλουθο κείμενο:

«3.3. Το σήμα που αναφέρεται στο άρθρο 6 της παρούσας οδηγίας είναι το ίδιο με το σήμα εγκρίσεως ΕΟΚ, με τη διαφορά ότι το τυποποιημένο γράμμα "E" αντιστρέφεται συμμετρικώς γύρω από έναν κάθετο άξονα και δεν περιλαμβάνεται καμία ένδειξη, εκτός αν άλλως ορίζουν οι ειδικές οδηγίες.

Πρότυπο του σήματος αυτού παρίσταται στο σημείο 6.3.»

«6.3. Σήμα απαλλαγής από την έγκριση προτύπου ΕΟΚ (βλέπε σημείο 3.3).

Παράδειγμα: ».

6. α) Στο άρθρο 7 παράγραφος 1 στοιχείο β), οι λέξεις «του άρθρου 5 παράγραφοι 2 και 3» αντικαθίστανται από τις λέξεις «του άρθρου 5 παράγραφος 2»·

- β) στο άρθρο 7, στην παράγραφο 1 προστίθεται το ακόλουθο στοιχείο γ):

«γ) εάν διαπιστώνει ότι χορηγήθηκε αντικανονικά.»

7. α) Στο άρθρο 8, η παράγραφος 1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«1. α) Αρχικός έλεγχος ΕΟΚ είναι ο έλεγχος και η επιβεβαίωση ότι ένα καινούριο όργανο ή που έγινε καινούριο με επισκευή συμφωνεί με το εγκεκριμένο πρότυπο ή/και προς τις διατάξεις της

παρούσας οδηγίας και των σχετικών ειδικών οδηγιών. Ο έλεγχος αυτός πιστοποιείται με τη σφραγίδα αρχικού ελέγχου ΕΟΚ.

- β) Ο εν λόγω αρχικός έλεγχος ΕΟΚ των οργάνων δύναται, στις περιπτώσεις που προβλέπονται από τις ειδικές οδηγίες και σύμφωνα με τις εγκριθείσες διατυπώσεις, να πραγματοποιηθεί κατά τρόπο διαφορετικό από τον έλεγχο κατά μονάδα.»

- β) Στο άρθρο 8 παράγραφος 3, οι λέξεις «στο άρθρο 1 παράγραφος 1» αντικαθίστανται από τις λέξεις «στο άρθρο 1 παράγραφος 2».

8. Το άρθρο 9 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Άρθρο 9

1. Όταν ένα όργανο προσκομίζεται για αρχικό έλεγχο ΕΟΚ, το κράτος μέλος που πραγματοποιεί τον έλεγχο καθορίζει:

- α) αν το όργανο ανήκει σε κατηγορία για την οποία δεν απαιτείται έγκριση προτύπου ΕΟΚ και, σε καταφατική περίπτωση, αν τούτο πληροί τις τεχνικές προδιαγραφές κατασκευής και λειτουργίας που καθορίζονται από τις ειδικές οδηγίες που αφορούν το όργανο αυτό·
- β) αν το όργανο έχει αποτελέσει αντικείμενο εγκρίσεως προτύπου ΕΟΚ και, σε καταφατική περίπτωση, αν είναι σύμφωνο προς το εγκεκριμένο πρότυπο και τις ειδικές οδηγίες οι οποίες το αφορούν, που ισχύουν κατά την ημερομηνία χορήγησης αυτής της έγκρισης προτύπου ΕΟΚ.

2. Ο έλεγχος που πραγματοποιείται κατά τον αρχικό έλεγχο ΕΟΚ αφορά ιδίως, σύμφωνα με τις ειδικές οδηγίες:

- τις μετρολογικές ιδιότητες,
- τα μέγιστα ανεκτά σφάλματα,
- την κατασκευή, κατά το μέτρο που αυτή εξασφαλίζει ότι δεν υπάρχει κίνδυνος σημαντικής αλλοίωσης των μετρολογικών ιδιοτήτων κατά την κανονική χρήση του οργάνου,
- την ύπαρξη των οριζόμενων νομίμων επιστημόσεων και των πινακίδων ανάγλυφης σφράγισης ή χώρου για την τοποθέτηση των σημάτων ελέγχου ΕΟΚ.»

9. Το άρθρο 10 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Άρθρο 10

Όταν ένα όργανο υποστεί με επιτυχία τον αρχικό έλεγχο ΕΟΚ, σύμφωνα με τις προδιαγραφές της παρούσας οδηγίας και των ειδικών οδηγιών, τότε

στο όργανο αυτό τοποθετούνται οι σφραγίδες μερικού ή τελικού ελέγχου ΕΟΚ που περιγράφονται στο παράρτημα II της παρούσας οδηγίας υπ' ευθύνη του κράτους μέλους σύμφωνα με τις προϋποθέσεις που προβλέπονται στο εν λόγω παράρτημα.»

10. Το άρθρο 13 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Άρθρο 13

Κάθε κράτος μέλος κοινοποιεί στα λοιπά κράτη μέλη και στην Επιτροπή, τις υπηρεσίες, τους οργανισμούς και τα ιδρύματα τα οποία είναι δεόντως εξουσιοδοτημένα να διενεργούν τους ελέγχους που προβλέπονται από την παρούσα οδηγία και από τις ειδικές οδηγίες και να χορηγούν τα πιστοποιητικά εγκρίσεως προτύπου ΕΟΚ καθώς και να θέτουν τις σφραγίδες αρχικού ελέγχου ΕΟΚ.»

11. Το άρθρο 15 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Άρθρο 15

Οι ειδικές οδηγίες ορίζουν τις απαιτήσεις των ελέγχων για τα εν χρήσει όργανα τα οποία φέρουν σφραγίδες και σήματα ΕΟΚ και, ιδίως, τα μέγιστα ανεκτά σφάλματα κατά τη χρησιμοποίησή τους. Εάν οι εθνικές διατάξεις για τα όργανα που δεν φέρουν σφραγίδες και σήματα ΕΟΚ προβλέπουν μικρότερες απαιτήσεις, οι απαιτήσεις αυτές μπορούν να αποτελέσουν κριτήρια για τους ελέγχους.»

12. Το κεφάλαιο VI καταργείται και το κεφάλαιο VII γίνεται κεφάλαιο VI, το δε κείμενό του έχει ως εξής:

«ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

Προσαρμογή των οδηγιών στην τεχνολογική πρόοδο

Άρθρο 16

Οι τροποποιήσεις που είναι αναγκαίες για την προσαρμογή στην τεχνολογική πρόοδο των παραρτημάτων της παρούσας οδηγίας και των παραρτημάτων των ειδικών οδηγιών που αναφέρονται στο άρθρο 1 θεσπίζονται σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται από το άρθρο 18. Πάντως, η διαδικασία αυτή δεν εφαρμόζεται για το κεφάλαιο σχετικά με τις μονάδες μετρήσεως του αυτοκρατορικού συστήματος του παραρτήματος της οδηγίας για τις μονάδες μετρήσεως και τα παραρτήματα, που αφορούν τις σειρές ποσοτήτων προσυσκευασμένων προϊόντων, των οδηγιών για τα προσυσκευασμένα προϊόντα.

Άρθρο 17

1. Συγκροτείται επιτροπή για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών που αναφέρονται στο

άρθρο 16, κατωτέρω ονομαζόμενη "επιτροπή". Η επιτροπή αποτελείται από αντιπροσώπους των κρατών μελών και προεδρεύεται από έναν αντιπρόσωπο της Επιτροπής.

2. Η επιτροπή καταρτίζει τον εσωτερικό της κανονισμό.

Άρθρο 18

1. Στην περίπτωση που γίνεται αναφορά στη διαδικασία που ορίζεται από το παρόν άρθρο, η επιτροπή συγκαλείται από τον πρόεδρό της, είτε με δική του πρωτοβουλία είτε κατόπιν αιτήσεως αντιπροσώπου ενός κράτους μέλους.

2. Ο αντιπρόσωπος της Επιτροπής υποβάλλει στην επιτροπή σχέδιο για τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν. Η επιτροπή διατυπώνει γνώμη επί αυτού του σχεδίου εντός προθεσμίας που μπορεί να καθοριστεί από τον πρόεδρο ανάλογα με το επείγον του υπό συζήτηση θέματος. Η επιτροπή αποφαινεται με ειδική πλειοψηφία, σύμφωνα με το άρθρο 148 παράγραφος 2 της συνθήκης. Ο πρόεδρος δεν λαμβάνει μέρος στην ψηφοφορία.

3. α) Η Επιτροπή θεσπίζει τα προταθέντα μέτρα εφόσον αυτά είναι σύμφωνα με τη γνώμη της επιτροπής.

- β) Εφόσον τα προταθέντα μέτρα δεν είναι σύμφωνα με τη γνώμη της επιτροπής, ή ελλείψει γνώμης, η Επιτροπή υποβάλλει χωρίς καθυστέρηση στο Συμβούλιο πρόταση σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν. Το Συμβούλιο αποφαινεται με ειδική πλειοψηφία.

- γ) Αν, εντός προθεσμίας τριών από τη σύγκληση του Συμβουλίου, τούτο δεν έχει αποφασίσει, τα προτεινόμενα μέτρα θεσπίζονται από την Επιτροπή.»

13. Ο τίτλος «Κεφάλαιο VIII» αντικαθίσταται από τον τίτλο «Κεφάλαιο VII» και τα άρθρα 20, 21 και 22 γίνονται άρθρα 19, 20 και 21, αντίστοιχα.

14. Στο άρθρο 19 οι λέξεις «απαγορεύσεως πώλησεως ή χρήσεως» αντικαθίστανται από τις λέξεις «απαγορεύσεως θέσεως σε κυκλοφορία στην αγορά ή θέσεως σε χρήση».

Άρθρο 2

Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για να συμμορφωθούν προς την παρούσα οδηγία την 1η Ιανουαρίου 1985. Ενημερώνουν αμέσως σχετικά την Επιτροπή.

Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Λουξεμβούργο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

Η ΤΕΛΩΝΕΙΑΚΗ ΕΝΩΣΗ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Nikolaus VAULONT

Πρόλογος του Etienne DAVIGNON

Μπροστά στα σημερινά μεγάλα οικονομικά προβλήματα και τις επιπτώσεις τους στον τομέα των συναλλαγών, η αποτελεσματική ύπαρξη της ΕΟΚ εκδηλώνεται κυρίως με την εφαρμογή πολλών από τις κυριότερες πτυχές της πολιτικής της. Μεταξύ αυτών, η κοινή εμπορική πολιτική, η πολιτική δοήθειας στην ανάπτυξη, η κοινή αγροτική πολιτική, καθώς και εκείνη που αποδλέπει στη δημιουργία μιάς πραγματικής εσωτερικής αγοράς δασίζονται με θεμελιώδη τρόπο στην Τελωνειακή Ένωση.

Η ανάπτυξη των υποδομών αυτής της τελευταίας και των πολιτικών στόχων τους που συχνότερα κρύβονται κάτω από την αφθονία των τεχνικών κανονισμών και η κατανόηση έτσι των μηχανισμών της Τελωνειακής Ενώσεως είναι σαν να επεξηγείται σ' ένα ευρύτερο κοινό μιά από τις στερεώτερες δάσεις της Κοινής Αγοράς.

Με στόχο να προδιαγράψει τις διάφορες φάσεις της εξέλιξέως της από το 1958, το παρόν έργο, που έχει συνταχθεί στα γαλλικά από ένα Γερμανό, καταδεικνύει επίσης έναν ορισμένο αριθμό δυναμικών στοιχείων που θά μπορούσαν να επηρεάσουν ευνοϊκά στο μέλλον την ανάπτυξη της Τελωνειακής Ενώσεως, κυρίως όσον αφορά την καθιέρωση, πιό έκδηλα για τον κάθε έναν, της ελεύθερης κυκλοφορίας των εμπορευμάτων στο εσωτερικό της Κοινότητας.

Nikolaus Vaultont — Γεννήθηκε το 1937 — Διδάκτωρ Νομικής (Πανεπιστήμιο της Βόννης) — το 1967 εισέρχεται στην Ομοσπονδιακή Διοίκηση των Οικονομικών της Ομοσπονδιακής Δημοκρατίας της Γερμανίας και από το 1971 είναι μόνιμος υπάλληλος της Επιτροπής της ΕΟΚ. Σήμερα είναι βοηθός του Γενικού Διευθυντή της Υπηρεσίας της Τελωνειακής Ενώσεως.

Εκδίδεται στις εξής γλώσσες: αγγλικά, γαλλικά, γερμανικά, δανικά, ελληνικά, ιταλικά, ισπανικά, ολλανδικά, πορτογαλικά.

ISBN 92-825-1916-3

Αριθ. καταλόγου CB-30-8- 0-205-GR-C

Τιμή στο Λουξεμβούργο (χωρίς ΦΠΑ): ECU 3,70· BFR 150· Δρχ. 225.

Διάθεση στην Ελλάδα: Εκδόσεις Παπαζήση Α.Ε.Β.Ε., Νικηταρά 2 Αθήνα 142.

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΕΠΙΣΗΜΩΝ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ
L-2985 Luxembourg