C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

Inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevad liidu eeskirjad

Euroopa Parlamendi 10. aprilli 2024. aasta seadusandlik resolutsioon ettepaneku kohta võtta vastu Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate liidu eeskirjade kohta ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/83/EÜ ja direktiiv 2009/35/EÜ (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Seadusandlik tavamenetlus: esimene lugemine)

(C/2025/1328)

Euroopa Parlament,

— võttes arvesse komisjoni ettepanekut Euroopa Parlamendile ja nõukogule (COM(2023)0192),

— võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingu artikli 294 lõiget 2, artiklit 114 ja artikli 168 lõike 4 punkti c, mille alusel komisjon esitas ettepaneku Euroopa Parlamendile (C9-0143/2023),

— võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingu artikli 294 lõiget 3,

— võttes arvesse Euroopa Majandus- ja Sotsiaalkomitee 25. oktoobri 2023. aasta arvamust ([1]),

— pärast konsulteerimist Regioonide Komiteega,

— võttes arvesse kodukorra artiklit 59,

— võttes arvesse tööstuse, teadusuuringute ja energeetikakomisjoni arvamust,

— võttes arvesse õiguskomisjoni kirja,

— võttes arvesse keskkonna-, rahvatervise- ja toiduohutuse komisjoni raportit (A9-0140/2024),

1. võtab vastu allpool toodud esimese lugemise seisukoha;

2. palub komisjonil ettepaneku uuesti Euroopa Parlamendile saata, kui komisjon asendab selle uue ettepanekuga, muudab seda oluliselt või kavatseb seda oluliselt muuta;

3. teeb presidendile ülesandeks edastada Euroopa Parlamendi seisukoht nõukogule ja komisjonile ning liikmesriikide parlamentidele.

([1]) ELT C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Euroopa Parlamendi seisukoht, vastu võetud esimesel lugemisel 10. aprillil 2024. aastal eesmärgiga võtta vastu Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv (EL) 2024/... inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate liidu eeskirjade kohta ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/83/EÜ ja direktiiv 2009/35/EÜ

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA PARLAMENT JA EUROOPA LIIDU NÕUKOGU,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut, eriti selle artikli 114 lõiget 1 ja artikli 168 lõike 4 punkti c,

võttes arvesse Euroopa Komisjoni ettepanekut,

olles edastanud seadusandliku akti eelnõu liikmesriikide parlamentidele,

võttes arvesse Euroopa Majandus- ja Sotsiaalkomitee arvamust,

võttes arvesse Regioonide Komitee arvamust,

toimides seadusandliku tavamenetluse kohaselt

ning arvestades järgmist:

(1) Liidu üldised ravimialased õigusaktid kehtestati 1965. aastal kahel eesmärgil: rahvatervise kaitse ja ravimite siseturu ühtlustamine. Sellest ajast alates on õigusaktid märkimisväärselt edasi arenenud, kuid kõigil läbivaatamistel on järgitud neid üldisi eesmärke. Kõnealuste õigusaktidega reguleeritakse kõigile inimtervishoius kasutatavatele ravimitele müügilubade andmist, määrates kindlaks turule sisenemise ja seal püsimise tingimused ja korra. Järgitakse aluspõhimõtet, et müügiluba antakse ainult ravimitele, mille riski-kasu suhe on nende kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe hindamise põhjal positiivne.

(2) Viimane põhjalik läbivaatamine toimus 2001.–2004. aastal ning seejärel võeti vastu sihipäraselt läbivaadatud õigusaktid, mis käsitlevad müügiloa saamise järgset järelevalvet (ravimiohutuse järelevalve) ja võltsitud ravimeid. Viimasest põhjalikust läbivaatamisest möödunud peaaegu 20 aasta jooksul on ravimisektor nii ravimite väljatöötamise kui ka tootmise poolest muutunud ja üha rohkem üleilmastunud. Ka teadus ja tehnoloogia on kiiresti arenenud. Siiski on jätkuvalt täitmata ravivajadusi, st haigusi, millele ravi puudub või mille ravi ei ole optimaalne ***või on väga koormav ravi või kus ravi on suunatud ainult haiguse alampopulatsioonidele***. Lisaks sellele ei pruugi osa patsiente innovatsioonist kasu saada, sest ravimid ei pruugi olla taskukohased või neid ei ole asjaomases liikmesriigis turule lastud. Suurenenud on ka teadlikkus ravimite keskkonnamõjust. Viimati pani raamistiku proovile COVID-19 pandeemia. **[ME 1]**

(2a) Käesolev direktiiv peaks aitama kaasa terviseühtsuse põhimõtte rakendamisele, rõhutades inimeste, loomade ja ökosüsteemide tervise kindlat omavahelist seotust ning vajadust lisada need kolm mõõdet rahvatervise ohtudega tegelemisel. Keskkonnastress ja seisundi halvenemine, sealhulgas bioloogilise mitmekesisuse vähenemine, aitavad kaasa haiguste edasikandumisele inimeste ja loomade vahel ning haiguskoormusele. Lisaks mõjutab ravimite toimeainetest tulenev reostus negatiivselt vee ja ökosüsteemide kvaliteeti, ohustades rahvatervist kogu maailmas. **[ME 2]**

(3) Käesolev läbivaatamine on Euroopa ravimistrateegia rakendamise osa ja selle eesmärk on edendada innovatsiooni, eelkõige täitmata ravivajaduste valdkonnas, ning vähendada samal ajal regulatiivset koormust ja ravimite keskkonnamõju, ***luua liidus atraktiivne keskkond ravimite uurimiseks, arendamiseks ja tootmiseks,*** tagada patsientidele juurdepääs***, sealhulgas taskukohasus,*** uuenduslikele ja tõestatud toimega ravimitele, pöörata erilist tähelepanu tarnekindluse suurendamisele ja raviminappuse ohu ohjamisele, võttes arvesse liidu väiksematel turgudel esinevaid probleeme, ning luua tasakaalustatud ja konkurentsivõimeline süsteem, mis hoiab ravimid tervishoiusüsteemide ***ning patsientide*** jaoks taskukohased ja soodustab samal ajal innovatsiooni. **[ME 3]**

(3a) Paralleelselt selle läbivaatamisega peaks liit tugevdama Euroopa ravimiökosüsteemi, et kiirendada uue ravimiga seotud teadus- ja arendustegevust ning toetada avaliku ja erasektori partnerluste loomise, ülikoolide kliinikumide, tippkeskuste ja bioklastrite arvu suurendamise kaudu innovatsiooni. **[ME 4]**

(3b) Ravimiuuringute projektide rahastamiseks saab kasutada mitmesuguseid liidu programme, näiteks „Euroopa horisont", „InvestEU", „EL tervise heaks", ühtekuuluvuspoliitika vahendeid ning programmi „Digitaalne Euroopa". Samuti peaks liit oma teadusuuringute kavas seadma prioriteediks osalemise riikidevahelises koostöös, mis võimaldab riikidevahelistel teadusuuringutel vastata rahvatervise vajadustele. **[ME 5]**

(4) Läbivaatamisel keskendutakse selle erieesmärkide saavutamiseks asjakohastele sätetele; seetõttu hõlmab see kõiki sätteid peale nende, mis käsitlevad võltsitud ravimeid ning homöopaatilisi ***tooteid*** ja traditsioonilisi taimseid ravimeid. Selguse huvides on siiski vaja asendada Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2001/83/EÜ ([1]) uue direktiiviga. Käesolevas direktiivis jäetakse seetõttu alles võltsitud ravimeid ning homöopaatilisi ~~ravimeid~~***tooteid*** ja traditsioonilisi taimseid ravimeid käsitlevad sätted, muutmata nende sisu võrreldes varasemate ühtlustamistega. Pidades aga silmas muudatusi Euroopa Ravimiameti juhtimises, asendatakse taimsete ravimite komitee töörühmaga. **[ME 6]**

(5) Ravimitele müügilubade andmist ning nende tootmist, järelevalvet, turustamist ja kasutamist reguleerivate normide peamine eesmärk peab olema rahvatervise kaitse. Samuti peaksid sellised normid tagama kõigi patsientide jaoks liidus ravimite vaba liikumise ja kaubandustõkete kõrvaldamise ravimitega kauplemisel.

(6) ~~Ravimite kasutamist~~***Inimtervishoius kasutatavaid ravimeid*** reguleerivas õigusraamistikus tuleks võtta ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust ohtu seadmata arvesse ka ravimisektori ja liidusisese ravimikaubandusega tegelevate ettevõtjate vajadusi. **[ME 7]**

(7) Euroopa Liit ja kõik selle liikmesriigid kui ÜRO puuetega inimeste õiguste konventsiooni osalised on selle sätetega oma pädevuse ulatuses seotud. See hõlmab teabele juurdepääsu õigust, mis on sätestatud artiklis 21, ja artiklis 25 sätestatud õigust võimalikult heale tervisele ilma diskrimineerimiseta puude alusel.

(8) Läbivaatamisel säilitatakse saavutatud ühtlustamise tase. Kui see on vajalik ja asjakohane, vähendatakse allesjäänud erinevusi veelgi, kehtestades ravimite järelevalve ja kontrolli eeskirjad ning liikmesriikide pädevate asutuste õigused ja kohustused, et tagada õiguslike nõuete täitmine. Võttes arvesse liidu ravimialaste õigusaktide kohaldamisel saadud kogemusi ja õigusaktide toimimise hindamist, tuleb õigusraamistikku teaduse ja tehnoloogia edusammude, praeguste turutingimuste ja liidu majandusliku olukorraga kohandada. Teaduse ja tehnoloogia areng soodustab ravimite innovatsiooni ja väljatöötamist, sealhulgas ravivaldkondades, kus ravivajadus on endiselt täitmata. Selle arengu ärakasutamiseks tuleks liidu ravimialast õigusraamistikku kohandada, et võtta selles arvesse teaduse arengut, näiteks genoomikat, ning kaasata sellesse kõrgtehnoloogilised ravimid, näiteks personaliseeritud ravimid, ***uudsed ravimeetodid*** ja sellised tehnoloogilised muutused nagu andmeanalüüs, digivahendid ja tehisintellekti kasutamine. Need kohandused edendavad ka liidu ravimitööstuse konkurentsivõimet. **[ME 8]**

(8a) Selle direktiivi eesmärk peaks olema suurendada liidu avatud strateegilist autonoomiat rahvatervise eesmärkide saavutamisel. ELis tehtavate kliiniliste uuringute arvu suurendamine ja ravimite toimeainete kohalik tootmine toetaks vastupidavamat ja kestlikumat Euroopa tervishoiu ökosüsteemi. **[ME 9]**

(9) Harvikhaiguste ravimite ja pediaatrias kasutatavate ravimite suhtes peaksid kehtima samad kvaliteeti, ohutust ja tõhusust käsitlevad tingimused nagu kõigi teistegi ravimite puhul, näiteks seoses müügiloa andmise korra ning kvaliteedinõuete ja ravimiohutuse järelevalve nõuetega. Nende ravimite ainulaadseid omadusi arvesse võttes kohaldatakse nende suhtes siiski ka erinõudeid. Asjaomased nõuded, mis on praegu sätestatud eraldi õigusaktides, tuleks lõimida üldisesse ravimialasesse õigusraamistikku, et tagada kõigi nende ravimite suhtes kohaldatavate meetmete selgus ja sidusus. Kuna mõned pediaatrias kasutada lubatud ravimid saavad müügiloa liikmesriikidelt, tuleks käesolevasse direktiivi lisada erisätted. ***Tuleks teha jõupingutusi, et lahendada lastele mõeldud ravimitega***

([1]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67).

seotud probleemid, näiteks suutmatus teha õigeaegselt pediaatrilisi kliinilisi uuringuid ja saada müügiloa saamiseks vajalikke andmeid, mis põhjustab märkimisväärseid viivitusi lastel kasutatavate ravimite heakskiitmisel võrreldes täiskasvanutega. **[ME 10]**

(10) Üldiste ravimialaste õigusaktide süsteem, mis hõlmab direktiivi ja määrust, tuleks säilitada, et vältida inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate siseriiklike õigusaktide killustatust, võttes arvesse, et need õigusaktid põhinevad liikmesriikide ja liidu müügilubade süsteemil. Liikmesriikide riiklikke müügilube antakse ja neid hallatakse liidu ravimiõigust rakendavate siseriiklike õigusaktide alusel. Üldiste ravimialaste õigusaktide hindamine ei ole näidanud, et õigusakti valik oleks põhjustanud konkreetseid probleeme või tekitanud ebaühtlust. Lisaks näitas REFITi platvormi ([2]) 2019. aasta arvamus, et liikmesriigid ei toeta direktiivi 2001/83/EÜ muutmist määruseks.

(11) Direktiiv peaks toimima koostoimes määrusega, et võimaldada innovatsiooni ja edendada liidu ravimitööstuse, eelkõige VKEde konkurentsivõimet. Sellega seoses tehakse ettepanek luua tasakaalustatud stiimulite süsteem, mis soodustab innovatsiooni eelkõige seoses täitmata ravivajadustega ~~ja~~***,*** innovatsiooni, mis jõuab patsientideni ja parandab ravimite kättesaadavust kogu liidus***, ning innovatsiooni, mis tuleneb liidu arengust***. Õigusraamistiku tõhususe ja innovatsioonisõbralikkuse suurendamiseks on direktiivi eesmärk ka vähendada halduskoormust ja lihtsustada ettevõtjate jaoks menetlusi. **[ME 11]**

(11a) Käesolev direktiiv peaks olema kooskõlas liidu eesmärkidega teadusuuringute, innovatsiooni, digiteerimise, kaubanduse, rahvusvahelise arengu ja tööstuse konkurentsivõime edendamise valdkonnas. **[ME 12]**

(12) Direktiivis 2001/83/EÜ sätestatud määratlusi ja selle kohaldamisala tuleks täpsustada, et saavutada ravimite kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe ranged standardid ning kõrvaldada üldist kohaldamisala muutmata võimalikud õiguslüngad ***või mõjutamata riiklikke pädevusi***, mis tulenevad teaduse ja tehnoloogia arengust, kaasates näiteks väikesemahulised tooted, ravimite kohapeal valmistamise või personaliseeritud ravimid, mida ei toodeta tööstuslikus protsessis. **[ME 13]**

(13) Selleks, et vältida käesolevas direktiivis ja määruses ravimitele sätestatud nõuete dubleerimist, kohaldatakse käesolevas direktiivis sätestatud ravimite kvaliteedi, ohutuse ~~ja~~***,*** tõhususe ***ja keskkonnariski*** üldnõudeid nii riikliku müügiloaga ravimite kui ka tsentraliseeritud müügiloaga ravimite suhtes. Seetõttu kehtivad mõlemat liiki ravimite suhtes ravimi müügiloa taotlusele esitatavad nõuded, samuti kohaldatakse tsentraliseeritud müügiloa saanud ravimite suhtes ravimi retsepti alusel väljastamise staatuse, ravimiteabe, regulatiivse kaitse, tootmise, tarnimise, reklaami ja järelevalve norme ning muid riiklikke nõudeid. **[ME 14]**

(14) Seda, kas toode vastab ravimi määratlusele, tuleb hinnata igal üksikjuhul eraldi, võttes arvesse selliseid käesolevas direktiivis sätestatud tegureid nagu toote esitusviis või toote farmakoloogilised, immunoloogilised või ainevahetuslikud omadused.

(15) Pidades silmas nii uute ravimeetodite väljakujunemist kui ka ravimisektori ja muude sektoritega seotud nn piiripealsete toodete arvukuse kasvu, tuleks teatavaid määratlusi ja erandeid muuta, et vältida kahtlusi kohaldatavate õigusaktide suhtes***. Kui toote õiguslik staatus ei ole veel selge, peaksid pädevad asutused või amet ning muude õigusraamistike, nimelt meditsiiniseadmete ja inimpäritolu ainete eest vastutavad asjaomased nõuandvad organid pidama konsultatsioone. Sellistel juhtudel tuleks vajaduse korral konsulteerida Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruses (EL) 2024/1938*** ([3]) ***osutatud kokkuvõttega. Kui pärast kokkuvõttega tutvumist jääb püsima kahtlus õigusliku staatuse suhtes, peaksid asjaomased asutused selle õigusliku staatuse kindlaksmääramiseks täiendavalt konsulteerima. Komisjon ja liikmesriigid peaksid hõlbustama koostööd ameti,***

([2]) „The EU's efforts to simplify legislation – 2019 Annual Burden survey", https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. juuni 2024. aasta määrus (EL) 2024/1938, milles käsitletakse inimkasutuseks ettenähtud inimpäritolu materjali kvaliteedi- ja ohutusnõudeid ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2002/98/EÜ ja direktiiv 2004/23/EÜ (ELT L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

riiklike pädevate asutuste ja muude liidu õigusaktidega loodud nõuandvate organite vahel. Ameti ja asjaomaste nõuandvate organite arvamused ja soovitused toote õigusliku staatuse kohta tuleks pärast konsultatsioonide toimumist teha üldsusele kättesaadavaks. Sama eesmärgiga täpsustada olukordi, kus toode kuulub täielikult ravimi määratluse alla ja vastab ka muude reguleeritud toodete määratlusele, kohaldatakse käesolevas direktiivis ravimitele sätestatud norme. Lisaks on kohaldatavate normide selguse tagamiseks asjakohane parandada ravimialastes õigusaktides kasutatud terminite järjepidevust ja selgelt osutada, millised tooted on käesoleva direktiivi kohaldamisalast välja jäetud. **[ME 15]**

(16) [Inimpäritolu ainete määruses] sätestatud inimpäritolu aine (SoHO) uus määratlus hõlmab kõiki inimkehast mis tahes viisil kogutud aineid, olenemata sellest, kas need sisaldavad rakke või mitte, ning olenemata sellest, kas aine vastab vere, koe või raku määratlusele, näiteks rinnapiim, soolestiku mikrofloora ja mis tahes muu inimpäritolu aine, mida võib tulevikus inimestel kasutada. Sellised inimpäritolu ained (v.a koed ja rakud) võivad muutuda inimpäritolu ainest saadud ravimiteks, mis ei ole uudsed ravimid, kui inimpäritolu ainet töödeldakse tööstuslikus protsessis, mis hõlmab süstematiseerimist, reprodutseeritavust ja rutiinseid või partiiviisilisi toiminguid, mille tulemuseks on standardse konsistentsiga toode. Kui protsess on seotud toimeaine eraldamisega inimpäritolu ainest (v.a kudedest ja rakkudest) või inimpäritolu aine (v.a koed ja rakud) muundamisega, nii et muudetakse selle olemuslikke omadusi, tuleks ka seda pidada inimpäritolu ainest saadud ravimiks. Kui protsess hõlmab elementide kontsentreerimist, eraldamist või isoleerimist verekomponentide valmistamisel, ei tohiks seda pidada nende olemuslikke omadusi muutvaks.

(17) Kahtluste vältimiseks tuleb märkida, et siirdamiseks ettenähtud inimelundite ohutust ja kvaliteeti reguleeritakse ainult Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 2010/53/EL ([4]) ning viljatusraviks ettenähtud inimpäritolu ainete ohutust ja kvaliteeti reguleeritakse ainult [inimpäritolu ainete määrusega või kui see ei ole jõus, siis direktiiviga 2004/23/EÜ].

(18) Uudsed ravimid, mida valmistatakse erandkorras vastavalt kindlatele kvaliteedinõuetele ja kasutatakse sama liikmesriigi haiglas arsti ***ja haiglaapteekri*** ainuisikulisel kutsealasel vastutusel, et järgida konkreetsele patsiendile väljastatud individuaalset tellimusravimi retsepti, tuleks käesoleva direktiivi kohaldamisalast välja jätta, tagades samal ajal, et ei rikuta asjakohaseid kvaliteeti ja ohutust käsitlevaid liidu norme (edaspidi „haiglaerand“). Kogemused on näidanud, et haiglaerandi kohaldamine on liikmesriigiti väga erinev. Haiglaerandi kohaldamise parandamiseks ***ja ühtlustamiseks*** kehtestatakse käesoleva direktiiviga meetmed, mille kohaselt pädevad asutused igal aastal andmeid koguvad, esitavad ja läbi vaatavad ning ravimiamet need andmehoidlas avaldab. Lisaks peaks ravimiamet esitama liikmesriikidelt saadud teabe põhjal aruande haiglaerandi rakendamise kohta, et teha kindlaks, kas teatavate vähem keerukate uudsete ravimite jaoks~~, mis on välja töötatud ja mida kasutatakse haiglaerandi alusel,~~ tuleks kehtestada kohandatud raamistik. Kui haiglaerandi alla kuuluva uudse ravimi tootmise ja kasutamise luba tühistatakse ohutusprobleemide tõttu, teavitavad asjaomased pädevad asutused teiste liikmesriikide pädevaid asutusi. ***Pädevad asutused peaksid toetama akadeemilisi asutusi ja muid mittetulundusüksusi haiglaerandi klausli nõuete kaudu.*** **[ME 16]**

(18a) Ravimiamet peaks looma programmi, mille eesmärk on juhendada akadeemilisi ja teisi mittetulundusüksusi tsentraliseeritud müügiloa andmise menetluse käigus. Selles programmis peaks olema võimalik tugineda 2022. aasta septembris alanud akadeemilistele ja mittetulunduslikele uudsete ravimite arendajatele tõhustatud toetuse andmiseks mõeldud ameti katseprogrammi tulemustele. **[ME 17]**

(19) Käesolev direktiiv ei tohiks piirata nõukogu direktiivi 2013/59/Euratom ([5]) kohaldamist, sealhulgas mis puudutab patsientide ja muude meditsiinikiiritust saavate isikute kaitse põhjendatust ja optimeerimist. Ravis kasutatavate radiofarmatseutikumide puhul peavad müügilubade andmist, annustamist ja manustamist käsitlevad normid järgima eeskätt kõnealuse direktiivi nõudeid, mille kohaselt kavandatakse sihtmahtude kiiritus iga üksikjuhtumi puhul eraldi, võttes arvesse, et sihtmahust väljapoole jäävate mahtude ja kudede doosid peavad olema nii väikesed,

([4]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 7. juuli 2010. aasta direktiiv 2010/45/EL siirdamiseks ettenähtud inimelundite kvaliteedi- ja ohutusstandardite kohta (ELT L 207, 6.8.2010, lk 14).

([5]) Nõukogu 5. detsembri 2013. aasta direktiiv 2013/59/Euratom, millega kehtestatakse põhilised ohutusnormid kaitseks ioniseeriva kiirgusega kiiritamisest tulenevate ohtude eest ning tunnistatakse kehtetuks direktiivid 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom ning 2003/122/Euratom (ELT L 13, 17.1.2014, lk 1).

kui see on kiiritusravi kavandatud eesmärgi saavutamiseks mõistlik ja võimalik.

(20) Rahvatervise huvides tuleks lubada ravim liidus turule lasta ainult siis, kui ravimile on antud müügiluba ning on tõendatud selle kvaliteeti, ohutust ~~ja~~***,*** tõhusust ***ja keskkonnariski***. Siiski tuleks sellest nõudest teha erand olukordades, mida iseloomustab kiireloomuline vajadus manustada ravimit patsiendi erivajaduste rahuldamiseks või reageerida kahju tekitada võivate patogeenide, toksiinide, keemiliste ainete või tuumakiirguse kinnitatud levikule. Eelkõige selleks, et rahuldada erivajadusi, peaks liikmesriikidel olema lubatud jätta käesoleva direktiivi kohaldamisalast välja heauskselt omaalgatusliku tellimuse alusel tarnitud ravimid, mis on valmistatud tervishoiutöötaja ettekirjutuste kohaselt ja ette nähtud kasutamiseks otseselt tema isiklikus vastutusalas olevatele üksikpatsientidele. Samuti peaks liikmesriikidel olema lubatud anda ajutiselt luba müügiloata ravimi turustamiseks, et reageerida kahju tekitada võivate patogeenide, toksiinide, keemiliste ainete või tuumakiirguse oletatavale või kinnitatud levikule. **[ME 18]**

(21) Müügiloa andmise otsused tuleks teha asjaomase ravimi kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe objektiivsete teaduslike kriteeriumide põhjal, jättes välja majanduslikud või mis tahes muud kaalutlused. Erandkorras peaks liikmesriikidel siiski olema võimalik ravimite kasutamine oma territooriumil keelata.

(22) Ravimi müügiloa taotlusele lisatavad andmed ja dokumendid tõendavad, et ravimi tõhusus kaalub võimalikud riskid üles. Kõigi ravimite riski-kasu suhet hinnatakse nende turule laskmisel ja mis tahes muul ajal, kui pädev asutus peab seda vajalikuks.

(22a) Erilist tähelepanu tuleks pöörata kliiniliste uuringute koosseisule, et tagada sooline võrdsus ja põhjalikud kliinilised andmed. **[ME 19]**

(23) Kuna turumehhanismid üksi on osutunud ebapiisavaks, et soodustada pediaatrias kasutatavate ravimite nõuetekohast uurimist, väljatöötamist ja neile müügilubade andmist, on sisse seatud nii kohustuste kui ka soodustuste ja stiimulite süsteem.

(24) Seepärast on vaja uute ravimite puhul ning juhul, kui patenditud või täiendava kaitse tunnistusega hõlmatud ja juba müügiloa saanud ravimite puhul töötatakse välja pediaatrilisi näidustusi, kehtestada nõue, et müügiloa taotlusele või uue näidustuse, uue ravimivormi või uue manustamisviisi loa taotlusele tuleb taotluse esitamise ajal lisada vastavalt heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmile kas lastega tehtud uuringute tulemused või tõend uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise kohta. Lastega tehtavate tarbetute kliiniliste uuringute vältimiseks või ravimite laadist tulenevalt ei tohiks seda nõuet siiski kohaldada geneeriliste ravimite, sarnaste bioloogiliste ravimite ja hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse korra alusel müügiloa saanud ravimite suhtes, samuti homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** ja traditsiooniliste taimsete ravimite suhtes, mis on müügiloa saanud käesolevas direktiivis sätestatud lihtsustatud registreerimiskorra alusel. **[ME 20]**

(25) Tagamaks, et müügiloa andmist toetavad andmed sellise ravimi kasutamise kohta lastel, millele antakse müügiluba käesolevate õigusnormide alusel, on nõuetekohaselt koostatud, peaksid pädevad asutused müügiloa taotluse valideerimise etapis kontrollima vastavust heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmile ning mis tahes uuringust loobumist ja selle edasilükkamist.

(26) Selleks et tunnustada kõigi heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmis sisalduvate meetmete järgimist täiendava kaitse tunnistusega hõlmatud ravimite puhul, tuleks juhul, kui ravimiteabesse on lisatud asjakohane teave tehtud uuringute tulemuste kohta, pikendada soodustusena [Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusega (EÜ) nr 469/2009 ([6]) – väljaannete talitus: palun asendage viide viitega uuele õigusaktile, kui see vastu võetakse] loodud täiendava kaitse tunnistust kuue kuu võrra.

([6]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määrus (EÜ) nr 469/2009 ravimite täiendava kaitse tunnistuse kohta (ELT L 152, 16.6.2009, lk 10).

(27) Geneerilise ravimi või sarnase bioloogilise ravimi puhul, millele on liidus müügiluba juba antud või mille müügiluba on menetluses, ei tuleks nõuda teatavaid andmeid ja dokumente, mis tuleb müügiloa taotlemisel tavaliselt esitada. Nii geneerilised ravimid kui ka sarnased bioloogilised ravimid on olulised selleks, et tagada ***taskukohaste*** ravimite kättesaadavus laiemale patsiendirühmale ja luua konkurentsivõimeline siseturg. Liikmesriikide ametiasutused kinnitasid ühisavalduses, et viimase 15 aasta jooksul heakskiidetud sarnaste bioloogiliste ravimitega saadud kogemused on näidanud, et need on tõhususe, ohutuse ja immunogeensuse poolest võrreldavad originaalravimiga ning on seetõttu asendatavad ja neid saab kasutada originaalravimi asemel (või vastupidi) või asendada sama originaalravimi teise sarnase bioloogilise ravimiga. **[ME 21]**

(28) Kogemused on näidanud, et on soovitav täpsemalt kindlaks määrata need juhud, mil müügiloa saamiseks lubatud tootega sisuliselt sarnase ravimi jaoks ei nõuta toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste analüüside ega kliiniliste uuringute tulemuste esitamist, tagades samal ajal, et uuenduslikud ettevõtted ei satu ebasoodsasse olukorda. Nende konkreetsete ravimikategooriate puhul võimaldab lühimenetlus taotlejatel tugineda varasemate taotlejate esitatud andmetele ja seega esitada ainult mõned konkreetsed dokumendid.

(29) Geneeriliste ravimite puhul tuleb tõendada ainult geneerilise ravimi samaväärsust originaalravimiga. Bioloogiliste ravimite puhul esitatakse pädevatele asutustele ainult võrdluskatsete ja -uuringute tulemused. Hübriidravimite puhul, st kui ravim ei kuulu geneerilise ravimi määratluse alla või kui ravimi tugevuses, ravimivormis, manustamisviisis või näidustustes on tehtud originaalravimiga võrreldes muudatusi, esitatakse asjakohaste mittekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute tulemused ulatuses, milles need on vajalikud, et luua teaduslik seos originaalravimi müügiloas viidatud andmetega. Sama kehtib ka biohübriidravimite kohta, st juhul, kui sarnase bioloogilise ravimi tugevuses, ravimivormis, manustamisviisis või näidustustes on tehtud bioloogilise originaal-ravimiga võrreldes muudatusi. Kahel viimasel juhul tõestatakse selle teadusliku seose abil, et hübriidravimi toimeaine ei erine oluliselt ohutuse või tõhususe poolest. Kui ravim erineb nende omaduste poolest oluliselt, peab taotleja esitama täieliku taotluse.

(30) Juurdepääs terviseandmetele, sealhulgas vajaduse korral reaalandmetele, st väljaspool kliinilisi uuringuid koostatud terviseandmetele, ja nende andmete analüüs võib ravimite väljatöötamist, müügilubade andmist ja järelevalvet käsitlevate regulatiivsete otsuste tegemist toetada. Pädevatel asutustel peaks olema võimalik selliseid andmeid kasutada, sealhulgas Euroopa ühtse terviseandmeruumi koostalitlusvõimelise taristu kaudu. ***Andmeid, mis on saadud in silico meetodite abil, nagu arvutuslik modelleerimine ja simulatsioon, molekulaarmodelleerimine, mehhanistlik modelleerimine, digitaalne kaksik- ja tehisintellekt, kui see on asjakohane, võiks kasutada ka regulatiivsete otsuste tegemise toetamiseks.*** **[ME 22]**

(31) Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 2010/63/EL ([7]) on kehtestatud teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitset käsitlevad sätted, mis rajanevad asendamise, vähendamise ja täiustamise põhimõtetel. Ravimite kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe kohta olulist teavet andvates uuringutes, milles kasutatakse loomi, tuleks võtta arvesse elusloomade teaduslikel eesmärkidel kasutamist ja nende eest hoolitsemist käsitlevaid asendamise, vähendamise ja täiustamise põhimõtteid ning kõnealuseid uuringuid tuleks ***kasutada üksnes vastavalt vajadusele ja neid tuleks*** optimeerida nii, et võimalikult rahuldavad tulemused saavutatakse võimalikult väikese arvu loomade kasutamisega***. Müügiloa taotleja ei tohiks teha loomkatseid, kui kättesaadavad on teaduslikult rahuldavad katsemeetodid, mille puhul loomi ei kasutata. Kui teaduslikult rahuldavad katsemeetodid, mille puhul loomi ei kasutata, ei ole kättesaadavad, peaks loomkatseid kasutavad taotlejad tõendama, et taotluse toetamiseks tehtud loomkatsete puhul on kohaldatud teaduslikel eesmärkidel tehtavate loomkatsete asendamise, vähendamise ja täiustamise põhimõtet***. Sellised uuringud peaksid olema kavandatud nii, et need ei põhjustaks loomadele valu, kannatusi, stressi või püsivaid kahjustusi, ning järgida tuleb ravimiameti ja inimravimite tehniliste nõuete rahvusvaheline ühtlustamisnõukogu (ICH) olemasolevaid suuniseid. Eelkõige peaksid ravimi müügiloa taotleja ja müügiloa hoidja võtma arvesse direktiivis 2010/63/EL sätestatud põhimõtteid, sealhulgas kasutama võimaluse korral loomkatsete asemel uue lähenemisviisi kohaseid meetodeid. Need võivad hõlmata muu hulgas järgmist: ***in vitro***~~in vitro~~ mudelid, nagu mikrofüsioloogilised süsteemid, sealhulgas elundikoe kiibid, (2D- ja 3D-)rakukultuuri mudelid, organoidid ja inimese tüvirakkudel põhinevad mudelid; in silico vahendid või ***rühma- ja*** analoogmeetodid***, veelooma munade ja selgrootute liikide mudelid***. **[ME 23]**

([7]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 22. septembri 2010. aasta direktiiv 2010/63/EL teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitse kohta (ELT L 276, 20.10.2010, lk 33).

(32) Tuleks kehtestada menetlused, mis hõlbustavad võimaluse korral ühiste loomkatsete tegemist, et ~~mitte korrata~~***vältida*** tarbetult direktiiviga 2010/63/EL hõlmatud katseid elusloomadega. Ravimi müügiloa taotlejad ja müügiloa hoidjad peaksid tegema kõik endast oleneva, et loomkatsete tulemusi uuesti kasutada ja teha loomkatsete tulemused üldsusele kättesaadavaks. Lihtsustatud taotluste puhul peaksid ravimi müügiloa taotlejad viitama originaalravimi kohta tehtud asjakohastele uuringutele. **[ME 24]**

(33) Mis puudutab nende ravimite kliinilisis uuringuid, millele kavatsetakse liidus müügiluba anda, siis tuleb müügiloa taotluse hindamise ajal kontrollida, kas need uuringud, eriti kui need viidi läbi väljaspool liitu, tehti kooskõlas hea kliinilise tava põhimõtetega ja eetikanõuetega, mis on võrdväärsed Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruses (EL) nr 536/2014 ([8]) sätestatuga.

(34) Teatavate asjaolude korral on võimalik müügiluba anda konkreetsete kohustuste või tingimuste alusel kas tingimuslikult või erandlikel asjaoludel. Õigusaktidega tuleks sarnaste asjaolude korral võimaldada standardse müügiloaga ravimite uute näidustuste jaoks anda müügiluba kas tingimuslikult või erandlikel asjaoludel. Kui asjaomases tingimuslikus või erandlikus müügiloas sätestatud konkreetsed erandid või tingimused välja arvata, peaksid tingimuslikult või erandlikel asjaoludel müügiloa saanud ravimid põhimõtteliselt vastama standardse müügiloa saamiseks esitatavatele nõuetele ning nende suhtes kohaldatakse kehtestatud eritingimuste või kohustuste täitmise erikontrolli. Sellistel juhtudel tuleks müügiloa andmisest keeldumise aluseid kohaldada mutatis mutandis.

(34a) Kui enne 30. oktoobrit 2005 müügiloa saanud ravimi keskkonnariski hindamine ei ole täielik või piisavalt põhjendatud, peaks olema võimalik riiklik müügiluba tühistada. Siiski tuleks enne mis tahes tühistamisotsuse tegemist nõuetekohaselt kaaluda, et vältida patsientide juurdepääsu piiramist sellistele ravimitele. **[ME 25]**

(35) Ravimi müügiloa peaks andma ühe liikmesriigi pädev asutus, välja arvatud nende ravimite puhul, mille suhtes kohaldatakse [muudetud määrusega (EL) nr 726/2004] kehtestatud tsentraliseeritud menetlust. Selleks, et vältida taotlejate ja pädevate asutuste tarbetut haldus- ja finantskoormust, tuleks ravimi müügiloa taotlust igakülgselt põhjalikult hinnata vaid ühel korral. Seepärast on asjakohane näha ette erimenetlused riiklike müügilubade vastastikuseks tunnustamiseks. Lisaks peaks olema võimalik esitada sama taotlus paralleelselt mitmes liikmesriigis, et ühe asjaomase liikmesriigi juhtimisel viidaks läbi ühine hindamine.

(36) Peale selle tuleks kehtestada vastastikuse tunnustamise menetlust käsitlevad normid pädevate asutuste vaheliste võimalike erimeelsuste võimalikult kiireks lahendamiseks ravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmas (edaspidi „koordineerimisrühm“). Kui liikmesriigid on ravimi kvaliteedi, ohutuse või tõhususe suhtes eriarvamusel, tuleb seda küsimust liidu standardi kohaselt teaduslikult hinnata ning teha lahkarvamuse kohta üks otsus, mis on asjaomastele liikmesriikidele siduv. Otsus tuleb vastu võtta kiirmenetluse korras, mis tagab tiheda koostöö komisjoni ja liikmesriikide vahel.

(37) Teatavate suurte erimeelsuste korral, mida ei ole võimalik lahendada, tuleks juhtumi käsitlemist laiendada ja ravimiamet peaks esitama selle kohta teadusliku arvamuse, mis seejärel komisjoni otsusega rakendatakse.

(38) Selleks, et paremini kaitsta rahvatervist ning vältida tarbetut korduvat tegevust ravimi müügiloa taotluste läbivaatamisel, peaksid liikmesriigid süstemaatiliselt koostama hindamisaruandeid iga ravimi kohta, millele nad müügiloa annavad, ning taotluse korral neid hindamisaruandeid omavahel vahetama. Peale selle peaks liikmesriigil olema võimalus peatada sellise ravimi müügiloa taotluse läbivaatamine, mille turule laskmist teises liikmesriigis parajasti kaalutakse, eesmärgiga tunnustada teises liikmesriigis tehtud otsust.

([8]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. aprilli 2014. aasta määrus (EL) nr 536/2014, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ (ELT L 158, 27.5.2014, lk 1).

(39) Ravimite võimalikult laialdase kättesaadavuse huvides peaks liikmesriigil, kellel on huvi saada juurdepääs konkreetsele ravimile, millele antakse müügiluba detsentraliseeritud ja vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu, olema võimalik selles menetluses osaleda.

(40) Selleks, et suurendada ravimite kättesaadavust, eriti väiksematel turgudel, tuleks juhul, kui taotleja ei taotle konkreetses liikmesriigis ravimi müügiluba vastastikuse tunnustamise menetluse kontekstis, anda sellele liikmesriigile võimalus rahvatervisega seonduvatel õigustatud põhjustel lubada ravim turule lasta.

(41) Selliste geneeriliste ravimite puhul, mille originaalravimile on antud müügiluba tsentraliseeritud menetluse tulemusena, peaks müügiloa taotlejatel olema teatavatel tingimustel võimalik valida üks kahest menetlusest. Sarnaselt peaks vastastikuse tunnustamise menetlust või detsentraliseeritud menetlust olema võimalik kasutada ravimite puhul, mis kujutavad endast raviuuendust või on ühiskonnale või patsientidele kasulikud. Kuna geneerilised ravimid moodustavad olulise osa ravimiturust, tuleks saadud kogemusi silmas pidades soodustada nende pääsu liidu turule ning seetõttu tuleks veelgi lihtsustada teiste asjaomaste liikmesriikide sellisesse menetlusse kaasamise korda.

(42) Selleks et tagada ravimite kvaliteet, ohutus ja tõhusus, ei tohiks menetluste lihtsustamine mõjutada ravimite teadusliku hindamise standardeid ega kvaliteeti ning seetõttu tuleks teadusliku hindamise periood alles jätta. Siiski on ette nähtud lühendada müügiloa andmise menetluse koguperioodi 210 päevalt 180 päevale.

(43) Liikmesriigid peaksid tagama pädevatele asutustele piisava rahastamise, et nad saaksid täita oma käesolevast direktiivist ja [muudetud määrusest (EL) nr 726/2004] tulenevaid ülesandeid. Samuti peaksid liikmesriigid tagama, et pädevad asutused eraldavad piisavad vahendid ravimiameti töös osalemiseks, võttes arvesse ravimiametilt saadavat kulupõhist tasu.

(44) Mis puudutab ravimite kättesaadavust, siis liidu ravimialaste õigusaktide varasemates muudatustes on seda küsimust käsitletud ja nähtud ette müügiloa taotluste kiirendatud hindamine või võimaldatud anda täitmata ravivajadust katvatele ravimitele tingimuslik müügiluba. Kuigi need meetmed kiirendasid ***mõnes valdkonnas*** uuenduslikele paljutõotavatele ravimitele müügiloa andmist, ei ~~jõua~~***ole mõned rahvatervise prioriteedid ikka veel lahendatud ja*** sellised ravimid ***ei jõua*** alati patsientideni ning liidus on patsientide juurdepääs ravimitele endiselt erinev. Patsientide juurdepääs ravimitele sõltub paljudest teguritest. Müügiloa hoidjad ei ole kohustatud ravimit kõigis liikmesriikides turustama; nad võivad otsustada oma ravimeid ühes või mitmes liikmesriigis mitte turustada või need turult kõrvaldada***, sageli kaubanduslikel kaalutlustel***. Muud tegurid, mis mõjutavad turustamise algust ja patsientide juurdepääsu ravimitele, on riikide hinnakujundus- ja hüvitamisstrateegiad, elanikkonna suurus, tervishoiusüsteemide korraldus ja riiklikud haldusmenetlused. ***Lisaks võivad keerukas regulatiivne keskkond ja sellega seotud halduskoormus takistada VKEsid, uurimisinstituute ja akadeemilisi asutusi arendamast paljulubavaid uuenduslikke ravimeetodeid ja taotlemast tingimuslikku müügiluba.*** **[ME 26]**

(44a) Selleks et suurendada ravimite kättesaadavust ja aidata vähendada liidus ebavõrdset juurdepääsu, peaksid ravimi müügiloa hoidjad esitama liikmesriikides taotluse korral hinnakujunduse ja hüvitamise taotluse. **[ME 27]**

(45) Patsientide ebavõrdse juurdepääsu ja ravimite taskukohasuse probleemi lahendamisest on saanud Euroopa ravimistrateegia esmane prioriteet, nagu on rõhutatud ka nõukogu järeldustes ([9]) ja Euroopa Parlamendi resolutsioonis ([10]). Liikmesriigid esitasid üleskutse vaadata läbi täitmata ravivajadust katvate ravimite väljatöötamise mehhanismid ja stiimulid ning tagada samal ajal tervishoiusüsteemi kestlikkus, patsientide juurdepääs ravimitele ja taskukohaste ravimite kättesaadavus kõigis liikmesriikides. ***Ravimite kättesaadavuse jälgimine ja hindamine liidu tasandil on oluline, et mõista stiimulite abil saavutatud tulemusi.*** **[ME 28]**

([9]) Nõukogu järeldused, mis käsitlevad tasakaalu tugevdamist Euroopa Liidu ja selle liikmesriikide farmaatsiasüsteemides (ELT C 269, 23.7.2016, lk 31). Nõukogu järeldused, mis käsitlevad juurdepääsu ravimitele ja meditsiiniseadmetele, et luua tugevam ja vastupidav Euroopa Liit (2021/C 269 I/02).

([10]) Euroopa Parlamendi 2. märtsi 2017. aasta resolutsioon ELi võimaluste kohta parandada ravimite kättesaadavust (2016/2057(INI)) ning resolutsioon ravimite nappuse ja tekkiva probleemi lahendamise kohta (2020/2071(INI)).

(46) Juurdepääs hõlmab ka taskukohasust. Selle puhul võetakse liidu ravimialastes õigusaktides arvesse liikmesriikide pädevust seoses hinnakujunduse ja hüvitamisega. Nende eesmärk on avaldada täiendavalt positiivset mõju tervishoiusüsteemide taskukohasusele ja kestlikkusele, kehtestades meetmed, mis toetavad geneerilistest ravimitest ja sarnastest bioloogilistest ravimitest tulenevat konkurentsi. Geneerilistest ravimitest ja sarnastest bioloogilistest ravimitest tulenev konkurents peaks omakorda suurendama patsientide juurdepääsu ravimitele.

(46a) Liikmesriigid kohaldavad ravimite hinnakujundusel ja hüvitamisel erinevaid menetlusi ja meetmeid. Need menetlused ja meetmed mõjutavad märkimisväärselt juurdepääsu ravimitele, eelkõige pidades silmas juurdepääsu saavutamise kiirust. Samuti kohaldavad liikmesriigid erimenetlusi ja -meetmeid, mis on seotud geneeriliste ravimite ja sarnaste bioloogiliste ravimite konkurentsi edendamisega. Võttes arvesse liikmesriikide pädevust ja tunnistades erinevusi, mida liidu piires võib juurdepääsul ravimitele täheldada, tuleks riiklike pädevate asutuste vahelist parimate tavade vahetamist selles valdkonnas rohkem tähtsustada. Sellega seoses peaks komisjonil olema selge roll parimate tavade vahetamise hõlbustamisel. **[ME 29]**

(47) Selleks et tagada kõigi ravimi olelusringis osalejate vaheline dialoog, arutatakse farmaatsiakomitees poliitikaküsimusi, mis käsitlevad ~~turustamise alguses~~ ette nähtud regulatiivse andmekaitse pikendamisega seotud normide kohaldamist. Komisjon võib vajaduse korral kutsuda farmaatsiakomitee aruteludes osalema määruses (EL) 2021/2282 osutatud tervisetehnoloogia hindamise eest vastutavaid asutusi või hinnakujunduse ja hüvitamise eest vastutavaid riiklikke asutusi. **[ME 30]**

(48) Kuigi hinnakujundust ja hüvitamist käsitlevad otsused kuuluvad liikmesriikide pädevusse, teatati Euroopa ravimistrateegias meetmetest, millega toetatakse liikmesriikide koostööd ravimite taskukohasuse edendamiseks***. Kuigi konkreetses liikmesriigis makstav hind peegeldab riikliku tervishoiusüsteemi eelistust, võib hinnakujunduse ja hangete suurem kooskõlastamine toetada ravimite võrdsemat ja õigeaegsemat kättesaadavust, sealhulgas madalama ostujõuga liikmesriikidele. Komisjon võib toetada selliseid algatusi nagu Beneluxa ravimipoliitika algatus ja Valletta deklaratsioon***. Komisjon on kujundanud hinnakujunduse ja hüvitamisega tegelevate riiklike pädevate asutuste ning tervishoiuteenuste riiklike rahastajate rühma (NCAPR) ajutisest foorumist ümber pidevaks vabatahtlikuks koostööks, mille eesmärk on vahetada hinnakujundus-, maksе- ja hankepoliitika alast teavet ja parimaid tavasid, et edendada ravimite taskukohasust ja kulutõhusust ning tervishoiusüsteemi kestlikkust. Komisjon on pühendunud selle koostöö tõhustamisele ja riikide ametiasutuste vahelise teabevahetuse täiendavale toetamisele, sealhulgas ravimite riigihangete puhul, austades samal ajal täielikult liikmesriikide sellekohast pädevust. Komisjon ***peaks andma välja suunised selle kohta, kuidas kõige paremini rakendada „majanduslikult soodsaima pakkumuse“ kriteeriume riigihangetes, mille eesmärk on tagada parim hinna ja kvaliteedi suhe, mitte käsitleda üksnes madalaima hinna kriteeriume. Komisjon*** võib ka kutsuda NCAPRi liikmeid osalema farmaatsiakomitee aruteludes teemadel, mis võivad hinnakujundus- või hüvitamispoliitikat mõjutada, näiteks turustamise algusega seotud stiimulite teemal. ***Ühishanke eesmärk ei tohiks avaldada kahjulikku mõju ravimite kättesaadavusele riikides, kes asjaomases hankemenetluses ei osale.*** **[ME 31]**

(49) Ravimite kättesaadavust, taskukohasust ja nende tarnimise kindlust võivad eelkõige väiksemate riikide jaoks parandada nii riigisisesed kui ka riikidevahelised ühishanked. Liikmesriigid, kes on huvitatud ravimite ühishangetest, võivad kasutada direktiivi 2014/24/EL, ([11]) milles on sätestatud hankemenetlused avaliku sektori hankijate jaoks, ühishanke lepingut ([12]) ja finantsmääruse läbivaatamise ettepanekut ([13]). Liikmesriikide taotlusel võib komisjon huvitatud liikmesriike toetada ja hõlbustada kooskõlastamist, et võimaldada patsientidele liidus juurdepääsu ravimitele, samuti teabevahetust, eelkõige harvik- ja krooniliste haiguste ravimite puhul. ***Ravimite***

([11]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 26. veebruari 2014. aasta direktiiv 2014/24/EL riigihangete kohta ja direktiivi 2004/18/EÜ kehtetuks tunnistamise kohta (ELT L 94, 28.3.2014, lk 65).

([12]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. novembri 2022. aasta määrus (EL) 2022/2371, milles käsitletakse tõsiseid piiriüleseid terviseohtusid ja millega tunnistatakse kehtetuks otsus nr 1082/2013/EL.

([13]) COM(2022) 223 final.

ühishangete korral meditsiinilise vastumeetmena tõsiste piiriüleste terviseohtude korral kohaldatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) 2022/2371 [14]**. [ME 32]**

(50) Ravimite väljatöötamise ergutamiseks ravivaldkondades, kus ei ole praegu piisavalt ravimeid, on vaja kehtestada täitmata ravivajaduse kriteeriumipõhine määratlus. Selleks et täitmata ravivajaduse mõiste kajastaks teaduse ja tehnoloogia arengut ning praeguseid teadmisi haiguste kohta, mille raviks ei ole piisavalt ravimeid, ***ning ennetaks andmekaitse laiendamist, mis ei oleks selle eesmärgiga kooskõlas täitmata ravivajaduse ebaselge tõlgendamise tõttu,*** peaks komisjon pärast ravimiameti teaduslikku hindamist ~~rakendusaktidega~~ täpsustama ~~ja ajakohastama~~ mõistete „rahuldav diagnoosi-, ennetus- või ravimeetod“, „püsiv suur haigestumus või suremus“ ja „asjaomane patsiendirühm“ kriteeriume. Ravimiamet küsib [läbivaadatud määruse (EÜ) nr 726/2004] alusel sisse seatud konsultatsiooniprotsessi raames teavet paljudelt ravimi olelusringi kestel tegutsevatelt asutustelt või organitelt ning võtab arvesse ka ELi tasandi või liikmesriikide vahelisi teadusalgatusi, mis on seotud täitmata ravivajaduste, haiguskoormuse ning teadus- ja arendustegevuse prioriteetide seadmisega. ***Ravimiamet peaks küsima teavet ka teistelt asjaomastelt sidusrühmadelt, sealhulgas asjaomastelt patsiendirühmadelt.*** Liikmesriigid võivad seejärel kasutada täitmata ravivajaduse kriteeriume, et teha kindlaks konkreetsed huvipakkuvad ravivaldkonnad***, kuid need ei pea automaatselt mõjutama liikmesriikide otsuseid ravimite hinnakujunduse ja hüvitamise kohta, milles tuleks arvesse võtta muid tegureid, eelkõige tervisetehnoloogia hindamist, välja arvatud käesoleva direktiiviga kehtestatud määratlus***. **[ME 33]**

(50a) Haigestumuse mõiste peaks katmata ravivajaduse määratluses hõlmama mitut tegurit. Haigestumust tuleb mõista nii, et see hõlmab patsientide elukvaliteedi aspekte, suurt haigus- ja ravikoormust ning suutmatust teha igapäevaseid toiminguid. Täitmata ravivajaduse hindamisel tuleks seetõttu arvesse võtta asjakohaseid patsiendikogemuse andmeid. **[ME 34]**

(51) Uute näidustuste lisamine müügiloa saanud ravimitele edendab patsientide juurdepääsu täiendavatele ravimeetoditele ja seetõttu tuleks seda ergutada.

(51a) Toetada tuleks patendikaitseta ravimitele uue kasutusotstarbe andmist uute ravivõimaluste väljatöötamiseks, kuna see võib laiendada taskukohast juurdepääsu ravimitele, tuues sellega patsientidele märkimisväärset kasu. **[ME 35]**

(52) Uut toimeainet sisaldavate ravimite ~~esmase~~ müügiloa taotluse puhul tuleks ergutada selliste kliiniliste uuringute esitamist, mis hõlmavad võrdlusena olemasolevat tõenduspõhist ravi, et soodustada selliste võrreldavate kliiniliste tõendite kogumist, mis on asjakohased ja võivad seega toetada tervisetehnoloogia hilisemaid hindamisi ning liikmesriikides otsuste tegemist hinnakujunduse ja hüvitamise kohta. ***Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet peaksid võimaluse korral edendama selliste võrdlevate uuringute kasutamist, milles võrreldakse uut toimeainet olemasoleva raviga, kui nad annavad regulatiivset nõu enne ravimite müügiloa andmist.*** **[ME 36]**

(53) Müügiloa hoidja peaks tagama ***oma vastutuse piires*** ravimi asjakohase ja pideva tarnimise kogu selle kasutusea jooksul~~, olenemata sellest, kas ravimi tarnimiseks pakutakse stiimuleid või mitte~~. **[ME 37]**

(54) Mikro-, väikesed ja keskmise suurusega ettevõtjad (VKEd), mittetulundusüksused või üksused, kellel on liidu süsteemis piiratud kogemused, peaksid saama ~~täiendava regulatiivse andmekaitse saamise eesmärgil~~ lisaaega ravimi ~~turustamiseks~~***hinnakujunduse ja hüvitamise taotluse esitamiseks*** liikmesriikides, kus müügiluba kehtib***, ning kui mõni liikmesriik on seda taotlenud***. **[ME 38]**

(55) ~~Turustamise algusega seotud stiimuleid käsitlevate sätete kohaldamisel peaksid~~ Müügiloa hoidjad ja liikmesriigid ***peaksid*** tegema kõik endast oleneva, et saavutada ravimite vastastikku kokkulepitud tarnimine kooskõlas asjaomase liikmesriigi vajadustega, ilma et see põhjustaks põhjendamatult viivitusi või takistaks teisel poolel oma käesolevast direktiivist tulenevate õiguste kasutamist. **[ME 39]**

[14] ***Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. novembri 2022. aasta määrus (EL) 2022/2371, milles käsitletakse tõsiseid piiriüleseid terviseohtusid ja millega tunnistatakse kehtetuks otsus nr 1082/2013/EL (ELT L 314, 6.12.2022, lk 26).***

~~(56) Liikmesriikidel on võimalus loobuda oma territooriumil turule laskmise tingimuse kohaldamisest, et pikendada turustamise algusc aegset andmekaitset. Seda saab teha avaldusega regulatiivse andmekaitse perioodi pikendamiscle vastuväidete puudumisc kohta. Seda on oodata eelkõige olukordades, kus ravimi turule laskminc teatavas liikmesriigis on praktiliselt võimatu või kui liikmesriigil on erilised põhjused soovida, et turustamine algaks hiljem.~~ **[ME 40]**

(57) ~~See, et liikmesriigid väljastavad dokumente seoses andmekaitse pikendamisega, et tarnida ravimeid kõigis~~***Hinnakujunduse ja hüvitise saamise taotlemine*** liikmesriikides~~, kus müügiluba kehtib, ja eelkõige sellise pikendamise puhul tingimustest loobumine~~ ei mõjuta mingil ajal liikmesriikide volitusi seoses ravimite tarnimise, hindade kujundamise või nende riiklikku ravikindlustussüsteemi lisamisega. ~~Liikmesriigid ei loobu võimalusest nõuda asjaomase toote turule laskmist või tarnimist mis tahes ajal enne andmekaitseperioodi pikendamist, selle kestel või pärast seda.~~ **[ME 41]**

(58) Teine võimalus tarnimist tõendada on seotud ravimite kandmisega riikliku tervisekindlustussüsteemiga hõlmatud ravimite positiivsesse loetellu kooskõlas ***nõukogu*** direktiiviga 89/105/EMÜ ([15]). Ettevõtjate ja liikmesriigi selleteemalisi läbirääkimisi tuleks pidada heas usus ***ning kõik pooled peaksid kinni pidama direktiivis 89/105/EMÜ sätestatud tähtaegadest***. **[ME 42]**

(58a) Piiriülene tervishoid on patsientide jaoks oluline võimalus pääseda juurde ravimitele, mis muidu ei pruugi neile kättesaadavad olla. Selleks et toetada ravimite kättesaadavust, eelkõige väikeste patsiendirühmade puhul, nagu pediaatrilised või haruldased haigused, mis on ravimite kättesaadavuse osas sageli ebasoodsas olukorras või kui ravimi manustamine nõuab eripädevust või -taristut, tuleks toetada Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2011/24/EL ([16]) täielikku rakendamist. Sellega seoses on oluline kaaluda kõiki alternatiivseid võimalusi ravimite patsientidele kättesaadavaks tegemiseks. Seepärast peaksid liikmesriikide pädevad asutused kasutama NCAPRi, et vahetada ja jagada parimaid tavasid seoses piiriülese juurdepääsu lepingute rakendamise ja läbirääkimistega. **[ME 43]**

~~(59) Liikmesriik, kes leiab, et tarnetingimused ei ole tema territooriumil täidetud, peaks esitama põhjendatud teate tingimuste mittetäitmise kohta hiljemalt inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee muudatuste tegemise menetluses, mis on seotud asjaomase stiimuliga.~~ **[ME 44]**

(60) Komisjon ja liikmesriigid jälgivad järjepidevalt stiimulite süsteemi rakendamisel saadud andmeid ja kogemusi, et nende sätete kohaldamist parandada, sealhulgas rakendusaktide abil. Selleks koostab komisjon riiklike kontaktpunktide nimekirja.

(61) Kui liidu asjaomane asutus on andnud sundlitsentsi ~~rahvatervise hädaolukorra lahendamiseks~~***liidu õiguses sätestatud tingimustel ja kooskõlas rahvusvaheliste lepingutega***, võib regulatiivne andmekaitse, kui see on veel jõus, takistada sundlitsentsi tõhusat kasutamist, sest see takistab geneerilistele ravimitele müügiloa andmist ja seega juurdepääsu kriisi ohjamiseks vajalikele ravimitele. ~~Kui rahvatervise hädaolukorra lahendamiseks on välja antud sundlitsents, tuleks~~ Seetõttu ***tuleks*** andme- ja turukaitse peatada. Selline regulatiivse andmekaitse peatamine peaks olema lubatud ainult antud sundlitsentsi ja selle saaja suhtes. Peatamine peab olema kooskõlas antud sundlitsentsi eesmärgi, territoriaalse kohaldamisala, kestuse ja esemega. **[ME 45]**

(62) Regulatiivne andmekaitse tuleks peatada ainult sundlitsentsi kehtivuse ajaks ***liikmesriikides, kus sundlitsents on antud***. Andme- ja turukaitse peatamine ~~rahvatervise hädaolukorras~~***vastavalt sundlitsentsile, mille liidu pädev asutus on välja andnud liidu õiguses sätestatud tingimustel ja kooskõlas rahvusvaheliste lepingutega,*** tähendab, et andme- ja turukaitsel ei ole sundlitsentsi kehtivuse ajal asjaomasele litsentsisaajale mingit mõju. Andme- ja

([15]) ***Nõukogu direktiiv 89/105/EMÜ, 21. detsember 1988, mis käsitleb inimtervishoius kasutatavate ravimite hinnakujundust reguleerivate meetmete läbipaistvust ja nende hõlmamist siseriiklike tervisekindlustussüsteemidega (EÜT L 40, 11.2.1989, lk 8).***

([16]) ***Euroopa Parlamendi ja nõukogu 9. märtsi 2011. aasta direktiiv 2011/24/EL patsiendiõiguste kohaldamise kohta piiriüleses tervishoius (ELT L 88, 4.4.2011, lk 45).***

turukaitse taastatakse, kui sundlitsentsi kehtivus lõpeb. Peatamine ei tohiks kaasa tuua esialgse kestuse pikendamist. **[ME 46]**

(63) Praegu võivad geneeriliste ravimite, sarnaste bioloogiliste ravimite, hübriid- ja biohübriidravimite müügiloa taotlejad teha originaalravimi patendi või täiendava kaitse tunnistusega antud kaitse kehtivusajal uuringuid ja katseid ning seejärel täita nende ravimite regulatiivse heakskiidu saamiseks vajalikud praktilised nõuded, ilma et seda käsitataks patendi või täiendava kaitse tunnistuse rikkumisena. Seda piiratud erandit kohaldatakse aga liidus ebaühtlaselt ning selleks, et hõlbustada originaalravimil põhinevate geneeriliste ravimite, sarnaste bioloogiliste ravimite, hübriid- ja biohübriidravimite turule jõudmist, peetakse vajalikuks selle erandi kohaldamisala täpsustada, et tagada kõigis liikmesriikides ühtlustatud kohaldamine nii erandi saajate kui ka hõlmatud tegevuste suhtes. Erand peab piirduma uuringute ja katsete tegemise ning muude tegevusega, mis on vajalik regulatiivse heakskiitmismenetluse, tervisetehnoloogia hindamise ja hindade hüvitamise taotlemise jaoks, kuigi usaldusväärse tootmise tõendamiseks võib olla vaja ulatuslikku katsetootmist. Originaalravimi patendi või täiendava kaitse tunnistusega antud kaitse kehtivusajal ei tohi regulatiivse heakskiitmismenetluse eesmärgil saadud lõppravimeid kaubanduslikult kasutada.

(64) See võimaldab ***võtta kõik vajalikud meetmed, et toetada geneeriliste ravimite õigeaegset kättesaadavust,*** muu hulgas teha uuringuid, mis toetavad hinnakujundust ja hüvitamist ning samuti patendiga kaitstud toimeainete tootmist või ostmist, et taotleda sellel ajavahemikul müügiluba, mis aitab ***ravimitel õigeaegselt turule jõuda, eelkõige*** geneerilistel ravimitel ja sarnastel bioloogilistel ravimitel jõuda turule päeval, mil patendi või täiendava kaitse tunnistuse kehtivus lõpeb. **[ME 47]**

(65) ***Geneeriliste ja sarnaste bioloogiliste ravimite õigeaegset kättesaadavust rõhutati prioriteetidena nõukogu järeldustes tasakaalu tugevdamise kohta Euroopa Liidu ja selle liikmesriikide farmaatsiasüsteemides*** [17] ***nõukogu järeldustes ravimite ja meditsiiniseadmete kättesaadavuse kohta tugevama ja vastupidavama ELi nimel*** [18] ***ning Euroopa Parlamendi 2. märtsi 2017. aasta resolutsioonis ELi võimaluste kohta parandada ravimite kättesaadavust*** [19]**.** Müügiloa taotlust, milles viidatakse originaalravimi andmetele, peaksid pädevad asutused keelduma valideerimast üksnes käesolevas direktiivis sätestatud alustel. Sama kehtib kõigi müügiloa andmise, muutmise, peatamise, piiramise või tühistamise otsuste kohta. Pädevad asutused ei saa oma otsust teha ühelgi muul alusel. Eelkõige ei saa need otsused põhineda originaalravimi patendi või täiendava kaitse tunnistuse staatusel. ***Seepärast on asjakohane see tegevus selgesõnaliselt keelata.*** **[ME 48]**

(65a) Selleks et tegeleda antimikroobikumiresistentsusega, mis on üks olulisemaid praeguseid terviseohte, on vaja terviseühtsuse põhimõtet. Hinnangute kohaselt sureb igal aastal liidus / Euroopa Majanduspiirkonnas antibiootikumide suhtes resistentsete bakterite põhjustatud nakkuse otsesel tagajärjel hinnanguliselt enam kui 35 000 inimest ja kogu maailmas enam kui 1,2 miljonit inimest [20]***. Sektorite lõikes ja kogu maailmas on vaja teha tihedat koostööd. Käesoleva direktiiviga kehtestatakse kooskõlastatud meetmed, et tagada keskkonnariskide ennetamine ja minimeerimine kogu tarneahelas, kasutamisel ja kõrvaldamisel, patsientide, tarbijate ja tervishoiutöötajate teadlikkuse suurendamine ning antimikroobikumide mõistlik ja vastutustundlik kasutamine.*** **[ME 49]**

(66) Selleks, et vähendada antimikroobikumiresistentsuse probleemi, peaks antimikroobikumi pakendis olema kogus, mis vastab asjaomase ravimi puhul asjakohasele ravitsüklile, ***sealhulgas võimaluse korral ravimi väljastamise ühiku kohta,*** ning retsepti alusel väljastatavaid antimikroobikume käsitlevate riiklike normidega tagatakse, et antimikroobikume väljastatakse retseptil märgitud kogustes. ***Vajalike ühikute täpse arvu eraldamine võib aidata vähendada antimikroobikumiresistentsust ja keskkonnamõju.*** **[ME 50]**

---

[17] ***ELT C 269, 23.7.2016, lk 31.***
[18] ***ELT C 269 I, 7.7.2021, lk 3.***
[19] ***ELT C 263, 25.7.2018, lk 4.***
[20] ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis", Lancet, kd 399, nr 10325, lk 629–655.***

(67) Müügiloa hoidjate ja liikmesriikide ühine kohustus on anda tervishoiutöötajatele ja patsientidele teavet antimikroobikumide asjakohase kasutamise, säilitamise ja kõrvaldamise kohta~~, samuti~~. ***Liikmesriigid*** peaksid ~~nad~~ tagama kõigi ravimite jaoks sobiva ~~kogumissüsteemi~~***kogumis- ja kõrvaldamissüsteemi***. **[ME 51]**

(67a) Apteekrid ja muud tervishoiutöötajad peaksid toetama antimikroobikumiresistentsuse vältimist, sealhulgas andes nõu antibiootikumide ja muude antimikroobikumide mõistliku kasutamise ning nõuetekohase kõrvaldamise kohta. **[ME 52]**

(68) Kuigi käesoleva direktiiviga piiratakse antimikroobikumide kasutamist ja kehtestatakse selleks ~~teatavad~~ retsepti alusel ~~väljastatavate antimikroobikumide kategooriad~~***väljastatavad antibiootikumid ja antimikroobikumid, millel on kindlaks tehtud resistentsuse risk***, peaksid liikmesriikide pädevad asutused üha suureneva antimikroobikumiresistentsuse tõttu liidus kaaluma ~~täiendavaid meetmeid, näiteks~~***veel mitut meedet, sealhulgas*** retsepti alusel väljastatavate antimikroobikumide staatuse laiendamist***, teatavate antimikroobikumide kasutamise piiramist haiglates kasutamisega, tervishoiutöötajate kohustuslikku koolitamist ravimite kasutamise keskkonnamõju kohta ja hooldust seoses antimikroobikumide kasutamisega*** või kohustust teha enne väljakirjutamist diagnostilisi uuringuid. ***Samuti peaksid liikmesriigid tagama meetmete kehtestamise, et kaitsta antibiootikumide väljakirjutamist mis tahes majanduslike stiimulite mõju eest, mida otseselt või kaudselt pakutakse ravimeid välja kirjutavatele isikutele, võttes arvesse antimikroobikumiresistentsusega seotud riske, ja keskkonnariskide vältimiseks kooskõlas Euroopa Liidu strateegilise lähenemisviisiga ravimitele keskkonnas. Lisaks võib mitme mikroobivastase toimeaine kombineeritud kasutamine kujutada mikroobide resistentsuse tekkimisel iseäranis suurt riski. Selline kombineeritud kasutamine tuleks seetõttu ette näha ainult erandjuhtudel, kui kombinatsiooni kasulikkuse ja riski suhe on soodne.*** Liikmesriikide pädevad asutused peaksid ***edendama kiirete diagnostiliste testide kättesaadavust liikmesriikides ning*** kaaluma selliseid täiendavaid meetmeid olenevalt antimikroobikumiresistentsuse ulatusest nende territooriumil ja patsientide vajadustest. **[ME 53]**

(69) Vee ja pinnase saastumine ravimijääkidega on üha suurenev keskkonnaprobleem ning on olemas teaduslikud tõendid selle kohta, et nende ainete tootmisest, kasutamisest ja kõrvaldamisest tulenev esinemine keskkonnas ohustab nii keskkonda kui ka rahvatervist. Õigusaktide hindamine näitas vajadust olemasolevaid meetmeid tõhustada, et vähendada ravimite olelusringi mõju keskkonnale ja rahvatervisele. Käesoleva ~~määruse~~***direktiivi*** kohased meetmed täiendavad peamisi keskkonnaalaseid õigusakte, eelkõige veepoliitika raamdirektiivi (2000/60/EÜ ([21])), keskkonnakvaliteedi standardite direktiivi (2008/105/EÜ ([22])), põhjavee direktiivi (2006/118/EÜ ([23])), asulareovee puhastamise direktiivi (91/271/EMÜ ([24])), joogiveedirektiivi (2020/2184 ([25])) ja tööstusheidete direktiivi (2010/75/EL ([26])) ***ja jäätmete raamdirektiivi (2008/98/EÜ*** ([27])). **[ME 54]**

(69a) Tootmise käigus tekkiv toimeainete heide võib ohustada keskkonda ja rahvatervist. Seetõttu tuleks keskkonnariske hinnata ja käsitleda ravimite kogu olelusringi jooksul alates nende valmistamisest ja kasutamisest kuni kõrvaldamiseni. **[ME 55]**

(69b) Ravimite ühekaupa pakendamine, eelkõige haiglaapteekides, kus ravimeid pakendatakse ja jaotatakse hulgi, võib vähendada kasutatavate pakendimaterjalide kogust ja seeläbi mõjutada ravimite, sealhulgas nende

([21]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. oktoobri 2000. aasta direktiiv 2000/60/EÜ, millega kehtestatakse ühenduse veepoliitika alane tegevusraamistik (EÜT L 327, 22.12.2000, lk 1).

([22]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 2008. aasta direktiiv 2008/105/EÜ, mis käsitleb keskkonnakvaliteedi standardeid veepoliitika valdkonnas ning millega muudetakse nõukogu direktiive 82/176/EMÜ, 83/513/EMÜ, 84/156/EMÜ, 84/491/EMÜ, 86/280/EMÜ ja tunnistatakse need seejärel kehtetuks ning muudetakse direktiivi 2000/60/EÜ (ELT L 348, 24.12.2008, lk 84).

([23]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta direktiiv 2006/118/EÜ, mis käsitleb põhjavee kaitset reostuse ja seisundi halvenemise eest (ELT L 372, 27.12.2006, lk 19).

([24]) Nõukogu 21. mai 1991. aasta direktiiv 91/271/EMÜ asulareovee puhastamise kohta (EÜT L 135, 30.5.1991, lk 40).

([25]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 2020. aasta direktiiv (EL) 2020/2184 olmevee kvaliteedi kohta (uuesti sõnastatud) (ELT L 435, 23.12.2020, lk 1).

([26]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 24. novembri 2010. aasta direktiiv 2010/75/EL tööstusheidete kohta (saastuse kompleksne vältimine ja kontroll) (uuesti sõnastatud) (ELT L 334, 17.12.2010, lk 17).

([27]) ***Euroopa Parlamendi ja nõukogu 19. novembri 2008. aasta direktiiv 2008/98/EÜ, mis käsitleb jäätmeid ja millega tunnistatakse kehtetuks teatud direktiivid (ELT L 312, 22.11.2008, lk 3).***

jäätmete keskkonnajalajälge. Samuti võib see aidata leevendada ravimite nappust ja antimikroobikumiresistentsust. Kogu asjakohast teavet sisaldava üksikannuse kasutamine haiglakeskkonnas võib lisaks vähendada ravivigade riski ja seega suurendada patsientide kaitset. Liikmesriigid peaksid edendama eellõigatud blistrite kasutamist haiglakeskkonnas ja vajaduse korral järk-järgult apteekides. **[ME 56]**

(69c) Ravimite kasutamine inim- ja veterinaarravimites, sealhulgas antimikroobikumides, on viimase 20 aasta jooksul suurendanud nende kontsentratsiooni paljudes keskkonnareservuaarides, nagu mullad, setted ja veekogud, ning elanikkonna kasvades ja vananedes suureneb kontsentratsioon keskkonnas tõenäoliselt veelgi. Ravimite keskkonda laskmine võib lisaks ökosüsteemidele ja elusloodusele kahjustada ka samade ravimite tõhusust. Teatavate ravimite keemiline ja metaboolne stabiilsus tähendab seda, et kuni 90 % nende toimeainetest lastakse pärast kasutamist algkujul keskkonda. **[ME 57]**

(70) Liidus peaksid ravimite müügiloa taotlused sisaldama keskkonnariski hindamist ja riskivähendusmeetmeid. Kui taotleja ei esita keskkonnariski täielikku või piisavalt põhjendatud hinnangut või ei kavanda keskkonnariski hindamisel kindlaks tehtud riskide piisavaks ohjamiseks riskivähendusmeetmeid, tuleks müügiloa andmisest keelduda. Kui asjaomaste riskide kohta saadakse uusi andmeid või teadmisi, tuleks keskkonnariski hinnangut ajakohastada.

(70a) Erandjuhtudel, kui keskkonnariski hinnang on puuduvate andmete tõttu puudulik ning müügiloa hoidja suudab seda nõuetekohaselt tõendada ja põhjendada, peaks rahvatervise huvides siiski olema võimalik ravimit turule lasta teatavate müügiloa saamise järgsete tingimuste ja kohustustega. Kui ravimile on antud müügiluba ja keskkonnariski hindamine on puuduvate andmete tõttu puudulik, peaks müügiloa hoidja esitama täidetud keskkonnariski hindamise ametivõimudega kokkulepitud aja jooksul ja täitma kõik muud müügiloa saamise järgsed kohustused. **[ME 58]**

(71) Müügiloa taotlejad peaksid võtma arvesse keskkonnariski hindamise menetlusi, mis on sätestatud muudes ELi õigusraamistikes, mida võidakse kohaldada kemikaalide suhtes olenevalt nende kasutamisest. Lisaks käesolevale määrusele on olemas veel neli peamist raamistikku: i) tööstuskemikaalid (REACH, määrus (EÜ) nr 1907/2006); ii) biotsiidid (määrus (EÜ) nr 528/2012); iii) pestitsiidid (määrus (EÜ) nr 1107/2009) ja iv) veterinaarravimid (määrus (EL) 2019/6). Selleks et suurendada registreerimissüsteemi tõhusust ning vähendada kulusid ja tarbetuid loomkatseid, on komisjon teinud rohelise kokkuleppe raames ettepaneku võtta kemikaalide puhul kasutusele põhimõte „üks aine, üks hindamine“ ([28]). ***Keskkonnariski hindamine hõlmab tootmisega seotud riske. Tootmisetapis keskkonnakaitset käsitlevate asjakohaste liidu ja liikmesriikide õigusaktide järgimist tuleks üldiselt käsitada tootmise seisukohast asjakohase riskivähendusmeetmena. See peaks kehtima ka tootmise suhtes kolmandates riikides, kus keskkonnakaitse tase on samaväärne liidu omaga. Keskkonnasõbralikumad ravimid aitaksid positiivselt kaasa inimeste tervisele.*** **[ME 59]**

(72) Antimikroobikumide heide ja nende keskkonda laskmine tootmiskohtadest võivad kaasa tuua antimikroobikumiresistentsuse, mis on üleilmne probleem sõltumata sellest, kus heide tekib või keskkonda laskmine aset leiab. Seepärast tuleks keskkonnariski hindamise ulatust laiendada, et see hõlmaks antimikroobikumiresistentsuse tekke riski antimikroobikumide kogu olelusringi kestel, sealhulgas tootmises. ***Käesoleva direktiivi vastuvõtmise kuupäeval ei ole keskkonnariski hindamise eesmärgil olemas teaduslikult kokkulepitud meetodit antimikroobikumiresistentsuse mõõtmiseks, välja arvatud antibiootikumiresistentsuse puhul. Seepärast peaks komisjon pärast konsulteerimist Euroopa Ravimiametiga (EMA), Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskusega (ECDC) ning Euroopa Keskkonnaametiga (EEA) välja andma suunised selle kohta, kuidas teha keskkonnariski hindamisi antimikroobikumiresistentsuse valimiseks muude mikroobide kui bakterite puhul.*** **[ME 60]**

(73) Ettepanek sisaldab ka sätteid riskipõhise lähenemisviisi kohta, mis puudutab müügiloa hoidjate 2005. aasta oktoobri eelseid keskkonnariski hindamise kohustusi ja toimeainete puhul keskkonnariski hindamise monograafiasüsteemi loomist. Kõnealune keskkonnariski hindamise monograafiasüsteem peaks olema taotlejatele kasutamiseks kättesaadav, kui nad hindavad keskkonnariski uue taotluse jaoks.

([28]) Komisjoni teatis Euroopa Parlamendile, Euroopa Ülemkogule, nõukogule, Euroopa Majandus- ja Sotsiaalkomiteele ning Regioonide Komiteele „Euroopa roheline kokkulepe“, Brüssel, 2019, COM(2019) 640 final.

(74) Ravimite suhtes, millele on keskkonnariski hindamata antud müügiluba enne 2005. aasta oktoobrit, tuleks kehtestada erisätted, et võtta kasutusele riskipõhine prioriseerimisprogramm, mida müügiloa hoidjad saavad järgida, et esitada või ajakohastada keskkonnariski hinnangut.

(74a) Keskkonnainfo kättesaadavuse ja keskkonnaasjade otsustamises üldsuse osalemise ning neis asjus kohtu poole pöördumise Århusi konventsiooni [29] ***kohaselt on üldsusel õigus saada teavet keskkonnaküsimuste kohta, sealhulgas ravimi keskkonnariski hindamise kohta.*** **[ME 61]**

(75) Küprosele, Iirimaale, Maltale ja Põhja-Iirimaale on varem tarnitud ravimeid Ühendkuningriigi muudest piirkondadest kui Põhja-Iirimaa või nende piirkondade kaudu. Pärast Suurbritannia ja Põhja-Iiri Ühendkuningriigi väljaastumist Euroopa Liidust ja Euroopa Aatomienergiaühendusest tuleb selleks, et vältida raviminappust ja lõppkokkuvõttes tagada rahvatervise kaitse kõrge tase, teha käesolevast direktiivist teatavaid erandeid ravimitele, mida tarnitakse Küprosele, Iirimaale, Maltale ja Põhja-Iirimaale Ühendkuningriigi muudest piirkondadest kui Põhja-Iirimaa või nende piirkondade kaudu. Selleks et tagada liidu õiguse ühetaoline kohaldamine liikmesriikides, tuleks Küprose, Iirimaa ja Malta suhtes kohaldada erandeid üksnes ajutiselt.

(76) Tagamaks, et liidus on kõigil lastel juurdepääs konkreetselt pediaatrias kasutada lubatud ravimitele, kui heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi tulemusel on ravimile, mida muude näidustuse jaoks juba turustatakse, antud luba pediaatriliseks näidustuseks, peaks müügiloa hoidja olema kohustatud ravimi samadele turgudele viima kahe aasta jooksul alates näidustuse heakskiitmise kuupäevast.

(77) Rahvatervise huvides tuleb tagada pediaatrilisteks näidustusteks lubatud ohutute ja tõhusate ravimite jätkuv kättesaadavus. Seega, kui müügiloa hoidja kavatseb sellise ravimi turult kõrvaldada, peaks olema kehtestatud kord, mis tagaks kõnealuse ravimi jätkuva kättesaadavuse lastele. Selleks, et seda saavutada, tuleks ravimiametile aegsasti teatada kõigist sellistest kavatsustest ja need avalikustada.

(78) Selleks, et vältida nii müügiloa hoidjate kui ka pädevate asutuste tarbetut haldus- ja finantskoormust, tuleks kooskõlas põhimõttega „digitaalsus normiks“ võtta kasutusele teatavad ühtlustamismeetmed. Sisse tuleks seada müügiloa taotluste ja müügiloa tingimuste muutmise taotluste elektrooniline esitamine.

(79) Üldreeglina ei tuleks geneeriliste ravimite ja sarnaste bioloogiliste ravimite puhul riskijuhtimiskavasid välja töötada ega esitada, võttes arvesse, et originaalravimi kohta on selline kava olemas, välja arvatud erijuhtudel, kui riskijuhtimiskava tuleks esitada. Lisaks tuleks müügiluba üldjuhul anda tähtajatult; erandkorras ja üksnes ravimi ohutusega seotud tõendatud põhjustel võidakse otsustada, et müügiluba saab üks kord pikendada.

(80) Rahvatervise ohu korral peaks müügiloa hoidjal või pädevatel asutustel olema võimalik kehtestada omal algatusel kiireloomulisi ohutus- või tõhususpiiranguid. Sellisel juhul tuleks esildismenetluse algamisel vältida topelthindamist.

(81) Patsientide vajaduste rahuldamiseks saadakse üha rohkem uuenduslikke ravimeid muudest sellistest toodetest, mida võidakse toota või katsetada ja reguleerida rohkem kui ühe liidu õigusraamistiku alusel, või neid kombineeritakse nendega. Samamoodi teevad üha sagedamini samade tegevuskohtade üle järelevalvet liidu eri õigusraamistike alusel loodud asutused. Selleks et tagada selliste toodete ohutu ja tõhus tootmine ja järelevalve ning võimaldada asjakohane tarnimine patsientidele, on oluline kindlustada sidusus. Sidususe ja piisava vastavusse viimise saab tagada üksnes siis, kui liidu eri õigusraamistike alusel kohaldatavate tavade ja põhimõtete väljatöötamisel tehakse asjakohast koostööd. Seepärast tuleks asjakohane koostöö lisada käesoleva direktiivi mitmesse sättesse, näiteks liigitamisalast nõustamist, järelevalvet või suuniste väljatöötamist käsitlevatesse sätetesse.

[29] ***ELT L 124, 17.5.2005, lk 4.***

(82) Toodete puhul, milles on kombineeritud ravim ja meditsiiniseade, tuleks kahe asjakohase õigusraamistiku kohaldatavust täpsustada ning tagada kahe kohaldatava õigusraamistiku asjakohane koostoime. Sama peaks kehtima ravimite ja muude toodete kui meditsiiniseadmete kombinatsioonide kohta.

(83) Tagamaks, et pädevatel asutustel on ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatute kombinatsioonide või ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsioonide hindamiseks olemas kogu vajalik teave, esitab müügiloa taotleja andmed, mis tõendavad, et ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni kasutamine või ravimi ja muu toote kombinatsiooni kasutamine on ohutu ja tõhus. Pädev asutus peaks lahutamatu kombinatsiooni riski-kasu suhet hindama, võttes arvesse ravimi kasutussobivust koos meditsiiniseadme või muu tootega.

(84) Tagamaks, et pädevatel asutustel on olemas kogu vajalik teave, et hinnata üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatavaid ravimeid (st ravimeid, mis on pakendis koos meditsiiniseadmega või mis on ette nähtud kasutamiseks koos ravimi omaduste kokkuvõttes osutatud meditsiiniseadmega), esitab müügiloa taotleja andmed, mis tõendavad, et ravimi kasutamine on ohutu ja tõhus, kui seda kasutatakse koos meditsiiniseadmega. Pädev asutus peaks ravimi riski-kasu suhet hindama, võttes arvesse ka ravimi kasutamist meditsiiniseadmega.

(85) Direktiivis selgitatakse ka, et meditsiiniseade, mis on lahutamatu kombinatsiooni üks osa, peab vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2017/745 ([30]) I lisas esitatud üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele. Üksnes meditsiiniseadmega kasutatav meditsiiniseade peab vastama kõigile määruse (EL) 2017/745 nõuetele. Üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatav ravim, mis ei täienda pelgalt kõnealuse meditsiiniseadme toimimist, peab vastama käesoleva direktiivi ja [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] nõuetele, võttes arvesse selle ravimi kasutamist meditsiiniseadmega, ilma et see piiraks määruse (EL) 2017/745 erinõuete kohaldamist.

(86) Ka kõigi nende toodete (ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatud kombinatsioonid, üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatavad ravimid ning ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsioonid) puhul peaks pädeval asutusel olema võimalik nõuda müügiloa taotlejalt kogu vajalikku lisateavet ning müügiloa taotleja peaks olema kohustatud sellise nõutud teabe esitama. Ilma et see piiraks [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] erinõuete kohaldamist, esitab müügiloa taotleja üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatava ravimi puhul, mis ei täienda pelgalt kõnealuse meditsiiniseadme toimimist, pädeva asutuse nõudmisel ka meditsiiniseadme kohta – võttes arvesse selle kasutamist koos ravimiga – lisateavet, mis on asjakohane ravimi müügiloa saamise järgse järelevalve jaoks.

(87) Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni puhul ning ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsioonide puhul peaks müügiloa hoidjal lasuma ka üldine vastutus kogu toote eest seoses ravimi vastavusega käesoleva direktiivi ja [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] nõuetele ning ta peaks tagama sektorite vahelise teabevoo koordineerimise kogu hindamismenetluse ja ravimi olelusringi kestel.

(88) Selleks, et tagada ravimi kvaliteet, ohutus ja tõhusus kõigis tootmis- ja turustamisetappides, vastutab müügiloa hoidja vajaduse korral sellise toimeaine, abiaine või mis tahes muu aine päritolu kindlakstegemise eest, mida kasutatakse ravimi tootmisel ja mis on ette nähtud kasutamiseks ravimi osana või mida ravim eeldatavasti sisaldab, näiteks lisandid, laguproduktid või saasteained.

([30]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 5. aprilli 2017. aasta määrus (EL) 2017/745, milles käsitletakse meditsiiniseadmeid, millega muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ, määrust (EÜ) nr 178/2002 ja määrust (EÜ) nr 1223/2009 ning millega tunnistatakse kehtetuks nõukogu direktiivid 90/385/EMÜ ja 93/42/EMÜ (ELT L 117, 5.5.2017, lk 1).

(89) Rahvatervise huvides peaks müügiloa hoidjatel olema võimalik tagada kõigis tootmis- ja turustamisetappides kõigi selliste ainete jälgitavus, mida ravimis kasutatakse või mis on ette nähtud selles kasutamiseks või mida ravim eeldatavasti sisaldab, ning teha kindlaks kõik füüsilised või juriidilised isikud, kes neile neid aineid on tarninud. Seepärast tuleks sisse seada kord ja süsteemid kõnealuse teabe esitamiseks juhul, kui see peaks olema ravimite kvaliteedi, ohutuse või tõhususe seisukohast vajalik.

(90) On teada, et ravimite väljatöötamine on valdkond, kus teadus ja tehnoloogia on pidevas arengus. Viimastel aastakümnetel on ilmunud uued ravimikategooriad, näiteks bioloogilised ravimid ja sarnased bioloogilised ravimid või uudsed ravimid või tulevikus fagoteraapias kasutatavad ravimid. Mõnel juhul võib nende ravimikategooriate jaoks olla vaja kohandatud õigusnorme, et võtta nende eriomadusi täielikult arvesse. Seetõttu peaks tulevikku suunatud õigusraamistik sisaldama sätteid, mis võimaldavad selliseid kohandatud raamistikke vastavalt rangetele kriteeriumidele ja komisjoni volituse alusel, juhindudes Euroopa Ravimiameti teaduslikest andmetest.

(91) Kohandused võivad hõlmata nõudeid, mida on võrreldes standardravimitega kohandatud, tõhustatud, millest on loobutud või mis on edasi lükatud. Eelkõige võivad need hõlmata muudatusi selliste ravimite toimikutele esitatavates nõuetes või viisis, kuidas taotlejad tõendavad ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust, või tootmise kohandatud kontrolli ja hea tootmistava nõudeid, samuti täiendavaid kontrollimeetodeid enne ravimi manustamist ja kasutamist ning manustamise ja kasutamise ajal. Kohandused ei tohiks aga minna kaugemale sellest, mis on vajalik eriomadustega kohandamise eesmärgi saavutamiseks.

(92) Selleks et suurendada valmisolekut terviseohtudeks, eelkõige antimikroobikumiresistentsuse tekkeks, ja suutlikkust neile ohtudele reageerida, võivad olla asjakohased kohandatud raamistikud, mis hõlbustavad antimikroobikumide koostise kiiret muutmist, et säilitada nende tõhusus. Olemasolevate aluste kasutamine võimaldaks neid ravimeid kliinilise kontekstiga tõhusalt ja õigeaegselt kohandada.

(93) Selleks et optimeerida ressursside kasutamist nii müügiloa taotlejate kui ka pädevate asutuste jaoks ning vältida ***rakuteraapia ja geeniteraapia*** ravimite keemiliste toimeainete topelthindamist, peaks müügiloa taotlejatel olema võimalik tugineda toimeaine põhitoimiku sertifikaadile või Euroopa farmakopöa monograafiale, selle asemel et esitada II lisa kohaselt nõutavad asjakohased andmed. Ravimiamet võib väljastada toimeaine põhitoimiku sertifikaadi, kui asjakohased andmed asjaomase toimeaine kohta ei ole juba hõlmatud Euroopa farmakopöa monograafiaga või muu toimeaine põhitoimiku sertifikaadiga. Komisjonile tuleks anda volitus kehtestada toimeaine põhitoimiku ühtne hindamismenetlus. Selleks, et ressursside kasutamist veelgi optimeerida, tuleks komisjonile anda volitus lubada kasutada sertifitseerimissüsteemi ka II lisa kohaselt nõutavate täiendavate ***põhitoimikute, sealhulgas*** kvaliteedi põhitoimikute puhul, st kui tegemist on muude toimeainetega kui keemilised toimeained või ravimi tootmisel esinevate või kasutatavate muude ainetega, näiteks uudsete abiainete, adjuvantide, ***toorainete, viirusvektorite ja muude lähteainete, kasvukeskkondade,*** radiofarmatseutiliste prekursorite ja toimeainete vaheainetega, juhul kui vaheaine on keemiline toimeaine ise või seda kasutatakse koos bioloogilise ainega***, samuti rakuteraapia ja geeniteraapia tootmiseks kasutatavate toorainete ja lähteainete puhul***. **[ME 62]**

(94) Rahvatervise ja õigusliku järjepidevuse huvides ning selleks, et vähendada halduskoormust ja suurendada ettevõtjate jaoks prognoositavust, tuleks igat liiki müügilubade muutmise suhtes kohaldada ühtlustatud norme.

(95) Ravimi müügiloa tingimusi võib pärast müügiloa andmist muuta. Kuigi muudatuse põhielemendid on sätestatud käesolevas direktiivis, tuleks komisjonile anda volitus täiendada neid elemente vajalike lisaelementide kehtestamisega, et kohandada süsteemi teaduse ja tehnoloogia arenguga, sealhulgas digiüleminekuga, ning tagada, et välditakse nii müügiloa hoidjate kui ka pädevate asutuste tarbetut halduskoormust.

(96) Ravimite arendamiseks, müügilubade andmiseks ja järelevalveks pakuvad väärtuslikku tuge teaduse ja tehnoloogia edusammud andmeanalüüsi ja andmetaristu valdkonnas. Digiüleminek on mõjutanud regulatiivsete otsuste tegemist, muutnud selle andmepõhisemaks ja mitmekordistanud reguleerivate asutuste võimalusi tõenditele ravimi kogu olelusringi jooksul juurde pääseda. Käesoleva direktiiviga tunnustatakse liikmesriikide pädevate asutuste suutlikkust esitatud andmetele müügiloa taotlejast või müügiloa hoidjast sõltumatult juurde pääseda ja neid

analüüsida. Sellega seoses peaksid liikmesriikide pädevad asutused omal algatusel astuma samme ravimi omaduste kokkuvõtte ajakohastamiseks, kui uued tõhususe või ohutuse andmed mõjutavad ravimi riski-kasu suhet.

(97) Juurdepääs kliinilistest uuringutest saadud üksikpatsientide andmetele struktureeritud vormingus, mis võimaldab teha statistilist analüüsi, on väärtuslik, et aidata reguleerivatel asutustel esitatud tõenditest aru saada ja anda regulatiivsete otsuste tegemiseks teavet ravimi riski-kasu suhte kohta. Sellise võimaluse lisamine õigusaktidesse on oluline, et veelgi enam soodustada kasulikkuse ja riski andmepõhist hindamist ravimi olelusringi kõigis etappides. Seepärast antakse käesoleva direktiiviga liikmesriikide pädevatele asutustele õigus nõuda selliseid andmeid esmase müügiloa taotluse ja müügiloa saamise järgsete taotluste hindamise raames. Terviseandmete tundliku laadi tõttu peaksid pädevad asutused kaitsma oma töötlemistoiminguid ja tagama, et neis järgitakse selliseid andmekaitse põhimõtteid nagu seaduslikkus, õiglus ja läbipaistvus, eesmärgikohasus, võimalikult väheste andmete kogumine, õigsus, säilitamise piirang, terviklus ja konfidentsiaalsus. Kui käesoleva direktiivi kohaldamisel on vaja töödelda isikuandmeid, tuleks seda teha kooskõlas isikuandmete kaitset käsitleva liidu õigusega. Käesoleva direktiivi kohane isikuandmete töötlemine peaks toimuma kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrustega (EL) 2016/679 ([31]) ja (EL) 2018/1725 ([32]).

(98) Ravimiohutuse järelevalve eeskirju on vaja rahvatervise kaitseks, et ära hoida, avastada ja hinnata liidu turule lastud ravimite kahjulikku mõju, kuna ravimite ohutusest saab täieliku ülevaate alles pärast nende turule laskmist.

(99) Kasutusel olevate ravimite püsiva ohutuse tagamiseks on vaja liidu ravimiohutuse järelevalvesüsteeme teaduse ja tehnika arengut arvesse võttes pidevalt kohandada.

(100) On vaja arvesse võtta muudatusi, mis tulenevad mõistete, terminite ning tehnoloogiaarenduste rahvusvahelisest ühtlustamisest ravimiohutuse järelevalve valdkonnas.

(101) Üha sagedamini edastatakse liidus turustatavate ravimite kõrvaltoimeid käsitlevat teavet elektroonilise side võrkude kaudu, mis peaks võimaldama pädevatel asutustel saada teavet samaaegselt. ***Sellega seoses peaksid liikmesriigid püüdma teavitada vahetult neid sidusrühmi, kes teatavad kõrvaltoimetest, kui ravimite ohutusprofiili on ajakohastatud.*** **[ME 63]**

(102) Liidu huvides on tagada, et tsentraliseeritud menetluses müügiloa saanud ravimite ja muude menetluste tulemusena müügiloa saanud ravimite puhul on ravimiohutuse järelevalvesüsteemid üksteisega vastavuses.

(103) Müügiloa hoidjad peaksid aktiivselt vastutama nende ravimite ohutuse pideva järelevalve eest, mille nad on turule laskunud.

(104) Värvainete kasutamist inimtervishoius kasutatavates ja veterinaarravimites reguleeritakse praegu Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 2009/35/EÜ ([33]) ning see piirdub Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1333/2008 (toidu lisaainete kohta) ([34]) kohaselt lubatud värvainetega, mille tehnilised kirjeldused on sätestatud

([31]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. aprilli 2016. aasta määrus (EL) 2016/679 füüsiliste isikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ja selliste andmete vaba liikumise ning direktiivi 95/46/EÜ kehtetuks tunnistamise kohta (isikuandmete kaitse üldmäärus) (ELT L 119, 4.5.2016, lk 1).

([32]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. oktoobri 2018. aasta määrus (EL) 2018/1725, mis käsitleb füüsiliste isikute kaitset isikuandmete töötlemisel liidu institutsioonides, organites ja asutustes ning isikuandmete vaba liikumist, ning millega tunnistatakse kehtetuks määrus (EÜ) nr 45/2001 ja otsus nr 1247/2002/EÜ (ELT L 295, 21.11.2018, lk 39).

([33]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. aprilli 2009. aasta direktiiv 2009/35/EÜ ravimites lubatud värvainete kohta (ELT L 109, 30.4.2009, lk 10).

([34]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 2008. aasta määrus (EÜ) nr 1333/2008 toidu lisaainete kohta (ELT L 354, 31.12.2008, lk 16).

komisjoni määruses (EL) nr 231/2012 ([35]). Muude abiainete kui värvainete kasutamine ravimites kuulub ravimeid käsitlevate liidu normide kohaldamisalasse ja seda hinnatakse ravimi üldise kasu-riski profiili osana.

(105) Kogemused on näidanud vajadust järgida ka edaspidi teataval määral põhimõte, et ravimites kasutatakse toidu lisaainetena lubatud värvaineid. Siiski on asjakohane näha ette, et kui toidu lisaaine kustutatakse toidu lisaainete liidu loetelust, tuleb teha erihindamine värvaine kasutamise kohta ravimites. Seepärast peaks Euroopa Ravimiamet sellisel juhul värvaine kasutamist ravimites ise hindama, võttes arvesse EFSA arvamust ja selle aluseks olevaid teaduslikke tõendeid ning samuti täiendavaid teaduslikke tõendeid ja pöörates erilist tähelepanu värvaine kasutamisele ravimites. Ka peaks ravimiamet vastutama üksnes konkreetses ravimis kasutatavate värvainetega seotud teaduslike tõendite järgimise eest. Seepärast tuleks direktiiv 2009/35/EÜ kehtetuks tunnistada.

(106) Seoses järelevalve ja kontrolliga jälgitakse lähteainete või vaheainete ja ka funktsionaalsete abiainete tootmist ja importi nende täiendava toime tõttu toimeainele ning nende võimaliku mõju tõttu ravimite kvaliteedile, ohutusele ja tõhususele.

(107) Ravimite tootmist ja turustamist käsitlevate õigusaktide peamine eesmärk peaks olema rahvatervise kaitse.

(108) Tuleks tagada, et liikmesriikides jälgiksid ja kontrolliksid ravimite tootmist ja turustamist pädeva asutuse ametlikud esindajad, kellel on miinimumtingimustele vastav kvalifikatsioon.

(109) Ette võib tulla juhtumeid, kus ravimite tootmine või katsetamine peab toimuma patsientidele lähedal asuvates tootmiskohtades, näiteks kui tegemist on lühikese säilivusajaga uudsete ravimitega. Sellistel juhtudel võib olla vaja need tootmis- või katsetamisetapid detsentraliseerida ja läbi viia mitmes tootmiskohas, et jõuda patsientideni kogu liidus. Kui tootmis- või katsetamisetapid on detsentraliseeritud, tuleks need läbi viia volitatud keskse tootmiskoha pädeva isiku vastutusel***. Lisaks peaksid detsentraliseeritud tootmiskohtade üle järelevalvet teostavad liikmesriikide pädevad asutused selle raamistiku kohaste detsentraliseeritud tootmiskohtade tõrgeteta toimimise tagamiseks liidu muude õigusraamistike jaoks asjakohaste tegevustega kooskõlastama oma tegevuse ja järelevalveülesanded asjaomaste asutustega, mis vastutavad tootmis- või katsetamistegevuse järelevalve eest liidu muude õigusaktide alusel***. Detsentraliseeritud tootmiskohtade jaoks ei tohiks olla vaja asjaomasele kesksele tootmiskohale antud loast eraldi tootmisluba, kuid selle liikmesriigi pädev asutus, kus detsentraliseeritud tootmiskoht asub, peaks need registreerima. Autoloogset inimpäritolu ainet (SoHO) sisaldavate, sellest koosnevate või sellest saadud ravimite puhul tuleb detsentraliseeritud tootmiskohad registreerida SoHO asutusena, nagu on määratletud [SoHO määruses] doonorite läbivaatamise ja sobivuse hindamise, doonorite uurimise ja materjali kogumise jaoks või autoloogseks kasutamiseks valmistatud toodete puhul üksnes kogumise jaoks. **[ME 64]**

(110) Liidus toodetud või saadaval olevate ravimite kvaliteet tuleb tagada nõudega, et nende koostises kasutatavad toimeained peavad vastama nende ravimitega seotud hea tootmistava põhimõtetele. Vajalikuks on osutunud tugevdada kontrolli käsitlevaid liidu sätteid ja luua nende kontrollide tulemusi sisaldav liidu andmebaas.

(111) Selleks, et tagada käesoleva direktiivi eesmärkide tõhus saavutamine, on väga oluline järelevalvesüsteemi abil kontrollida, kas asjaomased üksused täidavad ravimite tootmist, turustamist ja kasutamist käsitlevaid õiguslikke nõudeid. Seepärast peaks liikmesriikide pädevatel asutustel olema õigus teha järelevalvesüsteemi raames kohapealseid või kaugkontrolle ravimite või toimeainete tootmise, turustamise ja kasutamise kõigis etappides ning tugineda usaldusväärsete kolmandate riikide pädevate asutuste tehtud kontrollide tulemustele. Selleks, et kontroll oleks jätkuvalt tõhus, peaks pädeval asutusel olema õigus teha ühiskontrolle ja vajaduse korral ka etteteatamata kontrolle.

([35]) Komisjoni 9. märtsi 2012. aasta määrus (EL) nr 231/2012, millega kehtestatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1333/2008 II ja III lisas loetletud toidu lisaainete spetsifikatsioonid (ELT L 83, 22.3.2012, lk 1).

(112) Pädev asutus peaks kontrollide sageduse kindlaksmääramisel võtma arvesse eri olukordadele vastavat riskitaset ja eeldatavat nõuetele vastavuse määra. See peaks võimaldama pädeval asutusel eraldada vahendeid sinna, kus risk on kõige suurem. Mõnel juhul tuleks järelevalvesüsteemi rakendada riskitasemest või nõuete rikkumise kahtlusest sõltumata, näiteks enne tootmislubade andmist.

(113) Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraat kontrollib Euroopa farmakopöa monograafiale vastavuse tõendamise menetluse raames, kas taotleja esitatud andmed, mille Euroopa Nõukogu on kindlaks määranud, kinnitavad monograafiate sobivust keemilise puhtuse, mikrobioloogilise kvaliteedi ja transmissiivse spongiformse entsefalopaatia (TSE) ohu ohjamiseks (kui see on asjakohane). Samuti kontrollib ta, kas tootmine vastab toimeainete heale tootmistavale. Olenevalt kontrolli tulemustest väljastab Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraat või kontrollis osalev liikmesriik välja hea tootmistava nõuetele vastavuse või mittevastavuse sertifikaadi.

(114) Kõik ravimeid tootvad või importivad ettevõtjad peaksid sisse seadma süsteemi, mis tagab, et kogu ravimi kohta esitatud teave on vastavuses heakskiidetud kasutustingimustega.

(115) Üldsusele ravimite tarnimise tingimused tuleks ühtlustada.

(116) Seoses sellega on liidu piires liikuvatel isikutel õigus kaasas kanda mõistlikus koguses isiklikuks otstarbeks seaduslikult omandatud ravimeid. Ühes liikmesriigis asuval isikul peab olema ka võimalus saada teisest liikmesriigist mõistlikus koguses isiklikuks otstarbeks ettenähtud ravimeid.

(117) [Muudetud määrusele (EÜ) nr 726/2004] kohaselt antakse teatavate ravimite jaoks välja liidu müügiluba. Seoses sellega tuleb kindlaks määrata liidu müügiloaga hõlmatud ravimite retsepti alusel väljastamise staatus. Seetõttu on oluline kehtestada kriteeriumid, mille alusel liidu otsused vastu võetakse.

(118) Seepärast on asjakohane ühtlustada liidus või asjaomases liikmesriigis ravimite retsepti alusel väljastamise staatuse suhtes kohaldatavad aluspõhimõtted, lähtudes põhimõtetest, mille Euroopa Nõukogu on selle kohta juba kehtestanud, ning ÜRO raames psühhotroopsete ja narkootiliste ainete valdkonnas tehtud ühtlustamistööst, st ÜRO 1961. aasta narkootiliste ainete ühtsest konventsioonist ja 1971. aasta psühhotroopsete ainete konventsioonist.

(119) Paljud ravimite hulgimüügiga seotud toimingud võivad samaaegselt hõlmata mitut liikmesriiki.

(120) Selleks, et tagada selliste ravimite ladustamine, transportimine ja käitlemine sobivates tingimustes, on vaja kontrollida kogu ravimimüügiahelat alates ravimite tootmisest või liitu importimisest kuni üldsusele tarnimiseni. Nõuded, mis tuleks sel eesmärgil vastu võtta, lihtsustavad oluliselt puudusega ravimite turult kõrvaldamist ja võimaldavad tõhusamalt võidelda võltsitud ravimite vastu.

(121) Ravimite hulgimüügiga tegelevatel isikutel peab olema eriluba. Nimetatud loa hankimisest peaksid olema vabastatud apteekrid ja isikud, kellel on luba ravimeid üldsusele tarnida ning kelle tegevus sellega piirdub. Kogu ravimimüügiahela kontrollimiseks on siiski vaja, et apteekrid ja isikud, kellel on luba ravimeid üldsusele tarnida, peaksid vastuvõetud ravimitega tehtud tehingute kohta arvestust.

(122) Müügiloa andmise suhtes kohaldatakse teatavaid olulisi tingimusi ning nende tingimuste täitmise tagamine on asjaomase liikmesriigi ülesanne; iga liikmesriik peab tunnustama teiste liikmesriikide antud müügilube.

(123) Teatavad liikmesriigid kehtestavad apteekritele ravimeid tarnivatele hulgimüüjatele ja isikutele, kellel on luba ravimeid üldsusele tarnida, teatavad avaliku teenindamise kohustused. Liikmesriikidel peaks olema võimalik kõnelauseid kohustusi nende territooriumil asuvate hulgimüüjate suhtes ka edaspidi kehtestada. Neil peaks olema võimalik kehtestada neid kohustusi ka teiste liikmesriikide hulgimüüjate suhtes, tingimusel et nad ei kehtesta oma

hulgimüüjate suhtes kohaldatavatest kohustustest rangemaid kohustusi ning et selliseid kohustusi võib pidada rahvatervise kaitse seisukohalt põhjendatuks ja need on proportsionaalsed kaitse eesmärgiga.

(123a) Apteekritel ja teistel tervishoiutöötajatel on esmatasandi tervishoius oluline roll, eelkõige patsientidele vajalike ravimite valmistamisel, väljastamisel ja müümisel, nõustamisel nende õige kasutamise ja võimalike kõrvalmõjude kohta ning ägedate ja krooniliste haiguste all kannatavate patsientide toetamisel. Haiglakeskkonnas korraldavad haiglaapteekrid koostöös teiste tervishoiutöötajate, patsientide ja hooldajatega ravimikonsultatsioone ja koostavad personaalseid ravimiplaane. Haiglaapteekrid ja kogukonnaapteekrid võivad etendada olulist rolli elektrooniliste pakendi infolehtede kasutamisel ning paberlehtedel sisalduva teabe mõistmisel. **[ME 65]**

(124) Kehtestada tuleks märgistuse ja pakendi infolehe esitamise eeskirjad. ***Pakendi infoleht peaks olema kasutajatele, sealhulgas eelkõige sihtrühma kuuluvatele patsientidele kergesti loetav, selgelt arusaadav ja kustutamatu. Patsiendi infolehed kuuluvad konsultatiivse lugemisvara kategooriasse, mis tähendab, et asjakohane teave peaks olema leitav ilma kogu infolehte lugemata. Loetavuse huvides võidakse pakendi infolehel kasutada tüpograafilist hierarhiat ja loetavat kirjatüüpi. Kujundusvalikud peaksid eelkõige teenima funktsiooni ja loetavust, mitte esteetikat.*** **[ME 66]**

(125) ***Väga oluline on jagada üldsusega täpset teavet, et suurendada usaldust teaduse ja õigusraamistiku vastu ning toetada patsientide ja tarbijate tervisealast teadlikkust. Vajaduse korral peaksid pädevad asutused jagama ajakohastatud teavet ka tervishoiutöötajate, sealhulgas apteekrite ja teadusringkondadega.*** Kasutajatele antavat teavet reguleerivad sätted peaksid tagama ***kõrgetasemelise*** tarbijakaitse ~~kõrge tasemе~~, et ravimeid oleks ***täieliku ja mõistetava teabe alusel*** võimalik kasutada nõuetekohaselt~~, tuginedes täielikule ja mõistetavale teabele~~. **[ME 67]**

(126) Käesolevale direktiivile vastava märgistuse ja pakendi infolehega varustatud ravimite turustamist ei tohiks märgistuse või pakendi infolehega seotud alustel keelata ega takistada.

(127) Elektrooniliste ja tehnoloogiliste võimaluste kasutamine (v.a paberkandjal pakendi infolehed)***, mis täiendab piiratud tervisealase digikirjaoskusega patsientide jaoks üliolulisi pabervoldikuid,*** võib hõlbustada juurdepääsu ravimitele ja ravimite turustamist ning peaks alati tagama kõigile patsientidele võrdse või parema kvaliteediga teabe võrreldes paberkandjal esitatud ravimiteabega. ***Sellega seoses on vaja tagada isikuandmete kaitse kooskõlas määrusega (EL) 2016/679 ning vältida isikute tuvastamist, profiilianalüüsi või jälgimist.*** **[ME 68]**

(128) Digikirjaoskuse ja internetiühenduse tase on liikmesriigiti erinev. Lisaks sellele võivad erineda patsientide ja tervishoiutöötajate vajadused. Seepärast on vaja, et liikmesriikidel oleks kaalutlusõigus selliste meetmete vastuvõtmisel, mis võimaldavad ravimiteavet elektrooniliselt esitada, sest ühtlasi on vaja, et ühtki patsienti ei jäetaks kõrvale, võttes arvesse eri vanuserühmade vajadusi ja elanikkonna erinevat digikirjaoskuse taset, ning et ravimiteave oleks kõigile patsientidele hõlpsasti kättesaadav. ~~Liikmesriigid peaksid üha rohkem lubama~~***Pakendi infoleht tuleks teha kättesaadavaks elektroniliselt ja lisada paberkandjal, välja arvatud juhul, kui liikmesriik otsustab pärast konsulteerimist teha kättesaadavaks üksnes elektroonilise*** ravimiteabe ~~elektroonilist esitamist, tagades samal ajal täieliku kinnipidamise~~***. Elektrooniline tooteteave peaks olema kättesaadav täielikus kooskõlas*** isikuandmete kaitse ~~normidest,~~***normidega*** ning järgima ELi tasandil välja töötatud ühtlustatud standardeid. ***Digitaalsel kujul esitatud teave peaks olema kõigile patsientidele kergesti kättesaadav. Haiglate tehtud pilootuuringute järelduste põhjal ei tohiks paberil infolehe esitamise kohustust kohaldada ravimite puhul, mis ei ole ette nähtud patsiendile isemanustamiseks.*** **[ME 69]**

(129) ~~Kui~~ Liikmesriigid ~~otsustavad, et~~***peaksid tegema pakendi infolehe kättesaadavaks elektroniliselt ja paberkandjal, välja arvatud juhul, kui liikmesriik otsustab teha kättesaadavaks üksnes elektroonilise ravimiteabe. Kui*** pakendi infoleht ~~tuleb põhimõtteliselt~~***on kättesaadav*** ainult elektroniliselt ~~kättesaadavaks teha~~, peaksid ~~nad~~***liikmesriigid*** tagama ka selle, et nõudmise korral tehakse pakendi infolehe paberversioon patsientidele ilma lisakuludeta kättesaadavaks. Samuti peaksid nad tagama, et digitaalne teave on kõigile patsientidele hõlpsasti kättesaadav, näiteks lisades toote välispakendile digitaalselt loetava vöötkoodi, mis suunab patsiendi pakendi infolehe elektroonilise versiooni juurde. **[ME 70]**

(130) Ravimite kättesaadavaks tegemiseks, eelkõige väikestel turgudel ja rahvatervise hädaolukordades, võib kasutada mitmekeelseid pakendeid. Kui kasutatakse mitmekeelseid pakendeid, võivad liikmesriigid lubada kasutada märgistusel ja pakendi infolehel liidu ametlikku keelt, mis on üldiselt arusaadav liikmesriikides, kus ravimit mitmekeelses pakendis turustatakse. ***Kuigi elektrooniline ravimiteave võib hõlbustada pakendite ümberjaotamist liikmesriikide vahel, võivad märgistusele esitatavad keelenõuded jääda endiselt probleemiks. Erandi tegemine ametliku keele nõudest ning kohustus kasutada rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust ravimite puhul, mis ei ole ette nähtud patsiendile isemanustamiseks, võib lisaks elektroonilisele ravimiteabe edastamisele parandada ravimite kättesaadavust ja võimaldada liikmesriikide vahel lihtsamat ümberjaotamist.*** **[ME 71]**

(131) Selleks et tagada ravimitega seotud teadus- ja arendustegevusele antava avaliku sektori toetuse suur läbipaistvus, peaks kõigi ravimite puhul olema nõutav aruandlus avaliku sektori osaluse kohta konkreetse ravimi väljatöötamises. Võttes aga arvesse praktilisi raskusi ***kolmandates riikides*** selle kindlakstegemisel, kuidas kaudsed avaliku sektori rahastamisvahendid, näiteks maksusoodustused, on konkreetset toodet toetanud, peaks ***väljaspool liitu asuvatelt üksustelt saadud rahalise toetuse*** aruandekohustus puudutama üksnes otsest riiklikku rahalist toetust, näiteks otsetoetusi või lepinguid. Seega tagatakse käesoleva direktiiviga ametiasutustelt või avalik-õiguslikelt asutuselt ***või heategevusorganisatsioonilt või mittetulundusühingult või fondilt*** ravimitega seotud teadus- ja arendustegevuseks saadud ~~otsese~~ rahalise toetuse läbipaistvus, ilma et see piiraks konfidentsiaalsete andmete ja isikuandmete kaitset käsitlevate õigusnormide kohaldamist. **[ME 72]**

(132) Selleks, et tagada selle teabe õigsus, mille müügiloa hoidja on üldsusele kättesaadavaks teinud, peab deklareeritud teavet auditeerima sõltumatu audiitor.

(133) Selleks, et tagada ühtlustatud ja järjepidev aruandlus avaliku sektori osaluse kohta teatavate ravimite väljatöötamises, peaks komisjonil olema õigus võtta vastu rakendusakte, et selgitada põhimõtteid ja vormi, mida müügiloa hoidja peaks teabe esitamisel järgima.

(134) Käesoleva direktiivi kohaldamine ei piira Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2006/114/EÜ ([36]) või Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2005/29/EÜ ([37]) kohaselt vastu võetud meetmete rakendamist. Seepärast tuleks käesoleva direktiiviga ravimireklaami kohta kehtestatud sätteid käsitada asjakohasel juhul direktiivi 2005/29/EÜ suhtes erinormina.

(135) Reklaam võib isegi käsimüügiravimite puhul mõjutada rahvatervist ja moonutada konkurentsi. Seepärast peaks ravimireklaam vastama teatavatele kriteeriumidele. Isikud, kellel on õigus ravimit välja kirjutada, manustada või tarnida, on võimelised oma teadmistest, väljaõppest ja kogemustest lähtuvalt reklaamis sisalduvat teavet asjakohaselt hindama. Ravimireklaami suunamine isikutele, kes ei ole võimelised ravimite kasutamisega seotud ohte asjakohaselt hindama, võib kaasa tuua ravimite väärkasutamise või ületarbimise, mis võib kahjustada rahvatervist. Seetõttu tuleks keelata üksnes retsepti alusel kättesaadavate ravimite reklaamimine üldsusele. Lisaks sellele tuleks keelata tasuta tootenäidiste jagamine üldsusele müügiedenduse eesmärgil, samuti tuleks Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2010/13/EL ([38]) kohaselt keelata ravimite otsepakkumine. Teatavatel piiravatel tingimustel peaks olema võimalik anda tasuta raviminäidiseid isikutele, kelle on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, et nad saaksid uute ravimitega tutvuda ja omandaksid kogemusi nende kasutuse kohta.

([36]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta direktiiv 2006/114/EÜ eksitava ja võrdleva reklaami kohta (ELT L 376, 27.12.2006, lk 21).

([37]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. mai 2005. aasta direktiiv 2005/29/EÜ, mis käsitleb ettevõtja ja tarbija vaheliste tehingutega seotud ebaausaid kaubandustavasid siseturul ning millega muudetakse nõukogu direktiivi 84/450/EMÜ, Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiive 97/7/EÜ, 98/27/EÜ ja 2002/65/EÜ ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 2006/2004 (ebaausate kaubandustavade direktiiv) (ELT L 149, 11.6.2005, lk 22).

([38]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 10. märtsi 2010. aasta direktiiv 2010/13/EL audiovisuaalmeedia teenuste osutamist käsitlevate liikmesriikide teatavate õigus- ja haldusnormide koordineerimise kohta (audiovisuaalmeedia teenuste direktiiv) (ELT L 95, 15.4.2010, lk 1).

(135a) Selgel, erapooletul ja sõltumatul teabel, mille tervishoiutöötajad annavad üldsusele ravimi ja selle õige kasutamise kohta, võib olla oluline roll kodanike teavitamisel ja väärinfo vastu võitlemisel, eelkõige sellistes tervisealastes hädaolukordades nagu COVID-19 pandeemia. Liikmesriigid peaksid tagama, et ei takistataks tervishoiutöötajate võimet jagada selget, erapooletut ja sõltumatut teavet kas otseses vestluses patsiendiga või laiemas suhtluses. **[ME 73]**

(136) Ravimireklaami eesmärk peaks olema ravimi kohta objektiivse ja erapooletu teabe levitamine. Seda eesmärki silmas pidades on selgelt keelatud negatiivselt esile tõsta mõnda teist ravimit või väita, et reklaamitav ravim võib olla ohutum või tõhusam kui teine ravim. Ravimite võrdlemine peaks olema lubatud ainult juhul, kui selline teave on loetletud reklaamitava ravimi ***asjaomaste näidustuste ja patsiendipopulatsiooni*** omaduste kokkuvõttes. See keeld hõlmab kõiki ravimeid, sealhulgas sarnaseid bioloogilisi ravimeid, ning seetõttu oleks eksitav viidata reklaamis sellele, et sarnane bioloogiline ravim ei ole asendatav bioloogilise originaalravimiga või samast bioloogilisest originaalravimist saadud muu sarnase bioloogilise ravimiga. Rangete lisanormide kehtestamisega konkureerivate ravimite negatiivse ja võrdleva reklaami kohta keelatakse väited, mis võivad eksitada isikuid, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, manustada või tarnida. **[ME 74]**

(137) Ravimireklaami mõiste raames tuleks käsitleda sellise teabe levitamist, mis soodustab ravimite ostmist, isegi kui selles teabes ei viidata konkreetsele ravimile, vaid täpsustamata ravimitele.

(138) Ravimireklaami suhtes tuleks kohaldada rangeid tingimusi ning tõhusat ja piisavat järelevalvet. Seoses sellega tuleks viidata direktiiviga 2006/114/EÜ kasutusele võetud järelevalvemehhanismidele.

(138a) Sotsiaalmeedia ülemaailmse ulatuse tõttu puutuvad patsiendid ja tarbijad üha enam kokku reklaamitavaga, mis seisneb kuulsuste kasutamises ravimite reklaamimiseks. Komisjon peaks hindama ravimite reklaami ja müügiedendusega seotud kokkupuudet ja mõju internetis ning võtma vastu erieeskirjad selliste reklaami- ja müügiedendustavade reguleerimiseks. **[ME 75]**

(139) Ravimiesindajatel on oluline osa ravimite müügi edendamisel. Seetõttu tuleks neile kehtestada teatavad kohustused, eelkõige kohustus anda ravimi omaduste kokkuvõte inimesele, keda nad külastavad.

(139a) Isegi minimaalne stiimul võib põhjustada arstide erapoolikuid otsuseid retseptide väljakirjutamise kohta. Seepärast peaksid liikmesriigid huvide konflikti vältimiseks pidama läbipaistvusregistrit väärtuse ülekandmise kohta seoses reklaamitegevusega, mis on suunatud isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada. Komisjon peaks looma veebiportaali, et loetleda kõik riiklikud registrid väärtuse üleandmise kohta isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada. **[ME 76]**

(140) Uuenduslikud „kombineeritavad ravimid“ ja muud väljatöötatud ravimid on koostise ja manustamisviisi poolest keerukad. Seetõttu peavad nende ravimite kõiki omadusi, eelkõige ohutut manustamist ja kasutamist, sealhulgas patsientidele antavaid põhjalikke juhiseid, tundma peale ravimite väljakirjutamise õigusega isikute ka ravimite manustamise pädevusega isikud. Selleks on selgelt lubatud anda teavet retseptiravimite kohta ka isikutele, kellel on õigus neid ravimeid manustada.

(141) Isikutel, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, manustada või tarnida, peaks olema juurdepääs neutraalsele ja objektiivsele teabeallikale turul kättesaadavate toodete kohta. Liikmesriigid peavad võtma selleks kõik vajalikud meetmed sõltuvalt enda konkreetsest olukorrast.

(142) Tagamaks, et müügiloa andmise ajal võetakse asjakohaselt arvesse teavet ravimite kasutamise kohta lastel, on uute ravimite puhul ning patenditud või täiendava kaitse tunnistusega hõlmatud juba lubatud ravimite pediaatriliste näidustuste väljatöötamise puhul vaja kehtestada nõue, et müügiloa taotlusele või uue näidustuse, uue ravimivormi või uue manustamisviisi loa taotlusele tuleb taotluse esitamise ajal lisada vastavalt heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmile kas lastega tehtud uuringute tulemused või tõend uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise kohta. Tagamaks, et müügiloa andmist toetavad andmed, mis käsitlevad ravimi kasutamist lastel, on

nõuetekohased, peaksid ravimile müügiloa andmise eest vastutavad pädevad asutused kontrollima müügiloa taotluse valideerimise etapis vastavust heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmile ning mis tahes uuringust loobumist ja selle edasilükkamist.

(143) Selleks et anda tervishoiutöötajatele ja patsientidele teavet ravimite ohutu ja tõhusa kasutamise kohta pediaatrias, tuleks ravimi omaduste kokkuvõttesse ja vajaduse korral pakendi infolehele kanda pediaatrilise uuringu programmi kohaselt tehtud uuringute tulemused ja asjakohane teave olenemata sellest, kas need toetavad ravimi kasutamist pediaatrias või mitte. Teave uuringust loobumise kohta tuleks lisada ka ravimiteabele. Kui kõik pediaatrilise uuringu programmi meetmed on täidetud, tuleks see märkida müügiloale ja see peaks olema aluseks, mille põhjal ravimitootjad võivad saada soodustusi.

(144) Asjakohaseid andmeid ja teavet, mis on kogutud enne liidus pediaatrias kasutatavate ravimite määruse kehtestamist tehtud kliiniliste uuringute käigus ja esitatud pädevatele asutustele, tuleks põhjendamatu viivituseta hinnata ja olemasolevate müügilubade võimalikul muutmisel arvesse võtta.

(145) Selleks et tagada käesoleva ~~määruse~~***direktiivi*** ühetaolised rakendamistingimused, tuleks komisjonile anda rakendamisvolitused. Neid volitusi tuleks teostada kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusega (EL) nr 182/2011 ([39]). **[ME 77]**

(146) Kuna ravimite üldist heakskiitmise aega on vaja lühendada, tuleks inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse ja riiklike müügilubasid käsitleva komisjoni lõpliku otsuse vahelist aega eelkõige esildismenetluste puhul vähendada põhimõtteliselt 46 päevani.

(147) Komisjon peaks ravimiameti arvamuse alusel võtma rakendusaktiga vastu otsuse esildise kohta. Põhjendatud juhtudel võib komisjon arvamuse täiendavaks läbivaatamiseks tagasi saata või oma otsuses ravimiameti arvamusest kõrvale kalduda. Arvestades vajadusega teha ravimid patsientidele kiiresti kättesaadavaks, tuleks võtta teadmiseks, et inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee esimees kasutab määruse (EL) nr 182/2011 alusel kättesaadavaid mehhanisme ning eelkõige võimalust saada komitee arvamus kirjaliku menetluse teel ja lühikese tähtajaga, mis põhimõtteliselt ei ületa kümmet kalendripäeva.

(148) Komisjonile tuleks anda õigus teha II lisas vajalikke muudatusi, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.

(149) Selleks, et täiendada või muuta käesoleva direktiivi teatavaid mitteolemuslikke osi, peaks komisjonil olema õigus võtta kooskõlas Euroopa Liidu toimimise lepingu artikliga 290 vastu delegeeritud õigusakte järgmisel eesmärgil: määrata kindlaks toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotluse läbivaatamise kord, selliste sertifikaatide avaldamine, toimeaine põhitoimiku ja selle sertifikaadi muutmise kord, juurdepääs toimeaine põhitoimikule ja selle hindamisaruandele; määrata kindlaks täiendavad ~~kvaliteedi~~ põhitoimikud, milles antakse teavet ravimi koostisosa kohta, kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadi ***või alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadi*** taotluse läbivaatamise kord, selliste sertifikaatide avaldamine, ~~kvaliteedi~~ põhitoimiku ja selle sertifikaadi muutmise kord ning juurdepääs ~~kvaliteedi~~ põhitoimikule ja selle hindamisaruandele; määrata kindlaks sellised olukorrad, kus võidakse nõuda müügiloa saamise järgseid tõhususuuringuid; määrata kindlaks ravimikategooriad, millele võib anda erikohustustega müügiloa, ning täpsustada sellise müügiloa andmise ja pikendamise korda ja nõudeid; täpsustada erandid muudatuste tegemisest ja kategooriad, millesse muudatused tuleks liigitada, ning kehtestada müügilubade tingimuste muutmise taotluste läbivaatamise kord, samuti täpsustada selliste muutmiste taotluste läbivaatamisel kolmandate riikide ja rahvusvaheliste organisatsioonidega tehtava koostöö tingimusi ja korda. On eriti oluline, et komisjon viiks oma ettevalmistava töö käigus läbi asjakohased konsultatsioonid, sealhulgas ekspertide tasandil, ja et kõnealused konsultatsioonid toimuksid kooskõlas 13. aprilli 2016. aasta institutsioonidevahelises parema õigusloome kokkuleppes ([40]) sätestatud põhimõtetega. Eelkõige selleks, et tagada delegeeritud õigusaktide ettevalmistamises võrdne osalemine, saavad Euroopa Parlament ja nõukogu kõik dokumendid liikmesriikide

([39]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. veebruari 2011. aasta määrus (EL) nr 182/2011, millega kehtestatakse eeskirjad ja üldpõhimõtted, mis käsitlevad liikmesriikide läbiviidava kontrolli mehhanisme, mida kohaldatakse komisjoni rakendamisvolituste teostamise suhtes (ELT L 55, 28.2.2011, lk 13).

([40]) ELT L 123, 12.5.2016, lk 1.

ekspertidega samal ajal ning nende ekspertidel on pidev juurdepääs komisjoni eksperdirühmade koosolekutele, millel arutatakse delegeeritud õigusaktide ettevalmistamist. **[ME 78]**

(150) Käesoleva direktiivi eesmärk on võimaldada kasutada õigust ennetavale tervishoiule ning ravile liikmesriikide õigusaktide ja tavadega ettenähtud tingimustel ning tagada inimeste tervise kõrgetasemeline kaitse kogu liidu poliitika ja tegevuse kindlaksmääramisel ja rakendamisel, nagu on sätestatud Euroopa Liidu põhiõiguste harta artiklis 35.

(151) Kuna käesoleva direktiivi eesmärke, nimelt kehtestada ravimeid käsitlevad normid, millega tagatakse rahvatervise- ja keskkonnakaitse ning siseturu toimimine, ei suuda liikmesriigid piisavalt saavutada, sest riiklikud normid põhjustaksid ebaühtlust, patsientide ebavõrdset juurdepääsu ravimitele ja tõkkeid siseturul, küll aga saab neid meetme mõju tõttu paremini saavutada liidu tasandil, võib liit võtta meetmeid kooskõlas Euroopa Liidu lepingu artiklis 5 sätestatud subsidiaarsuse põhimõttega. Kõnealuses artiklis sätestatud proportsionaalsuse põhimõtte kohaselt ei lähe käesolev direktiiv nimetatud eesmärgi saavutamiseks vajalikust kaugemale.

(152) Kooskõlas liikmesriikide ja komisjoni 28. septembri 2011. aasta ühise poliitilise deklaratsiooniga selgitavate dokumentide kohta ([41]) kohustuvad liikmesriigid põhjendatud juhtudel lisama ülevõtmismeetmeid käsitlevale teatele ühe või mitu dokumenti, milles selgitatakse seost direktiivi osade ja ülevõtvate liikmesriigi õigusaktide vastavate osade vahel. Käesoleva direktiivi puhul leiab seadusandja, et nimetatud dokumentide edastamine on põhjendatud,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

I peatükk

Reguleerimisese, kohaldamisala ja mõisted

Artikkel 1

Reguleerimisese ja kohaldamisala

1. Käesolevas direktiivis sätestatakse inimtervishoius kasutatavate ravimite turule laskmist, tootmist, importi, eksporti, tarnimist, turustamist, ravimiohutuse järelevalvet, kontrolli ja kasutamist reguleerivad õigusnormid.

2. Käesolevat direktiivi kohaldatakse inimtervishoius kasutatavate ravimite suhtes, mida kavatsetakse ***liikmesriikides*** turule lasta. **[ME 79]**

3. XI peatükki kohaldatakse lisaks lõikes 2 osutatud toodetele ka lähteainete, toimeainete, abiainete ja vahesaaduste suhtes.

4. Kui toode vastab kõiki selle omadusi arvesse võttes ravimi määratlusele ja muu liidu õigusaktiga reguleeritava toote määratlusele ning käesoleva direktiivi ja muu liidu õigusakti vahel on vastuolu, kohaldatakse käesolevat direktiivi.

Kui kõiki selle omadusi arvesse võttes tekib küsimusi aine või toote õigusliku staatuse kohta, konsulteerib pädev asutus või tsentraliseeritud müügiloa puhul ravimiamet teiste asjaomaste nõuandvate ja reguleerivate asutustega, et teha otsus asjaomase aine või toote õigusliku staatuse kohta. Pädev asutus või amet teeb mis tahes sellises küsimuses tehtud otsuses üldsusele kättesaadavaks teiste asutuste või organite seisukohad, kellega konsulteeriti. **[ME 80]**

([41]) ELT C 369, 17.12.2011, lk 14.

5. Käesolevat direktiivi ei kohaldata järgmise suhtes:

a) ravimid, mis valmistatakse apteegis retsepti alusel konkreetsele patsiendile („ekstemporaalne ravim“);

b) ravimid, mis valmistatakse farmakopöa ettekirjutuste alusel apteegis ja mis on ette nähtud tarnimiseks otse kõnealuses apteegis teenindatavatele patsientidele ***või teisele apteegile, kes kavatseb tarnida ravimit otse patsiendile*** („seeriaviisiline ravim“); **[ME 81]**

c) uuritavad ravimid, nagu on määratletud nõukogu määruse (EL) nr 536/2014 artikli 2 lõikes 5;

ca) haigla ravimiosakonna poolt eelnevalt nõuetekohaselt põhjendatud juhtudel valmistatud ravim (edaspidi „haiglaravim“), mida haigla ravimiosakond annab arstiretsepti alusel ühele või mitmele patsiendile. **[ME 82]**

6. Haiglat teenindav apteek võib nõuetekohaselt põhjendatud juhtudel teha lõike 5 ~~punktis a~~***punktides a ja b*** osutatud ravimid selles haiglas järgmise seitsme päeva jooksul ***(või kui see on nõuetekohaselt põhjendatud ravimi stabiilsusega, mõne muu tähtaja jooksul)*** hinnanguliselt väljastatavate ravimiretseptide alusel ennetavalt valmis. **[ME 83]**

7. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, et arendada selliste ravimite tootmist ja kasutamist, mis on saadud vabatahtlikult ja tasuta loovutatud inimpäritolu ainetest ***kooskõlas määrusega (EL) 2024/1938.*** **[ME 84]**

8. Käesoleva direktiiviga ega ühegi selles osutatud määrusega ei piirata selliste siseriiklike õigusaktide kohaldamist, millega keelatakse või piiratakse teatavat liiki inimpäritolu aine või loomsete rakkude kasutamist või neid loomseid rakke või inimpäritolu aineid sisaldavate, neist koosnevate või nendest saadud ravimite müüki, tarnimist või kasutamist põhjustel, mida ei ole eespool nimetatud liidu õigusaktides käsitletud. Liikmesriigid teavitavad komisjoni oma asjakohastest õigusaktidest.

9. Käesolev direktiiv ei mõjuta liikmesriikide asutuste volitusi ravimihindade määramisel ega ravimite kaasamisel riiklike ravikindlustuskavade kohaldamisalasse vastavalt tervishoiu-, majandus- ja sotsiaalsetele tingimustele.

10. Käesolev direktiiv ei mõjuta selliste siseriiklike õigusaktide kohaldamist, millega keelatakse või piiratakse

~~(a) rasestumisvastaste vahenditena või abordi esilekutsumiseks kasutatavate ravimite müüki, tarnimist ja kasutamist;~~ **[ME 85]**

b) teatavat liiki inimpäritolu aine või loomsete rakkude kasutamist põhjustel, mida ei ole eespool nimetatud liidu õigusaktides käsitletud;

c) selliseid loomseid rakke või inimpäritolu aineid sisaldavate, neist koosnevate või neist saadud ravimite müüki, tarnimist või kasutamist põhjustel, mida ei ole liidu õiguses käsitletud.

Artikkel 2

Haiglaerandi alusel valmistatud uudsed ravimid

1. Erandina artikli 1 lõikest 1 kohaldatakse käesolevat artiklit üksnes nende uudsete ravimite suhtes, mida valmistatakse erandkorras vastavalt lõike 3 nõuetele ja kasutatakse sama liikmesriigi haiglas arsti ***ja vajaduse korral haiglaapteekri*** ainuisikulisel kutsealasel vastutusel***. Erandkorras valmistatavate ravimite kriteeriumi täitmiseks tehakse erand üksnes selleks***, et järgida ~~konkreetsele patsiendile~~***vastavalt konkreetse patsiendi erivajadustele*** väljastatud konkreetse tellimusravimi retsepti (edaspidi „haiglaerandi alusel valmistatud uudsed ravimid“). **[ME 86]**

2. Haiglaerandi alusel valmistatud uudse ravimi tootmiseks on vaja liikmesriigi pädeva asutuse heakskiitu (edaspidi „haiglaerandi heakskiit“). Liikmesriigid teavitavad ravimiametit igast sellisest heakskiitmisest ja edasistest muudatustest.

Haiglaerandi heakskiidu taotlus esitatakse selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus haigla asub. ***Taotlus peab sisaldama tõendeid haiglaerandi alusel valmistatud uudsete ravimite kvaliteedi, ohutuse ja eeldatava tõhususe kohta.*** **[ME 87]**

3. Liikmesriigid tagavad, et haiglaerandi alusel valmistatud uudsed ravimid vastavad ~~nõuetele~~***haiglaprotsessidele kohandatud headele apteegi valmistamise tavadele***, mis on ***siiski*** samaväärsed ***Euroopa Parlamendi ja nõukogu*** määruse (EÜ) nr 1394/2007 ([42]) artiklites 5 ja 15 osutatud uudsete ravimite hea tootmistava ja jälgitavuse nõuetega, ning ravimiohutuse järelevalve nõuetele, mis on samaväärsed liidu tasandil [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] kohaselt sätestatud nõuetega. ***See hõlmab kohapealset kontrolli ning jälgitavuse ja ravimiohutuse järelevalve kavasid ning taotleja kogutud eelkliiniliste ja kliiniliste andmete hindamist.*** **[ME 88]**

4. Liikmesriigid tagavad, et haiglaerandi heakskiidu hoidja kogub haiglaerandi alusel valmistatud uudsete ravimite kasutamise, ohutuse ja tõhususe andmeid***, samuti patsientide järelkontrollist saadud asjakohaseid andmeid piisava aja jooksul pärast uudse ravimi manustamist*** ning esitab need liikmesriigi pädevale asutusele vähemalt kord aastas***. Andmeid kogutakse ja esitatakse struktureeritud ja standarditud viisil, mis võimaldab kindlaid, usaldusväärseid ja võrreldavaid tulemusi ja järeldusi***. Liikmesriigi pädev asutus vaatab need andmed läbi ja kontrollib haiglaerandi alusel valmistatud uudsete ravimite vastavust lõikes 3 osutatud nõuetele. ***Pädevad asutused tagavad, et mittetulundusühendustele ja akadeemilistele asutustele antakse teaduslikku ja regulatiivset nõu, et tagada asjakohased aruandlusmehhanismid.*** **[ME 89]**

5. Kui haiglaerandi heakskiit tühistatakse ohutus- või tõhususprobleemide tõttu, teavitab haiglaerandi heaks kiitnud liikmesriigi pädev asutus sellest ravimiametit ja teiste liikmesriikide pädevaid asutusi.

6. Liikmesriigi pädev asutus edastab igal aastal ravimiametile andmed haiglaerandi heakskiidu alusel valmistatud uudse ravimi kasutamise, ohutuse ja tõhususe kohta. Ravimiamet loob koostöös liikmesriikide pädevate asutuste ja komisjoniga nende andmete hoidla***, mis sisaldab neid andmeid ja teavet haiglaerandi heakskiitmise, peatamise või tühistamise kohta*** ning haldab seda ***regulaarsete uuenduste kaudu***. ***Andmekogu on avalikult kättesaadav, välja arvatud isikuandmed ja konfidentsiaalne äriteave.*** **[ME 90]**

7. Komisjon võtab vastu rakendusaktid, et täpsustada järgmist:

~~a) lõike 1 teises lõigus osutatud haiglaerandi heakskiidu taotluse üksikasjad, sealhulgas heakskiitmiseks ja heakskiidu hilisemaks muutmiseks vajalikud tõendid haiglaerandi alusel valmistatud uudsete ravimite kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe kohta;~~ **[ME 91]**

b) lõikes 4 osutatud andmete kogumise ja esitamise vorming;

c) ühes ja samas liikmesriigis või eri liikmesriikides asuvate haiglaerandi heakskiidu hoidjate vahel teadmiste vahetamise kord;

ca) akadeemilistele ja muudele mittetulundusühendustele mõeldud juhiste üksikasjad haiglaerandi klausli nõuete kaudu. **[ME 92]**

~~d) haiglaerandi alusel uudsete ravimite erandkorras valmistamise ja kasutamise kord.~~ **[ME 93]**

Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

Hiljemalt... [24 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] võtab komisjon kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud akte, millega täiendatakse käesolevat direktiivi, kehtestades:

a) lõike 1 teises lõigus osutatud haiglaerandi heakskiidu taotluse üksikasjad, sealhulgas heakskiitmiseks ja heakskiidu hilisemaks muutmiseks vajalikud tõendid haiglaerandi alusel valmistatud uudsete ravimite kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe kohta;

b) haiglaerandi alusel uudsete ravimite erandkorras valmistamise ja kasutamise ühtse rakendamise kord. **[ME 94]**

([42]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. novembri 2007. aasta määrus (EÜ) nr 1394/2007 uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 324, 10.12.2007, lk 1).

8. Ravimiamet esitab komisjonile liikmesriikide esitatud teabe ja lõikes 4 osutatud andmete põhjal aruande haiglaerandite heakskiitmisest saadud kogemuste kohta. ***Aruanne tehakse üldsusele kättesaadavaks.*** Esimene aruanne esitatakse kolm aastat pärast **...** [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] ja seejärel iga viie aasta järel. **[ME 95]**

8a. Erandina lõikest 1 võivad liikmesriigid lubada haiglaerandi alusel valmistatud uudsete ravimite piiriülest vahetamist põhjendatud meditsiinilise vajaduse korral ja juhul, kui patsiendi jaoks puuduvad muud lahendused. Vastuvõtva liikmesriigi teine arst ja haiglaapteeker määratakse ainuisikuliselt vastutama uudse ravimi järelandmete kasutamise ja kogumise eest. Teave piiriülese teabevahetuse kohta esitatakse mõlema liikmesriigi pädevatele asutustele ja uudse ravimi päritoluliikmesriigi pädev asutus jagab seda lõikes 6 osutatud avalikus andmekogus. **[ME 96]**

Artikkel 3

Teatavate asjaolude korral tehtavad erandid

1. Liikmesriik võib jätta erivajaduste rahuldamiseks käesoleva direktiivi kohaldamisalast välja heauskselt omaalgatusliku tellimuse alusel tarnitud ravimid, mis on valmistatud tervishoiutöötaja ettekirjutuste kohaselt ja ette nähtud kasutamiseks otseselt tema isiklikus vastutusalas olevatele üksikpatsientidele ***või koostatud pädeva asutuse ettekirjutuse kohaselt***. Sellisel juhul innustavad liikmesriigid siiski tervishoiutöötajaid ja patsiente esitama kooskõlas artikliga 97 andmed selliste toodete kasutamise ohutuse kohta liikmesriigi pädevale asutusele ***ja loovad neile vastavad kanalid***. **[ME 97]**

Käesoleva lõike kohaselt tarnitavate allergeenpreparaatide puhul võivad liikmesriigi pädevad asutused nõuda asjakohase teabe esitamist kooskõlas II lisaga.

2. Ilma et see piiraks [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 30 kohaldamist, võivad liikmesriigid anda ajutise loa müügiloata ravimi kasutamiseks ja turustamiseks, et reageerida kahju tekitada võivate patogeenide, toksiinide, keemiliste ainete või tuumakiirguse oletatavale või kinnitatud levikule.

3. Liikmesriigid tagavad, et müügiloa hoidjad, tootjad ja tervishoiutöötajad ei kanna tsiviil- või haldusvastutust mis tahes tagajärgede eest, mis tulenevad ravimi kasutamisest muul juhul kui müügiloas kajastatud näidustuste korral või müügiloata ravimi kasutamisest, kui sellist kasutamist soovitab või nõuab pädev asutus, et reageerida kahju tekitada võivate patogeenide, toksiinide, keemiliste ainete või tuumakiirguse oletatavale või kinnitatud levikule. Selliseid sätteid kohaldatakse olenemata sellest, kas riiklik või tsentraliseeritud müügiluba on antud või mitte.

4. Lõige 3 ei mõjuta tootevastutust, mis on sätestatud [nõukogu direktiivis 85/374/EMÜ ([43]) – väljaannete talitus: palun asendage viide viitega uuele õigusaktile COM(2022) 495, kui see on vastu võetud].

Artikkel 4

Mõisted

1. Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid:

1) „ravim“ – aine või ainete kombinatsioon, mis vastab vähemalt ühele järgmistest tingimustest:

   a) aine või ainete kombinatsioon, mille omadused sobivad inimeste haiguste raviks või ennetamiseks, või

([43]) Nõukogu 25. juuli 1985. aasta direktiiv 85/374/EMÜ liikmesriikide tootevastutust käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta (EÜT L 210, 7.8.1985, lk 29).

b) aine või ainete kombinatsioon, mida võib kasutada või manustada inimeste füsioloogilise talitluse taastamiseks, parandamiseks või muutmiseks farmakoloogilise, immunoloogilise või ainevahetusliku toime avaldamise teel või meditsiiniliseks diagnoosimiseks;

2) „aine“ – aine olenemata selle päritolust, nii et see võib olla

a) inimpäritolu, näiteks koed ja rakud, inimveri, inimese eritised ning inimverepreparaadid;

b) loomset päritolu, näiteks terved loomad, looma elundid ja elundite osad, loomakoed ja -rakud, loomsed eritised, toksiinid, ekstraktid, loomaveri ja loomaverepreparaadid;

c) taimset päritolu, näiteks taimed (sh vetikad), taimeosad, -eritised ja -eksudaadid, -ekstraktid;

d) keemilist päritolu, näiteks elemendid, looduslikult esinevad keemilised materjalid ning keemilise muundamise või sünteesi teel saadud keemiatooted;

e) mikroorganismid, näiteks bakterid, viirused ja algloomad;

f) seened, sealhulgas mikroseened (pärmseened);

3) „toimeaine“ – aine või ainete segu, mida kavatsetakse kasutada ravimi tootmisel ning millest saab tootmisprotsessis kõnealuse toote toimeaine, mille eesmärk on avaldada farmakoloogilist, immunoloogilist või ainevahetuslikku toimet füsioloogilise talitluse taastamiseks, parandamiseks või muutmiseks või anda meditsiiniline diagnoos;

4) „lähteaine“ – materjal, millest toimeainet toodetakse või ekstraheeritakse;

5) „abiaine“ – ravimi koostisosa, mis ei ole toimeaine;

6) „funktsionaalne abiaine“ – abiaine, mis toetab või parandab ravimi toimivust või avaldab lisaks toimeaine toimele täiendavat toimet, kuid millel iseseisvalt puudub ravitoime;

7) „uudne ravim“ – määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis a määratletud uudne ravim;

8) „allergeenpreparaat“ – ravim, mille otstarve on sedastada või vallandada spetsiifiline omandatud immunoloogiline vastureaktsioon allergeeni toimele;

9) „pädevad asutused“ – ravimiamet ja liikmesriikide pädevad asutused;

10) „ravimiamet“ – Euroopa Ravimiamet;

11) „mittekliiniline“ – in vitro***, ex vivo***, in silico või in chemico tehtud uuring või katse või inimesega mitteseotud in vivo katse seoses ravimi ohutuse ja tõhususe uurimisega. Sellised uuringud võivad hõlmata lihtsaid ja keerukaid inimrakupõhiseid analüüsimeetodeid, mikrofüsioloogilisi süsteeme, sealhulgas elundikoe kiipe, arvutisimulatsioone ***ja muid in silico meetodeid***, muude kui inimeste või inimese bioloogial põhinevaid muid katsemeetodeid***, sealhulgas veeloома munade ja selgrootute liikide mudeleid,*** ning loomkatseid; **[ME 98]**

12) „originaalravim“ – ravim, millele antakse või on antud liidus artikli 5 kohane müügiluba kooskõlas artikliga 6;

13) „geneeriline ravim“ – ravim, mille toimeaineline kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning ravimivorm on sama mis originaalravimil;

14) „bioloogiline ravim“ – ravim, mille toimeaine on valmistatud või ekstraheeritud bioloogilisest materjalist ning mille keerukuse tõttu võib selle iseloomustamiseks ja kvaliteedi kindlaksmääramiseks olla vaja kombineerida füüsikalis-keemilisi ja bioloogilisi katseid koos selle ravimi kontrollimise strateegiaga;

15) „teabekasutusnõusolek“ – originaaldokument, millele on alla kirjutanud andmete omanik või tema esindaja ja milles nähakse ette, et pädev asutus või komisjon võib kõnealuseid andmeid kasutada kolmanda isiku heaks käesoleva direktiivi kohaldamisel;

16) „kindlas kombinatsioonis kasutatav ravim“ – ravim, mis koosneb selliste toimeainete kombinatsioonist, mis on ette nähtud turule lasta ühtse ravimivormina;

17) „mitme ravimi komplekt“ – komplekt, mis sisaldab ühe väljamõeldud nime all rohkem kui üht ravimit, mis on ette nähtud kasutamiseks ravis, kus komplektis olevaid üksikravimeid manustatakse ravi otstarbel samaaegselt või järjestikku;

18) „radiofarmatseutikum“ – ravim, mis kasutusvalmina sisaldab üht või mitut meditsiiniliseks kasutamiseks ette nähtud radionukliidi (radioaktiivset isotoopi);

19) „radionukliidi generaator“ – süsteem, mis sisaldab kinnitatud emaradionukliidi, millest saadakse tütarradionukliid, mis saadakse elueerimise või mõne muu meetodi abil ning kasutatakse ära radiofarmatseutikumis;

20) „komplekt“ – preparaat, mis radiofarmatseutikumi lõppvormis – tavaliselt enne manustamist – taastatakse komponentidest või kombineeritakse radionukliididega;

21) „radionukliidi eellane“ – mis tahes muu radionukliid, mis toodetakse teiste ainete radiomärgistamiseks enne nende ainete manustamist;

22) „antimikroobikum“ – vahetult mikroorganismidele toimiv aine, mida kasutatakse nakkuste või nakkushaiguste raviks või ennetamiseks, sealhulgas antibiootikumid, viirusevastased ravimid ~~ja,~~ seenevastased ***ja algloomavastased*** ravimid; **[ME 99]**

23) „ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsioon“ – määruses (EL) 2017/745 määratletud ravimi ja meditsiiniseadme kombinatsioon, kus

   a) need kaks osa moodustavad lahutamatu toote ja ravimi toime on põhitoime, mitte ei täienda pelgalt kõnealuse meditsiiniseadme toimimist, või

   b) ravim on ette nähtud manustamiseks meditsiiniseadmega ja mõlemad lastakse turule nii, et need moodustavad ühe lahutamatu toote, mis on ette nähtud kasutamiseks üksnes selles konkreetses kombinatsioonis ja mille puhul meditsiiniseade ei ole korduvalt kasutatav;

24) „kombineeritud uudsed ravimid“ – määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 2 määratletud toode, sealhulgas juhul, kui geeniteraapia ravim on kombineeritud uudse ravimi osa;

25) „üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatav ravim“ – ravim, mis on pakendatud meditsiiniseadmega samasse pakendisse või on ette nähtud kasutamiseks koos teatava meditsiiniseadmega, nagu on määratletud määruses (EL) 2017/745 ja viidatud ravimi omaduste kokkuvõttes;

26) „ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsioon“ – ravimi kombinatsioon tootega, mis ei ole meditsiiniseade (nagu on määratletud ***Euroopa Parlamendi ja nõukogu*** määruses (EL) 2017/745 ***ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruses (EL) 2017/746*** ([44])), kui need kaks on ette nähtud kasutamiseks selles konkreetses kombinatsioonis vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele; **[ME 100]**

27) „immunoloogiline ravim“ –

   a) vaktsiin või allergeenpreparaat või

   b) ravim, mis sisaldab toksiine või seerumeid, mida kasutatakse passiivse immuunsuse tekitamiseks või immuunsuse diagnoosimiseks;

28) „vaktsiin“ – ravim, mis on ette nähtud esile kutsuma immuunreaktsiooni haiguse ennetamiseks, sealhulgas kokkupuutejärgseks profülaktikaks, ja nakkusetekitaja põhjustatud haiguste raviks;

29) „geeniteraapia ravim“ – ***1. või 2. tüüpi*** ravim~~, välja arvatud nakkushaiguste vastased vaktsiinid, mis sisaldab~~***;***

   ~~a) ainet või ainete kombinatsiooni, mis on ette nähtud pereemeesgenoomi muutmiseks järjestusepõhiselt, või mis sisaldab selliselt muudetud rakke või koosneb sellistest rakkudest, või~~

   ~~b) rekombinantset või sünteetilist nukleiinhapet, mida kasutatakse inimestel või manustatakse inimestele eesmärgiga reguleerida, asendada või lisada geenijärjestust, mis vahendab selle nukleiinhappe toimet ülekantud geneetiliste materjalide transkriptsiooni või translatsiooniga, või mis sisaldab selliselt muudetud rakke või koosneb sellistest rakkudest;~~ **[ME 101]**

([44]) ***Euroopa Parlamendi ja nõukogu 5. aprilli 2017. aasta määrus (EL) 2017/746 in vitro diagnostikameditsiiniseadmete kohta ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 98/79/EÜ ja komisjoni otsus 2010/227/EL (ELT L 117, 5.5.2017, lk 176).***

29a) ***„1. tüüpi geeniteraapia ravim“ – ravim, mis sisaldab ainet või ainete kombinatsiooni, mis muudab peremeesorganismi genoomi järjestusepõhisel viisil, või mis sisaldab rakke või koosneb sellistest rakkudest;*** **[ME 102]**

29b) ***„2. tüüpi geeniteraapia ravim“ – ravim, välja arvatud nakkushaiguse vastane vaktsiin, mis sisaldab rekombinantset või sünteetilist nukleiinhapet, mida kasutatakse inimestel või manustatakse inimestele eesmärgiga reguleerida, asendada või lisada geenijärjestust, mis vahendab selle nukleiinhappe toimet ülekantud geneetiliste materjalide transkriptsiooni või translatsiooniga, või mis sisaldab selliselt muudetud rakke või koosneb sellistest rakkudest;*** **[ME 103]**

30) „somaatilise rakuteraapia ravim“ – bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

a) see sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mida on olulisel määral töödeldud nii, et taotletava kasutusviisi jaoks olulised algsed bioloogilised omadused, füsioloogilised talitlused ja strukturaalsed omadused on muutunud, või sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mis ei ole ette nähtud retsipiendil sama põhifunktsiooni või -funktsioonide täitmiseks, mida need täitsid doonoril;

b) seda kasutatakse inimestel või manustatakse inimestele ning see koosneb rakkudest või kudedest, mille omadusi on ainevahetuslike, farmakoloogiliste või immunoloogiliste manipulatsioonidega muudetud eesmärgiga ravida, ennetada või diagnoosida haigusi.

Punkti a kohaldamisel ei käsitata olulisel määral töötlemisena määruse (EÜ) nr 1394/2007 I lisas loetletud töötlusviise;

30a) ***„alustehnoloogia“ – tehnoloogia või tehnoloogiakogum, mis on terviklik, hästi iseloomustatud ja reprodutseeritav ning mida kasutatakse varasematele teadmistele tuginevate ravimite või nende komponentide väljatöötamise, tootmisprotsessi, kvaliteedikontrolli või katsetamise toetamiseks ja mis on kehtestatud samade teaduslike põhimõtete alusel;*** **[ME 104]**

30b) ***„alustehnoloogia põhitoimik“ – alustehnoloogia omaniku koostatud dokument, mis sisaldab sellise alustehnoloogia andmeid, mille aluseks olevatel teaduslikel põhimõtetel, mille alusel alustehnoloogia on loodud, on piisav teaduslik kindlus, et see jääb ravimi puhul muutumatuks ja seda kohaldatakse olenemata ravimi platvormile lisatud komponentidest;*** **[ME 105]**

31) „inimpäritolu ainest saadud ravim, mis ei ole uudne ravim“ – ravim, mis sisaldab määruses [SoHO määrus] määratletud inimpäritolu ainet (SoHO), välja arvatud koed ja rakud, või koosneb sellest või on sellest saadud, on standardkonsistentsiga ja valmistatud

a) tööstuslikku protsessi hõlmaval meetodil, mis sisaldab doonormaterjali koondamist ***muuks otstarbeks kui inimpäritolu ainete töötlemine kontsentraatide või patogeenide inaktiveerimiseks***, või **[ME 106]**

b) protsessis, mille käigus ekstraheeritakse inimpäritolu ainest toimeaine või muudetakse inimpäritolu aine olemuslikke omadusi;

32) „riskijuhtimiskava“ – riskijuhtimissüsteemi üksikasjalik kirjeldus;

33) „keskkonnariski hindamine“ – ravimi ***tootmisest,*** kasutamisest ja kõrvaldamisest keskkonnale või rahvatervisele tulenevate riskide hindamine ning riskide ennetamise, piiramise ja vähendamise meetmete kindlaksmääramine. Antimikroobse toimemehhanismiga ravimite puhul hinnatakse keskkonnariski hindamise raames ka riski, et keskkonnas kujuneb antimikroobikumiresistentsus, mis tuleneb asjaomase ravimi tootmisest, kasutamisest ja kõrvaldamisest; **[ME 107]**

34) „antimikroobikumiresistentsus“ – mikroorganismi võime püsida elus või kasvada mikroobivastase aine sellise kontsentratsiooni juures, mis on tavaliselt ***või oli varem*** piisav selle mikroorganismi kasvu pidurdamiseks või tema hävitamiseks; **[ME 108]**

35) „ravimi kasutamisega seotud riskid“ –

a) kõik ravimi kvaliteedi, ohutuse või tõhususega seotud riskid, mis puudutavad patsientide tervist või rahvatervist;

b) igasugune ravimist tuleneva soovimatu keskkonnamõju risk;

c) ravimi keskkonda sattumisest tuleneva rahvatervisele avalduva soovimatu mõju, sealhulgas antimikroobikumiresistentsuse risk;

36) „toimeaine põhitoimik“ – dokument, mis sisaldab tootmisprotsessi, tootmisaegse kvaliteedikontrolli ja protsessi valideerimise üksikasjalikku kirjeldust, mille on koostanud toimeaine tootja eraldi dokumendis;

37) „pediaatrilise uuringu programm“ – uurimis- ja arendusprogramm, mille eesmärk on saada andmed, mis on vajalikud selleks, et määrata kindlaks tingimused, mille puhul võib ravimile anda loa kasutamiseks laste ravis;

38) „lapsed“ – lapsed alates sünnist kuni 18. eluaastani;

39) „ravimiretsept“ – ravimiretsept, mille on välja andnud ravimite väljakirjutamise õigust omav asjaomase eriharidusega isik;

40) „ravimite kuritarvitamine“ – ravimite pidev või juhuslik tahtlik liigtarvitamine, millel on kahjulikud füüsilised või psüühilised tagajärjed;

41) „riski-kasu suhe“ – hinnang ravimi positiivsele ravitoimele võrreldes riskidega, millele on osutatud punkti 35 alapunktis a;

42) „müügiloa hoidja esindaja“ – isik, harilikult tuntud kui kohalik esindaja, kelle müügiloa hoidja on nimetanud oma esindajaks asjaomases liikmesriigis;

43) „pakendi infoleht“ – ravimiga kaasas olev, kasutajale suunatud teave;

44) „välispakend“ – pakend, mille sisse on asetatud esmapakend;

45) „esmapakend“ – ravimiga vahetus kontaktis olev tootepakend või muu pakendiliik;

46) „märgistus“ – esmapakendile või välispakendile kantud teave;

47) „ravimi nimetus“ – nimetus, mis võib olla väljamõeldud nimi, kuid ei tohi segi minna üldnimetusega, või üld- või teaduslik nimetus koos kaubamärgi või müügiloa hoidja nimega;

48) „üldnimetus“ – Maailma Terviseorganisatsiooni soovitatud toimeaine rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus;

49) „ravimi tugevus“ – toimeainete kvantitatiivne sisaldus ühe annusühiku kohta või mahu- või massiühiku kohta vastavalt ravimivormile;

50) „võltsitud ravim“ – igasugune ravim, mille puhul on vääralt esitatud

a) selle identifitseerimisandmed, sealhulgas ravimi pakend ja märgistus, ravimi nimetus või selle koostis ükskõik millise koostisosa (sh abiainete) ja kõnealuse koostisosa koguse osas;

b) selle päritolu, sealhulgas selle tootja, tootjariik, päritoluriik või müügiloa hoidja, või

c) selle taustandmed, sealhulgas kasutatud turustamiskanalitega seotud andmed ja dokumendid.

Käesolev määratlus ei hõlma tahtmatuid kvaliteedivigu ega mõjuta intellektuaalomandi õiguste rikkumisi;

51) „rahvatervise hädaolukord“ – rahvatervise hädaolukord, mille olemasolu komisjon on Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2022/2371 ([45]) artikli 23 lõike 1 alusel liidu tasandil tunnistanud;

52) „üksus, mis ei tegele majandustegevusega“ – juriidiline või füüsiline isik, kes ei tegele majandustegevusega ja kes

a) ei ole ettevõtja ega ole ettevõtja kontrolli all ning

b) ei ole sõlminud ühegi ettevõtjaga lepinguid sponsorluse või ravimiarenduses osalemise kohta;

53) „mikro-, väikesed ja keskmise suurusega ettevõtjad“ – komisjoni soovituse 2003/361/EÜ ([46]) artiklis 2 määratletud mikro-, väikesed ja keskmise suurusega ettevõtjad;

([45]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. novembri 2022. aasta määrus (EL) 2022/2371, milles käsitletakse tõsiseid piiriüleseid terviseohte ja millega tunnistatakse kehtetuks otsus nr 1082/2013/EL (ELT L 314, 6.12.2022, lk 26).

([46]) Komisjoni 6. mai 2003. aasta soovitus mikro-, väikeste ja keskmise suurusega ettevõtjate määratlemise kohta (ELT L 124, 20.5.2003, lk 36).

54) „muudatus“ või „müügiloa tingimuste muudatus“ –

a) selliste andmete ja dokumentide muudatus, millele on osutatud käesoleva direktiivi artikli 6 lõikes 2, artiklites 9–14, artiklis 62 ja I ja II lisas ning [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 6, või

b) ravimi müügiloa andmise otsuse tingimuste, kaasa arvatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja muude müügiluba mõjutavate tingimuste, kohustuste või piirangute muudatus, või märgistuse või pakendi infolehe muudatused, mis on seotud ravimi omaduste kokkuvõtte muudatustega;

55) „müügiloa saamise järgne ohutusuuring“ – müügiloa saanud ravimi alane uuring, mille eesmärk on teha kindlaks ravimiga seotud ohutegurid, nende iseloom ja ulatus, kinnitada ravimi ohutusprofiili või mõõta riskijuhtimismeetmete tõhusust;

56) „ravimiohutuse järelevalvesüsteem“ – süsteem, mida kasutavad müügiloa hoidjad ja liikmesriigid, et täita IX peatükis loetletud ülesandeid ja kohustusi, mis on ette nähtud müügiloa saanud ravimite ohutuse järelevalveks ja iga muutuse avastamiseks riski-kasu suhtes;

57) „ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimik“ – üksikasjalik kirjeldus ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kohta, mida müügiloa hoidja kasutab ühe või mitme müügiloa saanud ravimi puhul;

58) „riskijuhtimissüsteem“ – ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingute ja sekkumiste kogum, mis on kavandatud selleks, et teha kindlaks, iseloomustada, ennetada või minimeerida ravimitega seotud ohtusid, sealhulgas kõnealuste sekkumiste tõhususe hinnang;

59) „kõrvaltoime“ – kahjulik ja tahtmatu reaktsioon ravimi toimele;

60) „raske kõrvaltoime“ – surmaga lõppev, eluohtlik, patsiendi haiglaravi või selle pikendamist vajav, püsivat või rasket invaliidsust või teovõimetust põhjustav või kaasasündinud väärarenguid või sünnidefekte põhjustav kõrvaltoime;

61) „ootamatu kõrvaltoime“ – kõrvaltoime, mis oma olemuse, raskuse ja tagajärgede poolest ei ole kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega;

62) „homöopaatiline ~~ravim~~***toode***“ – ravim, mis on valmistatud homöopaatilistest lähteainetest Euroopa farmakopöas kirjeldatud homöopaatilisel meetodil või selle kirjelduse puudumise korral liikmesriikides ametlikult kasutusel olevates farmakopöades kirjeldatud meetodil; **[ME 109]**

63) „traditsiooniline taimne ravim“ – taimne ravim, mis täidab artikli 134 lõikes 1 sätestatud tingimusi;

64) „taimne ravim“ – ravim, mis sisaldab toimeainena ühte või enamat taimset ainet või ühte või enamat taimset preparaati segatuna ühe või enama sellise taimse preparaadiga;

65) „taimsed ained“ – kõik terviktaimed, tükeldatud või lõigatud taimed, taimeosad, vetikad, seened ja samblikud, mis on töötlemata ja tavaliselt kuivatatud või värsked; taimsete ainetena käsitatakse ka teatavaid eksudaate, mida ei ole spetsiifiliselt töödeldud. Taimsed ained määratletakse täpselt kasutatud taimeosa ja binomiaalsele süsteemile vastava botaanilise nimetusega (perekond, liik, sort ja autor);

66) „taimsed preparaadid“ – preparaadid, mis on saadud taimsete ainete sellisel töötlemisel nagu ekstraheerimine, destilleerimine, pressimine, fraktsioonimine, puhastamine, kontsentreerimine või fermenteerimine, sealhulgas peenestatud või pulbristatud taimsed ained, tinktuurid, ekstraktid, eeterlikud õlid, pressitud mahlad ja töödeldud eksudaadid;

67) „vastav traditsiooniline taimne ravim“ – traditsiooniline taimne ravim, millel on samad toimeained olenemata kasutatud abiainetest, sama või sarnane kavandatud kasutus, samaväärne tugevus ja annustamine ja sama või sarnane manustusviis nagu traditsioonilisel taimsel ravimil, mille kohta on esitatud taotlus;

68) „ravimite hulgimüük“ – kogu tegevus, mis on seotud ravimite hankimise, säilitamise, tarnimise või eksportimisega tulunduslikul või mittetulunduslikul eesmärgil, välja arvatud ravimite tarnimine üldsusele. Tegevus toimub koos tootjatega või nende kauba hoiulevõtjate, importijate, muude hulgimüüjate või apteekrite ja isikutega, kellel on luba või õigus ravimeid asjaomaste liikmesriikide üldsusele tarnida;

69) „ravimite vahendamine“ – kogu tegevus, mis on seotud ravimite ostu ja müügiga, välja arvatud hulgimüük, ega hõlma füüsilist käitlemist ja mis seisneb sõltumatult ja teise juriidilise või füüsilise isiku nimel peetavates läbirääkimistes;

70) „avaliku teenindamise kohustus“ – kohustus ~~tagada~~***kindlustada*** pidevalt konkreetse geograafilise piirkonna vajadustele vastav piisav ravimivalik ja tarnida nõutavad kogused väga lühikese ajaga kogu kõnealuse piirkonna ulatuses. **[ME 110]**

2. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et muuta lõike 1 punktides 2–6, 8, 14 ja 16–~~31~~***28 ja 30*** esitatud määratlusi, pidades silmas teaduse ja tehnika arengut ning võttes arvesse liidu ja rahvusvahelisel tasandil kokku lepitud määratlusi, laiendamata mõistete ulatust. **[ME 111]**

II peatükk

Riiklike ja tsentraliseeritud müügilubade taotlustele esitatavad nõuded

1.jagu

Üldsätted

Artikkel 5

Müügiload

1. Ravim lastakse liikmesriigi turule ainult siis, kui liikmesriigi pädevad asutused on andnud müügiloa kooskõlas III peatükiga (edaspidi „riiklik müügiluba“) või kui müügiluba on antud kooskõlas [muudetud määrusega (EÜ) nr 726/2004] (edaspidi „tsentraliseeritud müügiluba“).

2. Kui esmane müügiluba on antud kooskõlas lõikega 1, antakse ka selle müügiloaga hõlmatud ravimi kõigi arenduste, näiteks täiendavate näidustuste, tugevuste, ravimivormide, manustamisviiside, esitusviiside, samuti müügiloa kõigi muudatuste jaoks müügiluba kooskõlas lõikega 1 või lisatakse need esmase müügiloa koosseisu. Kõiki neid müügilube käsitatakse sama üldise müügiloa osana, eelkõige artiklite 9–12 kohaste müügiloa taotluste puhul, sealhulgas seoses regulatiivse andmekaitse perioodi lõppemisega originaalravimiga seotud taotluste puhul.

Artikkel 6

Müügiloa taotlustele esitatavad üldnõuded

1. Müügiloa saamiseks esitatakse ühtsel vormil elektrooniline müügiloa taotlus asjaomasele pädevale asutusele. Ravimiamet teeb sellise vormi kättesaadavaks pärast liikmesriikidega konsulteerimist.

2. Müügiloa taotlus peab sisaldama I lisas loetletud andmeid ja dokumente, mis on esitatud kooskõlas II lisaga.

2a. Ravimi müügiloa võib anda toimeaine põhitoimiku, täiendava kvaliteedi põhitoimiku või alustehnoloogia põhitoimiku alusel, kui selline toimik on olemas ja sellele on taotluses viidatud. **[ME 112]**

3. I lisas osutatud dokumentidele ja andmetele, mis käsitlevad farmatseutiliste ja mittekliiniliste katsete ning kliiniliste uuringute tulemusi, lisatakse kooskõlas artikliga 7 üksikasjalikud kokkuvõtted ja toetavad algandmed.

4. I lisas osutatud riskijuhtimissüsteem peab olema proportsionaalne ravimi puhul kindlaks tehtud ja võimalike riskidega ***inimeste tervisele või keskkonnale*** ning müügiloa saamise järgsete ohutusandmete vajadusega. **[ME 113]**

5. Müügiloa taotlus, mis käsitleb ravimit, millel puudub liidus käesoleva direktiivi jõustumise ajal müügiluba, või sellise müügiloa saanud ravimi uusi näidustusi, sealhulgas pediaatrilisi näidustusi, uusi ravimivorme, uusi tugevusi ja uusi manustamisviise, mis on kaitstud täiendava kaitse tunnistusega vastavalt [määrusele (EÜ) nr 469/2009 – väljaannete talitus: palun asendada viide viitega uuele õigusaktile, kui see on vastu võetud] või patendiga, mis täidab täiendava kaitse tunnistuse saamise tingimused, peab sisaldama ühte järgmistest elementidest:

a) kõigi heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi kohaselt tehtud uuringute tulemused ja kogu kogutud teabe üksikasjad;

b) ravimiameti otsus, millega lubatakse konkreetse ravimi puhul [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 75 lõike 1 kohaselt uuringust loobuda;

c) ravimiameti otsus, millega lubatakse ravimirühma puhul [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 75 lõike 2 kohaselt uuringust loobuda;

d) ravimiameti otsus, millega lubatakse [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 81 kohaselt uuring edasi lükata;

e) ravimiameti otsus, mis on tehtud [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 83 kohaselt komisjoniga konsulteerides ja millega tehakse tervisealases hädaolukorras ajutine erand punktides a–d osutatud sätetest.

Punktide a–d kohaselt esitatavad dokumendid peavad koos sisaldama andmeid kõigi lasterühmade kohta.

Kui esimese lõigu punkti a kohane pediaatrilise uuringu programm puudub või kui sellega seoses ei ole läbi viidud võrdlevat uuringut, tuleb esitada põhjendus ja vajaduse korral ka tõendid turustamisjärgsetest pikaajalistest uuringutest. **[ME 114]**

6. Lõiget 5 ei kohaldata ravimite suhtes, millele on antud müügiluba artiklite 9, 11, 13 ja 125–141 alusel, ning ravimite suhtes, millele on antud müügiluba artiklite 10 ja 12 alusel ning mis ei ole kaitstud täiendava kaitse tunnistusega vastavalt [määrusele (EÜ) nr 469/2009 – väljaannete talitus: palun asendage viide viitega uuele õigusaktile, kui see on vastu võetud] või patendiga, mis vastab täiendava kaitse tunnistuse andmise tingimustele.

7. Müügiloa taotleja tõendab, et taotluse toetamiseks tehtud loomkatsete suhtes on rakendatud teaduslikel eesmärkidel tehtavate loomkatsete asendamise, vähendamise ja täiustamise põhimõtet kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL.

Müügiloa taotleja ei tohi teha loomkatseid, kui on olemas teaduslikult rahuldavad katsemeetodid, mille puhul loomi ei kasutata. ***Kui teaduslikult rahuldavad katsemeetodid, mille puhul loomi ei kasutata, ei ole kättesaadavad, tõendavad loomkatseid kasutavad taotlejad, et taotluse toetamiseks tehtud loomkatsete suhtes on rakendatud teaduslikel eesmärkidel tehtavate loomkatsete asendamise, vähendamise ja täiustamise põhimõtet kooskõlas direktiiviga 2010/63/EL.*** **[ME 115]**

Artikkel 7

Eksperdikontroll

1. Müügiloa taotleja tagab, et artikli 6 lõikes 3 osutatud üksikasjalikud kokkuvõtted on enne nende pädevatele asutustele esitamist koostanud ja allkirjastanud nõutavat tehnilist või kutsekvalifikatsiooni omavad eksperdid. Ekspertide tehniline või kutsekvalifikatsioon esitatakse lühikeses elulookirjelduses.

2. Lõikes 1 osutatud eksperdid põhjendavad teaduskirjanduse kasutamist artikli 13 alusel kooskõlas II lisas esitatud nõuetega.

Artikkel 8

Väljaspool liitu toodetud ravimid

Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et

a) liikmesriikide pädevad asutused kontrollivad, et kolmandatest riikidest tulevate ravimite tootjad ja importijad on võimelised tootma vastavalt I lisa kohaselt esitatud andmetele või tegema kontrolli kooskõlas meetoditega, mida on kirjeldatud I lisa kohaselt taotlusele lisatud andmetes;

b) liikmesriikide pädevad asutused võivad õigustatud juhtudel lubada, et kolmandatest riikidest saabuvate ravimite tootjate ja importijate puhul viivad teatavaid punktis a osutatud tootmis- või kontrollietappe läbi kolmandad isikud; sellistel juhtudel teevad liikmesriikide pädevad asutused kontrolli ka määratud ettevõttes.

2.jagu

Lihtsustatud müügiloa taotlusele esitatavad erinõuded

Artikkel 9

Geneerilisi ravimeid käsitlevad taotlused

1. Erandina artikli 6 lõikest 2 ei pea geneerilise ravimi müügiloa taotleja esitama pädevatele asutustele mittekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute tulemusi, kui geneerilise ravimi samaväärsus originaalravimiga on tõendatud.

2. Lõikes 1 osutatud samaväärsuse tõendamiseks esitab taotleja pädevatele asutustele samaväärsusuuringute tulemused või põhjenduse selle kohta, miks selliseid uuringuid ei tehtud, ning tõendab, et geneeriline ravim vastab asjaomastes üksikasjalikes suunistes esitatud asjakohastele kriteeriumidele.

3. Lõiget 1 kohaldatakse ka juhul, kui originaalravimile ei ole antud müügiluba liikmesriigis, kus esitatakse geneerilist ravimit käsitlev taotlus. Sellisel juhul täpsustab taotleja taotluses selle liikmesriigi nime, kus originaalravimile müügiluba väljastati. Selle liikmesriigi pädeva asutuse taotlusel, kus taotlus esitatakse, edastab teise liikmesriigi pädev asutus ühe kuu jooksul kinnituse originaalravimile müügiloa väljastamise kohta koos originaalravimi täieliku koostise ja vajaduse korral muude asjakohaste dokumentidega.

Erinevaid toimeainet koheselt vabastavad suukaudseid ravimivorme käsitatakse ühe ja sama ravimivormina.

4. Toimeaine eri sooli, estreid, eetreid, isomeere, isomeerisegusid, komplekse või derivaate käsitatakse sama toimeainena, kui need ei erine oluliselt ohutuse või tõhususe poolest. Sellistel juhtudel esitab taotleja lisateabe tõendamaks, et toimeaine eri soolad, estrid, eetrid, isomeerid, isomeerisegud, kompleksid või derivaadid ei erine nende omaduste poolest oluliselt.

5. Kui lõikes 4 osutatud omadused erinevad oluliselt, esitab taotleja artikli 10 kohases taotluses lisateabe, et tõendada originaalravimi lubatud toimeaine eri soolade, estrite, eetrite, isomeeride, isomeerisegude, komplekside või derivaatide ohutust või tõhusust.

Artikkel 10

Hübriidravimeid käsitlevad taotlused

Kui ravim ei kuulu geneerilise ravimi määratluse alla või kui ravimi tugevuses, ravimivormis, manustamisviisis või näidustustes on tehtud originaalravimiga võrreldes muudatusi, esitatakse pädevatele asutustele asjakohaste mittekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute tulemused ulatuses, milles need on vajalikud, et luua teaduslik seos originaalravimi müügiloa aluseks olevate andmetega ning tõendada hübriidravimi ohutust ja tõhusust. ***Ravimiamet võtab vastu suunised hübriidravimite müügilubade andmiseks vajalike asjakohaste katsete ja kliiniliste uuringute kohta.*** **[ME 116]**

Artikkel 11

Sarnaseid bioloogilisi ravimeid käsitlevad taotlused

Bioloogilise originaalravimiga sarnase bioloogilise ravimi (edaspidi „sarnane bioloogiline ravim“) puhul esitatakse pädevatele asutustele asjakohaste võrdluskatsete ja -uuringute tulemused. Esitatavate täiendavate andmete liik ja hulk peab vastama II lisas sätestatud asjakohastele kriteeriumidele ja seonduvatele üksikasjalikele suunistele. Originaalravimi toimikus sisalduvaid muude katsete ja uuringute tulemusi ei esitata.

Artikkel 12

Biohübriidravimeid käsitlevad taotlused

Kui sarnase bioloogilise ravimi tugevuses, ravimivormis, manustamisviisis või näidustustes on tehtud bioloogilise originaalravimiga võrreldes muudatusi (edaspidi „biohübriidravim“), esitatakse pädevatele asutustele asjakohaste mittekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute tulemused ulatuses, milles need on vajalikud, et luua teaduslik seos bioloogilise originaalravimi müügiloa aluseks olevate andmetega ning tõendada sarnase bioloogilise ravimi ohutust ja tõhusust. ***Ravimiamet võtab vastu suunised biohübriidravimite müügilubade andmiseks vajalike asjakohaste katsete ja kliiniliste uuringute kohta.*** **[ME 117]**

Artikkel 13

Bibliograafilistel andmetel põhinevad taotlused

Kui asjaomase ravimi toimeainele ei ole antud müügiluba ühegi originaalravimi koosseisus, ei pea taotleja erandina artikli 6 lõikest 2 mittekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute tulemusi esitama, kui taotleja suudab tõendada, et ravimi toimeained on olnud liidus samal raviotstarbel ja sama manustamisviisiga hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses vähemalt kümme aastat ning nende tõhusus on tunnustatud ja ohutuse tase vastuvõetav vastavalt II lisas esitatud tingimustele. Sel juhul asendatakse katse- ja uuringutulemused teaduskirjandusest saadud asjakohaste bibliograafiliste andmetega. ***Tuleb põhjendada kõnealuse kirjanduse asjakohasust ravimi jaoks.*** **[ME 118]**

Artikkel 14

Nõusolekul põhinevad taotlused

Pärast müügiloa andmist võib müügiloa hoidja teabekasutusnõusolekuga lubada kasutada kõiki artikli 6 lõikes 2 osutatud dokumente selliste hilisemate taotluste läbivaatamisel, mis on seotud teiste ravimitega, millel on sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne toimeaineline koostis ning sama ravimivorm.

3.jagu

Teatavaid ravimikategooriaid käsitlevatele taotlustele esitatavad erinõuded

Artikkel 15

Kindlas kombinatsioonis kasutatav ravim, ~~alustehnoloogia~~***platvormi müügiluba*** ja mitme ravimi komplektid **[ME 119]**

1. Kui see on raviotstarbel põhjendatud, võib müügiloa anda kindlas kombinatsioonis kasutatavale ravimile.

2. Kui see on raviotstarbel põhjendatud, võib ~~erandlikel asjaoludel~~ anda müügiloa ravimile, mis koosneb püsikomponendist ja muutuvkomponendist, mis on eelnevalt kindlaks määratud, et võtta asjakohasel juhul sihtmärgiks nakkusetekitaja eri variandid või kohandada vajaduse korral ravimit vastavalt üksikpatsiendi või patsientide rühma omadustele (nn ~~alustehnoloogia~~***platvormi müügiluba***). **[ME 120]**

Taotleja, kes kavatseb esitada sellise ravimi müügiloa taotluse, küsib taotluse esitamiseks eelnevalt asjaomase pädeva asutuse nõusolekut.

3. Kui see on rahvatervisega seotud põhjustel õigustatud ja kui toimeaineid ei saa kindlas kombinatsioonis kasutatavas ravimis kombineerida, võib erandlikel asjaoludel anda müügiloa mitme ravimi komplektile.

Taotleja, kes kavatseb esitada sellise ravimi müügiloa taotluse, küsib taotluse esitamiseks eelnevalt asjaomase pädeva asutuse nõusolekut.

Artikkel 16

Radiofarmatseutikumid

1. Radionukliidi generaatorite, ***radiofarmatseutiliste preparaatide*** komplektide ***(edaspidi „komplektid“)*** ja radionukliidi eellaste puhul on nõutav müügiluba, välja arvatud juhul, kui neid kasutatakse artikli 5 lõike 1 kohase müügiloaga hõlmatud radiofarmatseutikumide lähteaine, toimeaine või vaheainena. **[ME 121]**

2. Müügiluba ei nõuta radiofarmatseutikumide puhul, mille valmistab tootja juhiste järgi üksnes heakskiidetud radionukliidi generaatoritest, komplektidest või radionukliidi eellastest asjaomast radiofarmatseutikumi kasutav isik või asutus, kellel on liikmesriikide õigusaktide kohaselt luba sellist radiofarmatseutikumi heakskiidetud tervishoiuasutuses kasutada.

Artikkel 17

Antimikroobikumid

1. Kui müügiloa taotlus käsitleb antimikroobikumi, peab taotlus sisaldama lisaks artiklis 6 osutatud teabele järgmist:

a) I lisas osutatud antimikroobikumiresistentsuse vältimise ***ja juurdepääsu*** kava; **[ME 122]**

b) artiklis 69 sätestatud ja I lisas loetletud teabele esitatavate erinõuete kirjeldus.

1a. Liikmesriigi pädev asutus teeb pärast müügiloa andmist üldsusele kättesaadavaks lõikes 1 osutatud dokumendid. **[ME 123]**

2. ***Pädev asutus vaatab lõike 1 punkti b kohaselt esitatud teabe läbi.*** Kui pädev asutus leiab, et antimikroobikumiresistentsuse vältimise ***ja juurdepääsu*** kavas sisalduvad riskivähendusmeetmed ei ole rahuldavad, ~~võib ta kehtestada~~***kehtestab ta*** müügiloa hoidjale kohustusi. **[ME 124]**

3. Müügiloa hoidja tagab ***võimaluse korral, et antimikroobikumi võib väljastada ühiku kohta numbriga, mis vastab ravi kestusele vastavale kogusele. Kui antimikroobikumi ei saa välja anda ühiku kohta, tagab müügiloa hoidja***, et antimikroobikumi pakendi suurus vastab tavapärasele annustamisele ja ravi kestusele. **[ME 125]**

Artikkel 18

Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatud kombinatsioonid

1. Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatute kombinatsioonide puhul esitab müügiloa taotleja andmed, mis tõendavad, et ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni kasutamine on ohutu ja tõhus.

Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni artikli 29 kohase hindamise raames hindavad pädevad asutused ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni riski-kasu suhet, võttes arvesse ravimi sobivust koos meditsiiniseadmega kasutamiseks***, kui see on asjakohane eelkõige pediaatriliste patsientide jaoks, sealhulgas selliseid aspekte nagu ladustamine, kokkupanek, puhtus ning kasutamiseks või tarbimiseks vajalik tehnika***. **[ME 126]**

2. Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni osaks oleva meditsiiniseadme ohutuse ja tõhususe suhtes kohaldatakse määruse (EL) 2017/745 I lisas esitatud asjakohaseid üldisi ohutus- ja toimivusnõudeid.

3. Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni müügiloa taotlus peab sisaldama dokumente, mis tõendavad meditsiiniseadme vastavust lõikes 2 osutatud üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele kooskõlas II lisaga, sealhulgas vajaduse korral teavitatud asutuse koostatud vastavushindamise aruannet.

4. Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni hindamisel tunnustavad pädevad asutused asjaomase lahutamatu kombinatsiooni osaks oleva meditsiiniseadme suhtes tehtud määruse (EL) 2017/745 I lisa kohastele üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele vastavuse hindamise tulemusi, sealhulgas vajaduse korral teavitatud asutuse tehtud hindamise tulemusi.

5. Müügiloa taotleja esitab pädeva asutuse nõudmisel meditsiiniseadme kohta mis tahes lisateabe, mis on vajalik lõikes 1 osutatud ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni riski-kasu suhte hindamiseks.

Artikkel 19

Üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatavad ravimid

1. Üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatavate ravimite puhul esitab müügiloa taotleja andmed, mis tõendavad, et ravimi kasutamine on ohutu ja tõhus, võttes arvesse selle kasutamist meditsiiniseadmega.

Esimeses lõigus osutatud ravimi artikli 29 kohase hindamise raames hindavad pädevad asutused ravimi riski-kasu suhet, võttes arvesse seda, et ravimit kasutatakse meditsiiniseadmega.

2. Üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatavate ravimite puhul peab meditsiiniseade vastama määruses (EL) 2017/745 sätestatud nõuetele.

3. Üksnes koos meditsiiniseadmega kasutatava ravimi müügiloa taotlus peab sisaldama dokumente, mis tõendavad meditsiiniseadme vastavust lõikes 2 osutatud üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele kooskõlas II lisaga, sealhulgas vajaduse korral teavitatud asutuse koostatud vastavushindamise aruannet.

4. Lõikes 1 osutatud ravimi hindamisel tunnustab pädev asutus asjaomase meditsiiniseadme suhtes tehtud määruse (EL) 2017/745 I lisa kohastele üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele vastavuse hindamise tulemusi, sealhulgas vajaduse korral teavitatud asutuse tehtud hindamise tulemusi.

5. Müügiloa taotleja esitab pädeva asutuse nõudmisel meditsiiniseadme kohta mis tahes lisateabe, mis on vajalik lõikes 1 osutatud ravimi riski-kasu suhte hindamiseks, võttes arvesse seda, et ravimit kasutatakse meditsiiniseadmega.

6. Kui ravimi toime ei täienda pelgalt meditsiiniseadme toimimist, peab ravim vastama käesoleva direktiivi ja [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] nõuetele, võttes arvesse selle ravimi kasutamist meditsiiniseadmega, ilma et see piiraks määruse (EL) 2017/745 erinõuete kohaldamist.

Sellisel juhul esitab müügiloa taotleja pädeva asutuse nõudmisel meditsiiniseadme kohta – võttes arvesse selle kasutamist koos ravimiga – mis tahes lisateabe, mis on asjakohane ravimi müügiloa saamise järgse järelevalve jaoks, ilma et see piiraks [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] erinõuete kohaldamist.

Artikkel 20

Ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsioonid

1. Ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsioonide puhul esitab müügiloa taotleja andmed, mis tõendavad, et ravimi ja muu toote kombinatsiooni kasutamine on ohutu ja tõhus.

Ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsiooni artikli 29 kohase hindamise raames hindab pädev asutus ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsiooni riski-kasu suhet, võttes arvesse seda, et ravimit kasutatakse koos muu tootega.

2. Müügiloa taotleja esitab pädeva asutuse nõudmisel muu toote kui meditsiiniseadme kohta mis tahes lisateabe, mis on vajalik ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsiooni riski-kasu suhte hindamiseks, võttes arvesse ravimi kasutussobivust koos lõikes 1 osutatud tootega.

4.jagu

Toimikuga seotud erinõuded

Artikkel 21

Riskijuhtimiskava

Artiklites 9 ja 11 osutatud ravimi müügiloa taotlejalt ei nõuta riskijuhtimiskava ega selle kokkuvõtte esitamist, tingimusel et originaalravimi suhtes ei ole võetud täiendavaid riskivähendusmeetmeid ja et originaalravimi müügiluba ei ole enne taotluse esitamist tagasi võetud.

Artikkel 22

Keskkonnariski hindamine ja muu keskkonnateave

1. Artikli 6 lõike 2 kohaselt esitatava keskkonnariski hinnangu koostamisel võtab taotleja arvesse lõikes ~~6~~ ***5*** osutatud teaduslikke suuniseid inimtervishoius kasutatavate ravimite keskkonnariski hindamise kohta või esitab ravimiametile või vajaduse korral asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele õigeaegselt ***nõuetekohaselt põhjendatud*** põhjendused teaduslikest suunistest kõrvalekaldumise kohta. Võimaluse korral võtab taotleja arvesse muude liidu õigusaktide alusel tehtud olemasolevaid keskkonnariski hindamisi. **[ME 127]**

2. Keskkonnariski hinnangus märgitakse, kas ravim või mõni selle koostisosa või muu koostisaine on määruse (EÜ) nr 1272/2008 I lisa kriteeriumide kohaselt üks järgmistest ainetest:

a) püsiv, bioakumuleeruv ja toksiline aine (PBT);

b) väga püsiv ja väga bioakumuleeruv aine (vPvB);

c) püsiv, liikuv ja toksiline aine (PMT), väga püsiv ja väga liikuv aine (vPvM)

või endokriinne toimeaine.

3. Taotleja lisab keskkonnariski hinnangusse ka riskivähendusmeetmed, millega välditakse või kui see ei ole võimalik, siis piiratakse direktiivis 2000/60/EÜ, direktiivis 2006/118/EÜ, direktiivis 2008/105/EÜ ja direktiivis 2010/75/EL loetletud saasteainete heidet õhku, vette ja pinnasesse ***ravimi tootmise, kasutamise ja kõrvaldamise ajal***. Taotleja esitab üksikasjaliku selgituse selle kohta, et kavandatud riskivähendusmeetmed on kindlakstehtud keskkonnariskide vähendamiseks asjakohased ja piisavad. ***Vajaduse korral lisab taotleja ka teabe olemasolevate meetodite kohta ja meetodite kohta, mida kasutatakse ravimi merreheitmise ja -heite vähendamiseks, eelkõige nende kohta, mis tekivad tootmisheitmetes enne nende väljavoolu tootmiskohtadest.*** **[ME 128]**

4. Antimikroobikume käsitlev keskkonnariski hinnang sisaldab hinnangut riski kohta, et keskkonnas kujuneb antimikroobikumiresistentsus, mis tuleneb kogu liidus ja väljaspool liitu asuvast tootmisahelast ning antimikroobikumi kasutamisest ja kõrvaldamisest, ***sealhulgas tervishoiutöötajate ja patsientide poolt,*** võttes vajaduse korral arvesse olemasolevaid rahvusvahelisi standardeid, millega on kehtestatud antibiootikumidele omased arvutuslikud mittetoimivad sisaldused (PNECid). **[ME 129]**

4a. Hiljemalt... [12 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] annab komisjon pärast ravimiameti, Euroopa Keskkonnaameti ja Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskusega konsulteerimist välja suunised selle kohta, kuidas viia läbi muude antimikroobikumide kui antibiootikumide keskkonnariski hindamine. **[ME 130]**

5. Ravimiamet koostab kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikliga 138 teaduslikud suunised, millega täpsustatakse inimtervishoius kasutatavate ravimite puhul keskkonnariski hindamise nõuete tehnilisi üksikasju. Vajaduse korral konsulteerib ravimiamet kõnealuste teaduslike suuniste koostamisel Euroopa Kemikaaliameti (ECHA), Euroopa Toiduohutusameti (EFSA)***Euroopa Keskkonnaameti, Haiguste Ennetamise ja Tõrje*** ~~ja~~ Euroopa ~~Keskkonnaametiga (EEA)~~ ***Keskuse ning muude asjaomaste sidusrühmadega, sealhulgas joogivee- ja reoveekäitlejatega***. **[ME 131]**

6. Kui artiklis 29 osutatud hindamiskriteeriumidega seoses muutub kättesaadavaks uus teave, mis võib muuta keskkonnariski hindamise järeldusi, ajakohastab müügiloa hoidja kooskõlas artikli 90 lõikega 2 keskkonnariski hinnangut uue teabega ja esitab selle põhjendamatu viivituseta asjaomasele pädevale asutusele. Ajakohastatud versioon sisaldab kogu asjakohast teavet, mis on saadud keskkonnaseirest, sealhulgas direktiivi 2000/60/EÜ kohasest seirest, ökotoksilisuse uuringutest ja uutest või ajakohastatud riskihindamistest muude liidu õigusaktide alusel, nagu on osutatud lõikes 1, ning keskkonna kokkupuute andmeid.

Enne ***...*** [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] tehtud keskkonnariski hindamise puhul nõuab pädev asutus müügiloa hoidjalt keskkonnariski hinnangu ajakohastamist, ***et lisada lõikes 3 osutatud riskivähendamismeetmed. Pädev asutus nõuab müügiloa hoidjalt ka keskkonnariski hinnangu ajakohastamist,*** kui on kindlaks tehtud teabe puudumine ravimite kohta, mis võivad olla keskkonnale kahjulikud. **[ME 132]**

7. Artiklites 9–12 osutatud ravimite puhul võib taotleja viidata keskkonnariski hinnangu koostamisel originaalravimi kohta tehtud keskkonnariski hindamise uuringutele ***ning esitab kõik muud andmed ja käesoleva artikli lõikes 1 osutatud teaduslikud suunised***. **[ME 133]**

7a. Ravimiamet või vajaduse korral liikmesriigi pädev asutus teeb avalikult kättesaadavaks keskkonnariski hindamise tulemuse, sealhulgas müügiloa hoidja esitatud andmed. **[ME 134]**

7b. Kui pädev asutus avalikustab teabe keskkonnariski hindamise, sealhulgas antimikroobikumiresistentsuse vältimise ja juurdepääsu kava kohta, millele on osutatud artiklis 17, kustutab ta igasuguse konfidentsiaalse äriteabe. **[ME 135]**

Artikkel 23

Enne 30. oktoobrit 2005 müügiloa saanud ravimite keskkonnariski hindamine

1. Ravimiamet kehtestab pärast liikmesriikide pädevate asutuste***, ECDC***, Euroopa Kemikaaliameti (ECHA), Euroopa Toiduohutusameti (EFSA) ja Euroopa Keskkonnaametiga (EEA) konsulteerimist hiljemalt [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub ~~30~~***24*** kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] nende keskkonnariski hindamiste programmi, mis tuleb esitada kooskõlas artikliga 22 ravimite kohta, millele on müügiluba antud enne 30. oktoobrit 2005 ilma keskkonnariski hindamiseta, kuid mille puhul ravimiamet on teinud lõike 2 kohaselt kindlaks, et need võivad olla keskkonnale kahjulikud. **[ME 136]**

Ravimiamet teeb programmi üldsusele kättesaadavaks.

2. Ravimiamet kehtestab teaduslikud kriteeriumid, mille alusel tehakse kindlaks ravimid, mis võivad olla keskkonnale kahjulikud, ja seatakse need keskkonnariski hindamiseks tähtsuse järjekorda, kasutades riskipõhist lähenemisviisi. Selle ülesande täitmiseks ~~võib~~***konsulteerib*** ravimiamet ***asjaomaste sidusrühmadega, sealhulgas isikutega, kes haldavad ravimite jääke ja nende tootmist keskkonnas, ning võib*** nõuda müügiloa hoidjatelt asjakohaste andmete või teabe esitamist. **[ME 137]**

3. Lõikes 1 osutatud programmis kindlaks tehtud ravimite müügilubade hoidjad esitavad ravimiametile keskkonnariski hinnangu. Ravimiamet teeb keskkonnariski hindamise tulemused, sealhulgas müügiloa hoidja esitatud andmed ***ja kokkuvõtte keskkonnariski hindamise uuringutest ning nende tulemustest***, üldsusele kättesaadavaks. **[ME 138]**

4. Kui lõikes 1 osutatud programmis on kindlaks tehtud mitu ravimit, mis sisaldavad sama toimeainet ja mis eeldatavasti kujutavad endast samasugust ohtu keskkonnale, soovitavad liikmesriikide pädevad asutused või ravimiamet müügiloa hoidjatel teha keskkonnariski hindamiseks ühiseid uuringuid, et minimeerida andmete tarbetut dubleerimist ja loomade kasutamist.

Artikkel 24

Toimeainete keskkonnariskide hindamise andmete monograafiate süsteem

1. Ravimiamet loob koostöös liikmesriikide pädevate asutustega müügiloa saanud ravimite jaoks toimeainel põhineva keskkonnariski hindamise andmete läbivaatamise süsteemi (edaspidi „keskkonnariski hindamise monograafiad“) ***ja avalikustab selle süsteemi kohta asjakohase teabe***. Keskkonnariski hindamise monograafia sisaldab füüsikalis-keemiliste andmete, keskkonnas käitumise andmete ja keskkonnamõju andmete põhjalikku kogumit, mis põhineb pädeva asutuse hinnangul. **[ME 139]**

2. Keskkonnariski hindamise monograafiate süsteemi loomine põhineb toimeainete riskipõhisel tähtsuse järjekorda seadmisel ***ja andmenõuetel***. **[ME 140]**

3. Lõikes 1 osutatud keskkonnariski hindamise monograafia koostamisel võib ravimiamet nõuda liikmesriikide pädevatelt asutustelt ja müügiloa hoidjatelt teavet, uuringuid ja andmeid.

4. Ravimiamet viib koostöös liikmesriikide pädevate asutustega läbi keskkonnariski hindamise monograafiate kontseptsiooni toimivuse tõestamise katseprojekti, mis viiakse lõpule ~~kolme aasta~~***30 kuu*** jooksul pärast käesoleva direktiivi jõustumist***, võttes samal ajal arvesse loomkatseid käsitlevate asjakohaste liidu algatuste tulemusi***. **[ME 141]**

5. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 ja tuginedes lõikes 4 osutatud kontseptsiooni toimivuse tõestamise katseprojekti tulemustele vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi ja täpsustada järgmist:

a) keskkonnariski hindamise monograafiate sisu ja vorm;

b) keskkonnariski hindamise monograafiate vastuvõtmise ja ajakohastamise kord;

c) lõikes 3 osutatud teabe, uuringute ja andmete esitamise kord;

d) lõikes 2 osutatud valimise ja tähtsuse järjekorda seadmise riskipõhised kriteeriumid;

e) keskkonnariski hindamise monograafiate kasutamine seoses ravimite uute müügilubade taotlustega, et toetada nende keskkonnariski hindamist.

Artikkel 25

Toimeaine põhitoimiku sertifikaat

1. Müügiloa taotlejad võivad II lisa kohaselt ravimi keemilise toimeaine kohta nõutavate asjakohaste andmete esitamise asemel tugineda toimeaine põhitoimikule, ravimiameti poolt käesoleva artikli kohaselt väljastatud toimeaine põhitoimiku sertifikaadile (edaspidi „toimeaine põhitoimiku sertifikaat“) või tunnistusele, mis kinnitab, et asjaomase toimeaine kvaliteeti on Euroopa farmakopöa asjakohase monograafiaga sobivalt kontrollitud.

Müügiloa taotlejad võivad tugineda toimeaine põhitoimikule üksnes juhul, kui sama toimeaine põhitoimiku kohta ei ole sertifikaati väljastatud.

2. Ravimiamet võib väljastada toimeaine põhitoimiku sertifikaadi juhul, kui asjakohased andmed asjaomase toimeaine kohta ei ole juba hõlmatud Euroopa farmakopöa monograafiaga või toimeaine põhitoimiku sertifikaadiga.

Toimeaine põhitoimiku sertifikaadi saamiseks esitatakse taotlus ravimiametile. Toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotleja tõendab, et asjaomane toimeaine ei ole juba hõlmatud Euroopa farmakopöa monograafiaga või toimeaine põhitoimiku sertifikaadiga. Ravimiamet vaatab taotluse läbi ja väljastab positiivse tulemuse korral sertifikaadi, mis kehtib kogu liidus. Tsentraliseeritud müügilubade puhul võib toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotluse esitada asjaomase ravimi müügiloa taotluse osana.

Ravimiamet loob toimeainete põhitoimikute, nende hindamisaruannete ja sertifikaatide hoidla ning tagab isikuandmete kaitse. Ravimiamet tagab, et liikmesriikide pädevad asutused pääsevad kõnealusele andmehoidlale juurde.

3. Toimeaine põhitoimik ja toimeaine põhitoimiku sertifikaat sisaldavad toimeaine kohta kogu II lisa kohaselt nõutud teavet.

4. Toimeaine põhitoimiku sertifikaadi hoidja on toimeaine tootja.

5. Toimeaine põhitoimiku sertifikaadi hoidja ajakohastab toimeaine põhitoimikut teaduse ja tehnoloogia arengut mööda ning teeb vajalikud muudatused, et tagada toimeaine tootmine ja kontrollimine kooskõlas üldtunnustatud teaduslike meetoditega.

6. Ravimiameti nõudmisel kontrollitakse selle aine tootjat, mille kohta on esitatud toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotlus, või toimeaine põhitoimiku sertifikaadi hoidjat, et kontrollida taotluses või toimeaine põhitoimikus sisalduvat teavet või nende vastavust artiklis 160 osutatud toimeainete heale tootmistavale.

Kui toimeaine tootja keeldub sellisest kontrollist, võib ravimiamet toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotluse menetlemise peatada või lõpetada.

7. Kui toimeaine põhitoimiku sertifikaadi hoidja ei täida lõigetes 5 ja 6 sätestatud kohustusi, võib ravimiamet sertifikaadi peatada või tühistada ning liikmesriikide pädevad asutused võivad peatada või tühistada sellele sertifikaadile tugineva ravimi müügiloa või võtta meetmeid, et keelata sellel sertifikaadil põhinev ravimi tarnimine.

8. Ravimile toimeaine põhitoimiku sertifikaadi alusel antud müügiloa hoidja vastutab selle ravimi eest.

9. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi ja täpsustada järgmist:

a) toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotluse sisu ja vormi reguleerivad normid;

b) toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotluse läbivaatamise ja sertifikaadi andmise normid;

c) toimeaine põhitoimiku sertifikaadi üldsusele kättesaadavaks tegemise normid;

d) toimeaine põhitoimikus ja toimeaine põhitoimiku sertifikaadis muudatuste tegemise normid;

e) normid, mis käsitlevad liikmesriikide pädevate asutuste juurdepääsu toimeaine põhitoimikule ja selle hindamisaruandele;

f) normid, mis käsitlevad toimeaine põhitoimiku sertifikaadile tuginevate müügiloa taotlejate ja müügiloa hoidjate juurdepääsu toimeaine põhitoimikule ja hindamisaruandele.

Artikkel 26

Täiendavad kvaliteedi põhitoimikud

1. Müügiloa taotlejad võivad II lisa kohaselt muu toimeaine kui keemilise toimeaine või ravimi valmistamisel esinevate või kasutatavate muude ainete kohta nõutavate asjakohaste andmete esitamise asemel tugineda täiendavale kvaliteedi põhitoimikule, ravimiameti poolt käesoleva artikli kohaselt väljastatud täiendava kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadile (edaspidi „täiendava kvaliteedi põhitoimiku sertifikaat“) või tunnistusele, mis kinnitab, et asjaomase aine kvaliteeti on Euroopa farmakopöa asjakohase monograafiaga sobivalt kontrollitud.

Müügiloa taotlejad võivad tugineda täiendavale kvaliteedi põhitoimikule üksnes juhul, kui sama täiendava kvaliteedi põhitoimiku kohta ei ole sertifikaati väljastatud.

2. Artikli 25 lõikeid 1–5, 7 ja 8 kohaldatakse mutatis mutandis ka täiendava kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadi suhtes.

3. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi ja täpsustada:

a) toimeaine põhitoimiku sertifikaadi taotluse sisu ja vormi reguleerivad normid;

b) ~~täiendavad kvaliteedi põhitoimikud, mille~~ puhul võib kasutada sertifikaati, et anda konkreetset teavet ravimi***, sealhulgas rakuteraapia ja geeniteraapia ravimite*** valmistamisel esineva või kasutatava aine***, valmistise või muu materjali*** kvaliteedi kohta; **[ME 142]**

c) täiendava kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadi üldsusele kättesaadavaks tegemise taotluste läbivaatamise normid;

d) täiendavas kvaliteedi põhitoimikus ja sertifikaadis muudatuste tegemise normid;

e) normid, mis käsitlevad liikmesriigi pädevate asutuste juurdepääsu täiendavale kvaliteedi põhitoimikule ja selle hindamisaruandele;

f) normid, mis käsitlevad täiendavale kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadile tuginevate müügiloa taotlejate ja müügiloa hoidjate juurdepääsu täiendavale kvaliteedi põhitoimikule ja hindamisaruandele.

4. Ravimiameti nõudmisel kontrollitakse sellise aine tootjat, mida esineb või mida kasutatakse sellise ravimi valmistamisel, mille kohta on esitatud täiendava kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadi taotlus, või täiendava kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadi hoidjat, et kontrollida taotluses või kvaliteedi põhitoimikus sisalduvat teavet.

Kui selle aine tootja keeldub sellisest kontrollist, võib ravimiamet täiendava kvaliteedi põhitoimiku sertifikaadi taotluse menetlemise peatada või lõpetada.

Artikkel 26a

Täiendavad alustehnoloogia põhitoimikud

1. Müügiloa taotlejad võivad platvormitehnoloogiaga seotud asjakohaste andmete esitamise asemel tugineda täiendavale alustehnoloogia põhitoimikule või täiendavale alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadile, mille ravimiamet on andnud kooskõlas käesoleva artikliga (edaspidi „täiendava alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaat“).

2. Artikli 25 lõikeid 1–5, 7 ja 8 kohaldatakse mutatis mutandis ka täiendava alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaatide suhtes.

3. Et alustehnoloogia põhitoimikut piisavalt kirjeldada, tuleb esitada ameti avaldatud teaduslikes juhistes sätestatud asjakohane teave.

4. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi ja täpsustada:

a) täiendava alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadi taotluse sisu ja vormi reguleerivad normid;

b) täiendavad alustehnoloogia põhitoimikud, mille puhul võib kasutada sertifikaati, et anda konkreetset teavet alustehnoloogia kohta, mille alusel toodetakse ravimi valmistamisel esinevat või kasutatavat ainet;

c) täiendava alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadi üldsusele kättesaadavaks tegemise taotluste läbivaatamise normid;

d) täiendavas alustehnoloogia põhitoimikus ja sertifikaadis muudatuste tegemise normid;

e) normid, mis käsitlevad liikmesriigi pädevate asutuste juurdepääsu täiendavale alustehnoloogia põhitoimikule ja selle hindamisaruandele;

f) normid, mis käsitlevad täiendavale alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadile tuginevate müügiloa taotlejate ja müügiloa hoidjate juurdepääsu täiendavale alustehnoloogia põhitoimikule ja hindamisaruandele.

5. Ravimiamet töötab välja ja avaldab teaduslikud suunised täiendava alustehnoloogia põhitoimiku nõuete kohta.

6. Ravimiameti nõudmisel kontrollitakse sellise aine tootjat, mida esineb või mida kasutatakse sellise ravimi valmistamisel, mille kohta on esitatud täiendava alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadi taotlus, või täiendava alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadi hoidjat, et kontrollida taotluses või põhitoimikus sisalduvat teavet.

Kui täiendava alustehnoloogia põhitoimiku hoidja keeldub sellisest kontrollist, võib ravimiamet täiendava alustehnoloogia põhitoimiku sertifikaadi taotluse menetlemise peatada või lõpetada. **[ME 143]**

Artikkel 27

Abiained

1. Taotleja esitab II lisas esitatud nõuete kohaselt teabe ravimis kasutatavate abiainete kohta.

Pädevad asutused kontrollivad abiaineid ravimi osana.

2. Värvaineid võib ravimites kasutada ainult juhul, kui need on kantud ühte järgmistest loeteludest:

a) määruse (EÜ) nr 1333/2008 II lisa B osa tabelis 1 esitatud liidus lubatud toidu lisaainete loetelu (kusjuures need peavad vastama komisjoni määruses (EL) nr 231/2012 sätestatud puhtusekriteeriumidele ja spetsifikatsioonidele);

b) loetelu, mille komisjon on koostanud lõike 3 kohaselt.

3. Komisjon võib koostada loetelu ravimites kasutada lubatud muudest värvainetest kui need, mis on kantud liidus lubatud toidu lisaainete loetellu.

Komisjon võtab vajaduse korral ravimiameti arvamuse alusel vastu otsuse selle kohta, kas asjaomane värvaine lisatakse ravimites kasutada lubatud värvainete loetellu, millele on osutatud esimeses lõigus.

Värvaine võib ravimites kasutada lubatud värvainete loetellu lisada ainult juhul, kui värvaine on liidus lubatud toidu lisaainete loetelust kustutatud.

Vajaduse korral sisaldab ravimites kasutada lubatud värvainete loetelu puhtusekriteeriume, spetsifikatsioone või piiranguid, mida kohaldatakse loetellu kantud värvainete suhtes.

Ravimites kasutada lubatud värvainete loetelu kehtestatakse rakendusaktidega. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

4. Kui ravimis kasutatav värvaine kustutatakse Euroopa Toiduohutusameti (EFSA) teadusliku arvamuse alusel liidus lubatud toidu lisaainete loetelust, esitab ravimiamet komisjoni taotlusel või omal algatusel põhjendamatu viivituseta teadusliku arvamuse asjaomase värvaine kasutamise kohta ravimites, võttes ~~vajaduse korral~~ arvesse EFSA arvamust. Ravimiameti arvamuse võtab vastu inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee. **[ME 144]**

Ravimiamet saadab oma teadusliku arvamuse värvaine ravimites kasutamise kohta koos hindamisaruandega põhjendamatu viivituseta komisjonile.

Komisjon teeb ravimiameti arvamuse alusel ja põhjendamatu viivituseta otsuse, kas asjaomast värvainet võib ravimites kasutada, ja lisab vajaduse korral selle värvaine ravimites kasutada lubatud värvainete loetellu, millele on osutatud lõikes 3.

5. Kui värvaine on liidus lubatud toidu lisaainete loetelust kustutatud põhjustel, mis ei nõua EFSA arvamust, teeb komisjon otsuse asjaomase värvaine kasutamise kohta ravimites ja lisab vajaduse korral selle värvaine ravimites kasutada lubatud värvainete loetellu, millele on osutatud lõikes 3. Komisjon ~~võib~~***küsib*** sellistel juhtudel ~~küsida~~ ravimiameti arvamust. **[ME 145]**

6. Värvainet, mis on liidus lubatud toidu lisaainete loetelust kustutatud, võib endiselt kasutada ravimis värvainena seni, kuni komisjon teeb otsuse selle kohta, kas lisada värvaine kooskõlas lõikega 3 ravimites kasutada lubatud värvainete loetellu.

7. Lõikeid 2–6 kohaldatakse ka Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2019/6 ([47]) artikli 4 punktis 1 määratletud veterinaarravimites kasutatavate värvainete suhtes.

5.jagu

Toimikule esitatavad kohandatud nõuded

Artikkel 28

Ravimi omaduste või ravimiga seotud meetodite tõttu kohandatud raamistikud

1. VII lisas loetletud ravimite suhtes kohaldatakse ravimi omadustest või ravimiga seotud meetoditest tulenevaid teaduslikke või regulatiivseid erinõudeid, kui

a) ravimi omadustest või ravimiga seotud meetoditest tulenevate teaduslike või regulatiivsete probleemide tõttu ei ole võimalik ravimit või ravimikategooriat kohaldatavaid nõudeid rakendades nõuetekohaselt hinnata ning

b) omadused või meetodid mõjutavad positiivselt ravimi või ravimikategooria kvaliteeti, ohutust ja tõhusust või edendavad suurel määral patsientide juurdepääsu või ravi.

2. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte VII lisa muutmiseks, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.

3. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi ja sätestada

a) lõikes 1 osutatud ravimite müügiloa andmise ja järelevalve üksikasjalikud normid;

b) tehnilised dokumendid, mille lõikes 1 osutatud ravimite müügiloa taotlejad peavad esitama.

([47]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. detsembri 2018. aasta määrus (EL) 2019/6, mis käsitleb veterinaarravimeid ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/82/EÜ.

4. Lõike 3 punktis a osutatud üksikasjalikud normid peavad olema proportsionaalsed kaasneva riski ja mõjuga. Need võivad hõlmata nõudeid, mida on kohandatud või tõhustatud, millest on loobutud või mis on edasi lükatud. Loobumine või edasilükkamine peab piirduma sellega, mis on rangelt vajalik, proportsionaalne ja ravimi omaduste või sellega seotud meetoditega nõuetekohaselt põhjendatud, ning see vaadatakse läbi ja seda hinnatakse korrapäraselt. Lisaks lõike 3 punktis a osutatud üksikasjalikele normidele kohaldatakse kõiki muid käesolevas direktiivis sätestatud norme.

5. Kuni VII lisas loetletud konkreetseid ravimeid käsitlevate üksikasjalike normide vastuvõtmiseni lõike 3 kohaselt võib asjaomase ravimi müügiloa taotluse esitada kooskõlas artikli 6 lõikega 2.

6. Käesolevas artiklis osutatud delegeeritud õigusaktide vastuvõtmisel võtab komisjon arvesse kogu kättesaadavat teavet, mis saadakse [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 115 kohaselt loodud regulatsiooni katsekeskkonnast.

6a. Komisjon esitab Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande kohandatud raamistike kohaldamise kohta. Esimene aruanne esitatakse viis aastat alates [väljaannete talitus, palun lisada kuupäev: 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] ja seejärel iga viie aasta järel. **[ME 146]**

III peatükk

Riiklike müügilubade andmise kord

1.jagu

Üldsätted

Artikkel 29

Müügiloa taotluse läbivaatamine

1. Selleks, et vaadata läbi artiklite 6 ja 9–14 kohaselt esitatud taotlus, teeb liikmesriigi pädev asutus järgmist:

a) kontrollib, kas taotluse toetuseks esitatud andmed ja dokumendid vastavad artiklite 6 ja 9–14 nõuetele (edaspidi „valideerimine“), ning kontrollib, kas artiklites 43–45 sätestatud müügiloa andmise tingimused on täidetud;

b) võib anda ravimi, selle lähteained või koostisosad ja vajaduse korral selle vahesaadused või muud koostisained analüüsimiseks ametlikule ravimikontrolli laborile või laborile, mille liikmesriik on selleks otstarbeks määranud, tagamaks et ravimitootjate kasutatavad kontrollimeetodid, mida on kirjeldatud I lisa kohaselt taotlusele lisatud andmetes, on rahuldavad;

c) võib vajaduse korral nõuda taotlejalt taotlusele lisatud andmete täiendamist artiklites 6 ja 9–14 loetletud asjaolude osas;

d) võib müügiloa taotleja esitatud andmetest sõltumatult kaaluda kättesaadavaid lisatõendeid ja nende üle otsustada.

2. Kui liikmesriigi pädev asutus kasutab esimese lõigu punktis c osutatud võimalust, peatatakse artiklis 30 sätestatud tähtajad kuni nõutava lisateabe esitamiseni või taotlejale suuliste või kirjalike selgituste andmiseks antud tähtajani.

3. Kui liikmesriigi pädev asutus leiab, et müügiloa taotlus ei ole täielik või selles on olulisi puudusi, mis võivad takistada ravimi hindamist, teavitab ta sellest taotlejat ning määrab puuduvate andmete ja dokumentide esitamise tähtaja. Kui taotleja ei esita ettenähtud tähtaja jooksul puuduvaid andmeid ja dokumente, loetakse taotlus ***vaikimisi*** tagasivõetuks. **[ME 147]**

4. Kui liikmesriigi pädev asutus leiab müügiloa taotluse läbivaatamisel, et esitatud andmed ei ole taotluse läbivaatamise lõpuleviimiseks piisavalt kvaliteetsed või piisava valmidusastmega, võib läbivaatamise 90 päeva jooksul alates taotluse valideerimisest lõpetada.

Liikmesriigi pädev asutus teeb puudustest kirjaliku kokkuvõtte. Selle alusel teavitab liikmesriigi pädev asutus taotlejat ja määrab puuduste kõrvaldamiseks ***mõistliku*** tähtaja. Taotluse menetlemine peatatakse, kuni taotleja on puudused kõrvaldanud. Kui taotleja ei kõrvalda puudusi liikmesriigi pädeva asutuse määratud tähtaja jooksul, loetakse taotlus ***vaikimisi*** tagasivõetuks. **[ME 148]**

4a. Kui pädev asutus avalikustab teabe keskkonnariski hindamise ning antimikroobikumiresistentsuse vältimise ja juurdepääsu kava kohta, millele on osutatud artiklis 17, kustutab ta igasuguse konfidentsiaalse äriteabe. **[ME 149]**

Artikkel 30

Müügiloa taotluse läbivaatamise kestus

Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et ravimi müügiloa andmise menetlus viiakse pärast nõuetekohase taotluse esitamist lõpule hiljemalt 180 päeva jooksul alates müügiloa taotluse valideerimise kuupäevast.

Artikkel 31

Riikliku müügiloa andmise menetluste liigid

Riikliku müügiloa võib anda artiklis 32 („puhtalt riiklik müügiloa andmise menetlus“), artiklites 33 ja 34 („riikliku müügiloa andmise detsentraliseeritud menetlus“) või artiklites 35 ja 36 („riiklike müügilubade vastastikuse tunnustamise menetlus“) sätestatud korras.

2.jagu

Ühes liikmesriigis kehtivad müügiload

Artikkel 32

Puhtalt riiklik müügiloa andmise menetlus

1. Artikli 6 lõike 2 kohane müügiloa taotlus esitatakse puhtalt riikliku müügiloa andmise menetluse alusel selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus müügiluba taotletakse.

2. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus vaatab taotluse artiklite 29 ja 30 kohaselt läbi ning annab müügiloa kooskõlas artiklitega 43–45 ja kohaldatavate liikmesriigi õigusnormidega.

3. Puhtalt riikliku müügiloa andmise menetluse tulemusena antud müügiluba kehtib ainult selle väljastanud pädeva asutuse liikmesriigis.

3.jagu

Mitmes liikmesriigis kehtivad müügiload

Artikkel 33

Riikliku müügiloa andmise detsentraliseeritud menetluse kohaldamisala

1. Taotlus mitmes liikmesriigis riikliku müügiloa saamiseks esitatakse riikliku müügiloa andmise detsentraliseeritud menetluse alusel sama ravimi kohta nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus müügiluba taotletakse.

2. Asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused vaatavad taotlused artiklite 29, 30 ja 34 kohaselt läbi ning annavad müügiloa kooskõlas artiklitega 43–45.

3. Kui liikmesriigi pädev asutus avastab, et sama ravimi teist müügiloa taotlust vaatab juba läbi teise liikmesriigi pädev asutus, keeldub asjaomase liikmesriigi pädev asutus taotlust läbi vaatamast ja teavitab taotlejat, et kohaldatakse artikleid 35 ja 36.

4. Kui liikmesriigi pädevale asutusele teatatakse, et teine liikmesriik on andnud müügiloa ravimile, mille kohta on asjaomases liikmesriigis esitatud müügiloa taotlus, lükkab ta taotluse tagasi, välja arvatud juhul, kui see on esitatud kooskõlas artiklitega 35 ja 36.

5. Riikliku müügiloa andmise detsentraliseeritud menetluse tulemusena antud müügiload kehtivad ainult need andnud pädevate asutuste liikmesriikides.

Artikkel 34

Riikliku müügiloa andmise detsentraliseeritud menetlus

1. Selleks, et saada riikliku müügiloa andmise detsentraliseeritud menetluse alusel samale ravimile riiklik müügiluba mitmes liikmesriigis, esitab taotleja identsel toimikul põhineva müügiloa taotluse oma valitud liikmesriigi pädevale asutusele, et see pädev asutus koostaks ravimi hindamisaruande kooskõlas artikli 43 lõikega 5 ja tegutseks kooskõlas käesoleva jaoga (edaspidi „detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriik“), ning teiste asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele.

2. Müügiloa taotlus peab sisaldama järgmist:

a) artiklites 6, 9–14 ja 62 osutatud andmed ja dokumendid;

b) taotlusega seotud liikmesriikide loetelu.

3. ~~Taotleja~~***Detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus*** teavitab ~~taotluse esitamise ajal oma~~ taotlusest ~~kõigi~~***detsentraliseeritud ja vastastikuse tunnustamise menetluste koordineerimisrühma, kes seejärel teavitab*** liikmesriikide kõiki pädevaid asutusi. Liikmesriigi pädev asutus võib rahvatervisega seotud õigustatud põhjustel taotleda menetlusega ühinemist ning ta teavitab müügiloa taotlejat ja detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädevat asutust oma taotlusest 30 päeva jooksul alates müügiloa taotluse esitamise kuupäevast. Taotleja esitab müügiloa taotluse põhjendamatu viivituseta menetlusega ühinevate liikmesriikide pädevatele asutustele. **[ME 150]**

4. Kui detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus leiab müügiloa taotluse läbivaatamisel, et esitatud andmed ei ole taotluse läbivaatamise lõpuleviimiseks piisavalt kvaliteetsed või piisava valmidusastmega, võib läbivaatamise 90 päeva jooksul alates taotluse valideerimisest lõpetada.

Detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus teeb puudustest kirjaliku kokkuvõtte. Selle alusel teavitab detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus taotlejat ja asjaomaste liikmesriikide pädevaid asutusi ning määrab puuduste kõrvaldamiseks tähtaja. Taotluse menetlemine peatatakse, kuni taotleja on puudused kõrvaldanud. Kui taotleja ei kõrvalda puudusi detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädeva asutuse määratud tähtaja jooksul, loetakse taotlus ***vaikimisi*** tagasivõetuks. **[ME 151]**

Detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus teavitab sellest asjaomaste liikmesriikide pädevaid asutusi ja taotlejat.

5. Detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus koostab 120 päeva jooksul pärast taotluse valideerimist hindamisaruande, ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning saadab need asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale.

6. 60 päeva jooksul pärast hindamisaruande saamist kinnitavad asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused hindamisaruande, ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning teavitavad sellest detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädevat asutust. Detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus registreerib kõigi osapoolte nõusoleku, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat.

7. 30 päeva jooksul pärast nõusoleku kinnitamist võtavad kõigi nende asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused, kus taotlus on lõike 1 kohaselt esitatud, kooskõlas artiklitega 43–45 ning vastavuses kinnitatud hindamisaruande, ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehega vastu otsuse.

4.jagu

Riiklike müügilubade vastastikune tunnustamine

Artikkel 35

Riiklike müügilubade vastastikuse tunnustamise menetluse kohaldamisala

Artiklite 43–45 alusel ja kooskõlas artikliga 32 antud riiklike müügilubade puhul esitatakse riiklike müügilubade vastastikuse tunnustamise menetluse alusel taotlus teiste liikmesriikide pädevatele asutustele artiklis 36 sätestatud korras.

Artikkel 36

Riiklike müügilubade vastastikuse tunnustamise menetlus

1. Artiklite 43–45 alusel ja kooskõlas artikliga 32 antud müügilubade puhul esitatakse müügiloa vastastikuseks tunnustamiseks mitmes liikmesriigis sama ravimi puhul taotlus müügiloa andnud liikmesriigi pädevale asutusele (edaspidi „vastastikuse tunnustamise menetluse referentliikmesriik“) ja nende asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele, kus taotleja soovib saada riiklikku müügiluba.

2. Taotlus sisaldab sellega seotud liikmesriikide loetelu.

3. Vastastikuse tunnustamise menetluse referentliikmesriigi pädev asutus lükkab ravimi müügiloa vastastikuse tunnustamise taotluse ühe aasta jooksul alates müügiloa andmisest tagasi, välja arvatud juhul, kui liikmesriigi pädev asutus teatab vastastikuse tunnustamise menetluse referentliikmesriigi pädevale asutusele oma huvist asjaomase ravimi vastu.

4. ~~Taotleja~~***Detsentraliseeritud menetluse referentliikmesriigi pädev asutus*** teavitab ~~taotluse esitamise ajal oma~~ taotlusest ***detsentraliseeritud ja vastastikuse tunnustamise menetluste koordineerimisrühma, kes seejärel teavitab*** kõigi liikmesriikide pädevaid asutusi. Liikmesriigi pädev asutus võib rahvatervisega seotud õigustatud põhjustel taotleda menetlusega ühinemist ning ta teavitab müügiloa taotlejat ja vastastikuse tunnustamise menetluse referentliikmesriigi pädevat asutust oma taotlusest 30 päeva jooksul alates müügiloa taotluse esitamise kuupäevast. Taotleja esitab müügiloa taotluse põhjendamatu viivituseta menetlusega ühinevate liikmesriikide pädevatele asutustele. **[ME 152]**

5. Kui asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused seda nõuavad, taotleb müügiloa hoidja vastastikuse tunnustamise menetluse referentliikmesriigi pädevalt asutuselt taotluses käsitletud ravimi kohta koostatud hindamisaruande ajakohastamist. Sellisel juhul ajakohastab referentliikmesriik hindamisaruannet 90 päeva jooksul pärast taotluse valideerimist. Kui asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused ei nõua hindamisaruande ajakohastamist, esitab referentliikmesriik hindamisaruande 30 päeva jooksul.

6. 60 päeva jooksul pärast hindamisaruande saamist kinnitavad asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused hindamisaruande, ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning teavitavad sellest referentliikmesriigi pädevat asutust.

7. Vastastikuse tunnustamise menetluse referentliikmesriigi pädev asutus registreerib kõigi osaliste nõusoleku, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat. Hindamisaruanne koos ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehega, mille vastastikuse tunnustamise menetluse referentliikmesriigi pädev asutus on kinnitanud, saadetakse asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale.

8. 30 päeva jooksul pärast nõusoleku kinnitamist võtavad kõigi nende asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused, kus taotlus on lõike 1 kohaselt esitatud, kooskõlas artiklitega 43–45 ning vastavuses kinnitatud hindamisaruande, ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehega vastu otsuse.

5.jagu

Riiklike müügilubade koordineerimine

Artikkel 37

Detsentraliseeritud ja vastastikuse tunnustamise menetluste koordineerimisrühm

1. Detsentraliseeritud ja vastastikuse tunnustamise menetluste koordineerimisrühm (edaspidi „koordineerimisrühm“) luuakse järgmistel eesmärkidel:

a) kahes või enamas liikmesriigis ravimi riikliku müügiloaga seotud küsimuste läbivaatamiseks käesoleva peatüki 3., 4. ja 5. jaos ning artiklis 95 sätestatud korras;

b) riikliku müügiloa saanud ravimite ravimiohutuse järelevalvega seotud küsimuste läbivaatamiseks kooskõlas artiklitega 108, 110, 112, 116 ja 121;

c) riiklike müügilubade muudatusi käsitlevate küsimuste läbivaatamiseks kooskõlas artikli 93 lõikega 1.

Esimese lõigu punktis b nimetatud ravimiohutuse järelevalve ülesannete täitmisel, sealhulgas riskijuhtimissüsteemide heakskiitmisel ja nende tõhususe jälgimisel, tugineb koordineerimisrühm [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 149 osutatud ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikule hinnangule ja soovitustele.

2. Koordineerimisrühma kuulub igast liikmesriigist ***üks esindaja ja patsientide organisatsioonidest*** üks esindaja, kes on määratud ametisse kolmeks aastaks ja kelle ametiaega võib pikendada. ~~Liikmesriigid võivad~~***Asendusliikmeid võib*** nimetada ~~ametisse asendusliikme, kelle ametiaeg on kolm aastat~~***kolmeks aastaks***, mida võib pikendada. Koordineerimisrühma liikmed võivad oma töösse kaasata eksperte. **[ME 153]**

Koordineerimisrühma liikmed ja eksperdid tuginevad oma ülesannete täitmisel teaduslikele andmetele ja regulatiivsetele vahenditele, mis on kättesaadavad liikmesriikide pädevatele asutustele. Liikmesriikide pädevad asutused jälgivad tehtud hindamiste teaduslikku taset ning hõlbustavad koordineerimisrühma nimetatud liikmete ja ekspertide tegevust.

Koordineerimisrühma suhtes kohaldatakse seoses läbipaistvusega ja selle liikmete tegevuse sõltumatusega [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklit 147.

3. Ravimiamet moodustab selle koordineerimisrühma sekretariaadi. Koordineerimisrühm koostab oma töökorra, mis jõustub pärast seda, kui komisjon on selle kohta heakskiitva arvamuse esitanud. Töökord tehakse üldsusele kättesaadavaks.

4. Ravimiameti tegevdirektoril või tegevdirektori esindajal ja komisjoni esindajatel on õigus osaleda kõigil koordineerimisrühma koosolekutel.

5. Koordineerimisrühma liikmed tagavad, et koordineerimisrühma ja liikmesriikide pädevate asutuste, sealhulgas müügilubadega seotud nõuandeasutuste ülesanded on asjakohaselt koordineeritud.

6. Kui käesolevas direktiivis ei ole sätestatud teisiti, teevad kõik liikmesriikide esindajad koordineerimisrühmas kõik endast oleneva, et jõuda võetavate meetmete suhtes üksmeelele. Kui üksmeelt ei saavutata, tehakse otsus koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide enamuse seisukoha järgi.

7. Koordineerimisrühma liikmetelt nõutakse isegi pärast kohustuste lõppemist, et nad ei avaldaks ametisaladuseks peetavat teavet.

Artikkel 38

Liikmesriikide lahknevad seisukohad detsentraliseeritud või vastastikuse tunnustamise menetluses

1. Kui artikli 34 lõikes 6 või artikli 36 lõikes 6 sätestatud tähtaja lõppedes on liikmesriigid rahvatervisele avalduva võimaliku märkimisväärse ohu tõttu eriarvamusel küsimuses, kas müügiluba võib anda, esitab müügiloa andmisega mittenõustuv asjaomane liikmesriik referentliikmesriigile, teistele asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale üksikasjaliku selgituse eriarvamuse kohta ja oma seisukoha põhjendused. Küsimused, milles eriarvamusel ollakse, edastatakse põhjendamatu viivituseta koordineerimisrühmale.

2. Võimalik märkimisväärne oht rahvatervisele määratletakse suunistes, mille komisjon vastu võtab.

3. Koordineerimisrühmas teevad kõik asjaomased eriarvamusel olevad liikmesriigid kõik endast oleneva, et jõuda võetavate meetmete suhtes kokkuleppele. Nad annavad taotlejale võimaluse esitada oma seisukoht suuliselt või kirjalikult. Kui liikmesriigid saavutavad 60 päeva jooksul alates eriarvamustest teatamist konsensusliku kokkuleppe, registreerib referentliikmesriik kokkuleppe, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat. Kohaldatakse artikli 34 lõikes 7 või artikli 36 lõikes 8 sätestatud menetlust.

4. Kui konsensuslikku kokkulepet ei suudeta lõikes 3 sätestatud 60 päeva jooksul saavutada, edastatakse komisjonile koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht ning komisjon kohaldab artiklites 41 ja 42 sätestatud menetlust.

5. Lõikes 4 osutatud tingimustel võivad liikmesriigid, kes on referentliikmesriigi hindamisaruande, ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe kinnitanud, anda taotleja taotlusel ravimile müügiloa ilma artiklis 41 sätestatud menetluse tulemust ära ootamata. Sellisel juhul ei piira antud müügiluba nimetatud menetluse tulemuse kohaldamist.

Artikkel 39

Liikmesriikide lahknevate otsuste esildismenetlus

Kui teatava ravimi kohta on esitatud kooskõlas artiklitega 6 ja 9–14 riikliku müügiloa taotlused ning kui liikmesriigid on vastu võtnud lahknevad otsused riikliku müügiloa andmise, muutmise, peatamise või tühistamise või ravimi omaduste kokkuvõtte kohta, võib liikmesriigi pädev asutus, komisjon või müügiloa hoidja suunata küsimuse artiklites 41 ja 42 sätestatud menetluse kohaldamiseks inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele.

Artikkel 40

Ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamine

1. Selleks, et edendada ravimite riiklike müügilubade ühtlustamist kogu liidus, edastavad liikmesriikide pädevad asutused igal aastal artiklis 37 osutatud koordineerimisrühmale nende ravimite loetelu, mille kohta tuleb koostada ravimi omaduste ühtlustatud kokkuvõte.

2. Kõigi liikmesriikide pädevate asutuste ettepanekuid arvesse võttes koostab koordineerimisrühm loetelu ravimitest, mille kohta tuleb koostada ravimi omaduste ühtlustatud kokkuvõte, ja edastab selle loetelu komisjonile.

3. Komisjon või liikmesriigi pädev asutus võib kokkuleppel ravimiametiga ja huvitatud isikute seisukohti arvesse võttes suunata kõnealuste ravimite omaduste kokkuvõtte ühtlustamise küsimuse artiklites 41 ja 42 sätestatud menetluse kohaldamiseks inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele.

Artikkel 41

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee teaduslik hinnang esildismenetluses

1. Kui osutatakse käesolevas artiklis sätestatud korrale, arutab [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 148 osutatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee asjaomast küsimust ja esitab põhjendatud arvamuse 60 päeva jooksul alates kuupäevast, mil kõnealune küsimus talle suunati.

Artiklite 39, 40 ja 95 kohaselt inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele esitatud juhtumite puhul võib komitee kõnealust tähtaega kuni 90 päeva võrra pikendada.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee võib esimehe ettepanekul leppida kokku lühemas tähtajas.

2. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee nimetab küsimuse arutamiseks ühe oma liikmetest ettekandjaks. Komitee võib nimetada ka sõltumatud eksperdid, kes nõustavad eriküsimustes. Ekspertide nimetamisel määrab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kindlaks nende ülesanded ja ülesannete täitmise tähtaja.

3. Enne oma arvamuse esitamist annab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee müügiloa taotlejale või hoidjale võimaluse esitada kindlaksmääratud tähtaja jooksul kirjalikke või suulisi selgitusi.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamusele lisatakse ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee võib vajaduse korral paluda mõnel muul isikul esitada tema menetluses oleva küsimusega seotud teavet või kaaluda avaliku kuulamise korraldamist.

Ravimiamet koostab asjaosalistega konsulteerides avalike kuulamiste korraldamise ja läbiviimise korra kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikliga 163.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee võib lõikes 1 osutatud tähtajad peatada, et müügiloa taotleja või hoidja saaks oma selgitusi ette valmistada.

4. Ravimiamet teavitab müügiloa taotlejat või hoidjat põhjendamatu viivituseta järgmistest inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamustest:

a) taotlus ei vasta müügiloa andmise kriteeriumidele;

b) tuleb muuta artikli 62 kohast ravimi omaduste kokkuvõtet, mille on esitanud taotleja või müügiloa hoidja;

c) müügiluba antakse teatavatel tingimustel, mida käsitatakse ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise, sealhulgas ravimiohutuse järelevalve seisukohast olulisena;

d) müügiluba peatatakse, seda muudetakse või see tühistatakse;

e) ravim vastab täitmata ravivajadust katvaid ravimeid käsitlevas artiklis 83 sätestatud tingimustele.

Müügiloa taotleja või hoidja võib 12 päeva jooksul pärast arvamuse saamist teatada ravimiametile kirjalikult oma kavatsusest taotleda arvamuse läbivaatamist. Sel juhul edastab ta 60 päeva jooksul pärast arvamuse saamist ravimiametile taotluse üksikasjalikud põhjendused.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee vaatab oma arvamuse läbi 60 päeva jooksul pärast taotluse põhjenduste saamist kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 12 lõike 2 kolmanda lõiguga. Läbivaatamise tulemusel tehtud järelduse põhjendused lisatakse [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 12 lõike 2 kolmandas lõigus nimetatud hindamisaruandele.

5. Ravimiamet edastab liikmesriikide pädevatele asutustele, komisjonile ja müügiloa taotlejale või hoidjale inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee lõpliku arvamuse 12 päeva jooksul pärast selle vastuvõtmist koos aruandega, milles kirjeldatakse ravimi hindamist ja esitatakse tehtud järelduste põhjendused.

Kui on otsustatud asjaomase ravimi turule laskmiseks müügiluba anda või juba antud müügiluba kehtima jätta, lisatakse lõplikule arvamusele järgmised dokumendid:

a) artiklis 62 osutatud ravimi omaduste kokkuvõte;

b) üksikasjad tingimuste kohta, mis mõjutavad müügiluba lõike 4 esimese lõigu punkti c tähenduses;

c) üksikasjalikud andmed kõigi soovitatud tingimuste või piirangute kohta, mis puudutavad ravimi ohutut ja tõhusat kasutamist;

d) märgistus ja pakendi infoleht.

Artikkel 42

Komisjoni otsus

1. 12 päeva jooksul pärast inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse saamist esitab komisjon artikli 214 lõikes 1 osutatud inimtervishoius kasutatavate ravimite alalisele komiteele taotluse kohta otsuse eelnõu, mis põhineb käesolevas direktiivis sätestatud nõuetel.

Nõuetekohaselt põhjendatud juhtudel võib komisjon arvamuse ravimiametile täiendavaks kaalumiseks tagasi saata.

Kui otsuse eelnõuga nähakse ette müügiloa andmine, lisatakse sellele artikli 41 lõike 5 teises lõigus osutatud dokumendid või viidatakse neile.

Kui otsuse eelnõu erineb ravimiameti arvamusest, esitab komisjon erinevuste põhjuste üksikasjaliku selgituse.

Komisjon saadab otsuse eelnõu liikmesriikide pädevatele asutustele ja müügiloa taotlejale või hoidjale ***ning teeb otsuse, sealhulgas põhjenduse, üldsusele kättesaadavaks***. **[ME 154]**

2. 12 päeva jooksul pärast inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee arvamuse saamist võtab komisjon rakendusaktidega vastu lõpliku otsuse.

Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõigetes 2 ja 3 osutatud kontrollimenetlusega.

3. Kui liikmesriik tõstatab olulisi uusi teaduslikke või tehnilisi küsimusi, mida ei ole ravimiameti esitatud arvamuses käsitletud, võib komisjon taotluse ravimiametile täiendavaks kaalumiseks tagasi saata. Sellisel juhul alustatakse pärast ravimiameti vastuse saamist uuesti lõigetes 1 ja 2 sätestatud menetlusi.

4. Lõikes 2 osutatud otsus adresseeritakse kõigile liikmesriikidele ja edastatakse teavitamise eesmärgil taotlejale või müügiloa hoidjale. Kui see on lõikes 2 osutatud otsuse täitmiseks vajalik, võtavad asjaomased liikmesriigid ja referentliikmesriik 30 päeva jooksul pärast otsuse teatavakstegemist vastu otsuse müügiloa andmise või tühistamise või selle tingimuste muutmise kohta. Liikmesriigid viitavad müügiloa andmise, peatamise, tühistamise või muutmise otsuses lõike 2 kohaselt vastu võetud otsusele. Nad teavitavad sellest ravimiametit.

5. Kui artikli 95 alusel algatatud menetlus hõlmab artikli 95 lõike 2 kolmanda lõigu kohaselt tsentraliseeritud müügiloa saanud ravimeid, võtab komisjon vajaduse korral vastu otsused müügilubade muutmise, peatamise või tühistamise või asjaomaste müügilubade pikendamisest keeldumise kohta kooskõlas käesoleva artikliga.

6.jagu

Riikliku müügiloa taotluse läbivaatamise tulemused

Artikkel 43

Riikliku müügiloa andmine

1. Kui liikmesriigi pädev asutus annab riikliku müügiloa, teavitab ta müügiloa taotlejat ravimi omaduste kokkuvõttest, pakendi infolehest, märgistusest ning artiklite 44 ja 45 kohaselt kehtestatud tingimustest ja nende tingimuste täitmise tähtaegadest.

2. Liikmesriikide pädevad asutused võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimi omaduste kokkuvõttes sisalduv teave vastab riikliku müügiloa andmise ajal või pärast seda heakskiidetud teabele.

3. Liikmesriikide pädevad asutused teevad põhjendamatu viivituseta üldsusele kättesaadavaks iga nendelt müügiloa saanud ravimi riikliku müügiloa koos ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi infolehe, ***antimikroobikumiresistentsuse vältimise ja juurdepääsu kava ning teabega seotud erinõuded, millele on osutatud artikli 17 lõike 1 punktides a ja b,*** artiklite ***17,*** 44 ja 45 kohaselt kehtestatud tingimuste ja hiljem artikli 87 kohaselt kehtestatud kohustustega ning nende tingimuste ja kohustuste täitmise tähtaegadega. **[ME 155]**

4. Liikmesriigi pädev asutus võib müügiloa hoidja esitatud andmetest sõltumatult kaaluda kättesaadavaid lisatõendeid ja nende üle otsustada. Kui lisatõendid mõjutavad ravimi riski-kasu suhet, ajakohastatakse selle alusel ravimi omaduste kokkuvõtet. ***Pädev asutus teavitab müügiloa hoidjat oma otsusest, sealhulgas selle põhjustest, põhjendamatu viivituseta.*** **[ME 156]**

5. Liikmesriikide pädevad asutused koostavad asjaomase ravimi hindamisaruande ning farmatseutiliste ja mittekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute tulemusi, riskijuhtimissüsteemi, keskkonnariski hindamist ja ravimiohutuse järelevalvesüsteemi käsitleva toimiku selgitused.

6. Liikmesriikide pädevad asutused teevad hindamisaruande koos oma arvamuse põhjendusega põhjendamatu viivituseta üldsusele kättesaadavaks pärast seda, kui on kogu konfidentsiaalse äriteabe välja jätnud. Põhjendus esitatakse eraldi iga taotletava näidustuse kohta.

7. Lõikes 5 osutatud avalik hindamisaruanne sisaldab kokkuvõtet, mis on koostatud üldsusele arusaadaval viisil. Kokkuvõte sisaldab eelkõige osa, mis käsitleb ravimi kasutamistingimusi.

Artikkel 44

Riiklik müügiluba, mis antakse teatavatel tingimustel

1. Ravimi müügiloa võib anda ühel või mitmel järgmisel tingimusel:

a) selliste riskijuhtimissüsteemi lisatavate meetmete võtmine, mis tagavad ravimi ohutu kasutamise;

b) müügiloa saamise järgsete ohutusuuringute tegemine;

c) IX peatükis sätestatud kohustustest rangemate kohustuste täitmine seoses arvatava kõrvaltoime registreerimise või arvatavast kõrvaltoimest teatamisega;

d) muud tingimused või piirangud, mis on seotud ravimi ohutu ja tõhusa kasutamisega;

e) piisava ravimiohutuse järelevalvesüsteemi olemasolu;

f) müügiloa saamise järgsete tõhususuuringute tegemine, kui on ilmnenud probleemid seoses ravimi tõhususe teatavate aspektidega ja need saab lahendada alles pärast ravimi turule laskmist;

g) vajaduse korral ja kui see on riski-kasu suhte seisukohast asjakohane***, pöörates erilist tähelepanu uutele toimeainetele ja näidustustele***, müügiloa saamise järgne kohustus kliinilist kasu põhjendada, kui tegemist on ravimiga, mille ***puhul hindamisaruandes esitatud nõuetekohaselt põhjendatud põhjustel*** asendustulemusnäitaja seos eeldatava tervisetulemusega on küllaltki ebaselge; **[ME 157]**

h) teabe kogumine müügiloa saamise järgsete keskkonnariski hindamise uuringute tegemine ning seireandmete või kasutamise kohta, kui pärast ravimi turule laskmist on vaja täiendavalt uurida kindlakstehtud või võimalikke ohte keskkonnale või rahvatervisele, sealhulgas antimikroobikumiresistentsust;

i) müügiloa saamise järgsete uuringute tegemine, et parandada ravimi ohutut ja tõhusat kasutamist;

j) vajaduse korral asjaomase ravimi valideerimisuuringute tegemine, et asendada loomkatsetel põhinevad kontrollimeetodid kontrollimeetoditega, mille puhul loomi ei kasutata.

Esimese lõigu punktis f osutatud kohustus teha müügiloa saamise järgseid tõhususuuringuid põhineb artikli 88 kohaselt vastu võetud delegeeritud õigusaktidel.

2. Vajaduse korral määratakse müügiloas kindlaks lõike 1 esimeses lõigus osutatud tingimuste täitmise tähtajad.

Artikkel 45

Riiklik müügiluba, mis antakse erandlikel asjaoludel

1. Erandlikel asjaoludel, kui taotleja ei suuda esitada artikli 6 kohases ravimi müügiloa taotluses või artikli 92 kohases olemasolevale müügiloale uue näidustuse lisamise taotluses täielikke andmeid ravimi tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes, võib liikmesriigi pädev asutus erandina artiklist 6 anda müügiloa artikli 43 alusel ja eritingimustel, kui on täidetud järgmised nõuded:

a) taotleja on taotlustoimikus tõendanud, et on olemas objektiivsed ja kontrollitavad põhjused, miks ta ei saa esitada täielikke andmeid ravimi tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes ühel II lisas loetletud alusel;

b) kui punktis a osutatud andmed välja arvata, on taotlustoimik täielik ja vastab kõigile käesoleva direktiivi nõuetele;

c) liikmesriikide pädevate asutuste otsuses on sätestatud eritingimused, eelkõige eesmärgiga tagada ravimi ohutus ja see, et müügiloa hoidja teavitab liikmesriikide pädevaid asutusi kõigist ravimi kasutamisega seotud vahejuhtumitest ning võtab vajaduse korral asjakohaseid meetmeid.

2. Loa saanud uue näidustuse kehtima jätmise ja riikliku müügiloa kehtivuse tingimusena nähakse ette lõikes 1 sätestatud tingimuste kordushindamine kahe aasta möödumisel kuupäevast, mil uus näidustus heaks kiideti või müügiluba anti, ning seejärel riskipõhise sagedusega, mille määravad liikmesriigi pädevad asutused ja mis märgitakse müügiloale.

Kordushindamine viiakse läbi taotluse alusel, mille müügiloa hoidja on esitanud heakskiidetud uue näidustuse kehtima jätmiseks või müügiloa pikendamiseks erandlikel asjaoludel.

Artikkel 46

Müügiloa kehtivus ja pikendamine

1. Ilma et see piiraks lõike 4 kohaldamist, kehtib ravimi müügiluba tähtajatult.

Erandina esimesest lõigust kehtib artikli 45 lõike 1 kohaselt antud riiklik müügiluba viis aastat ja seda pikendatakse lõike 2 kohaselt.

Erandina esimesest lõigust võib liikmesriigi pädev asutus otsustada riikliku müügiloa andmise ajal piirata ravimi ohutusega seotud objektiivsetel ja nõuetekohaselt põhjendatud juhtudel riikliku müügiloa kehtivust viie aastaga.

2. Müügiloa hoidja võib esitada lõike 1 teise või kolmanda lõigu alusel antud riikliku müügiloa pikendamiseks taotluse. Taotlus esitatakse vähemalt üheksa kuud enne riikliku müügiloa kehtivuse lõppemist.

3. Kui pikendamistaotlus on esitatud lõikes 2 sätestatud tähtaja jooksul, jääb riiklik müügiluba kehtima seni, kuni liikmesriigi pädev asutus võtab vastu otsuse.

4. Liikmesriigi pädev asutus võib riiklikku müügiluba pikendada riski-kasu suhte kordushindamise alusel. Pärast pikendamist kehtib müügiluba tähtajatult.

Artikkel 47

Riikliku müügiloa andmisest keeldumine

1. Riikliku müügiloa andmisest keeldutakse, kui pärast artiklis 6 osutatud andmete ja dokumentide kontrollimist ning artiklites 9–14 sätestatud erinõudeid kohaldades leitakse järgmist:

a) riski-kasu suhe ei ole soodne;

b) taotleja ei ole ravimi kvaliteeti, ohutust või tõhusust nõuetekohaselt või piisavalt tõendanud;

c) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele;

d) keskkonnariski hindamine on puudulik või ***ebapiisavalt põhjendatud ning*** taotleja ei ole ~~seda piisavalt~~***keskkonnariski hindamise ebatäielikkuse põhjust nõuetekohaselt õigustanud ega*** põhjendanud või taotleja ei ole keskkonnariski hindamisel kindlaks tehtud riske piisavalt käsitlenud ***või ei ole piisavalt arvesse võtnud taotleja poolt artikli 22 lõike 3 kohaselt esitatud riskivähendamismeetmeid***; **[ME 158]**

da) ravimite puhul, mille esmane müügiluba on antud enne 30. oktoobrit 2005, võib riigisisese müügiloa andmisest keelduda, kui leitakse, et keskkonnariski hindamine on puudulik või ebapiisavalt põhjendatud ning kui on võimalik tuvastada, et need ravimid võivad olla keskkonnale kahjulikud; **[ME 159]**

e) taotleja kavandatud märgistus ja pakendi infoleht ei ole kooskõlas VI peatükiga.

2. Riikliku müügiloa andmisest keeldutakse ka juhul, kui taotlusele lisatud andmed või dokumendid ei vasta artikli 6 lõigete 1–6 ja artiklite 9–14 nõuetele.

3. Esitatud andmete ja dokumentide õigsuse eest vastutab müügiloa taotleja või hoidja.

7.jagu

Pediaatrias kasutatavate ravimitega seotud erinõuded

Artikkel 48

Vastavus pediaatrilise uuringu programmile

1. Liikmesriigi pädev asutus, kellele on esitatud käesoleva peatüki või VIII peatüki kohaselt müügiloa taotlus või müügiloa muutmise taotlus, kontrollib, kas taotlus vastab artikli 6 lõikes 5 sätestatud nõuetele.

2. Kui taotlus esitatakse käesoleva peatüki 3. ja 4. jaos sätestatud menetluse kohaselt, kontrollib nõuetele vastavust referentliikmesriik, kes taotleb muu hulgas vajaduse korral ravimiameti arvamust kooskõlas lõike 3 punktiga b.

3. [Muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 148 osutatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteelt võib järgmistel juhtudel küsida arvamust selle kohta, kas taotleja tehtud uuringud on vastavuses [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 74 sätestatud heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmiga:

a) taotleja võib arvamust küsida enne müügiloa taotluse või müügiloa muutmise taotluse esitamist;

b) liikmesriigi pädev asutus võib arvamust küsida müügiloa taotluse või müügiloa muutmise taotluse valideerimise käigus, kui taotlus juba ei sisalda sellist arvamust.

4. Lõike 3 punkti a kohase arvamuse küsimise korral ei esita taotleja oma taotlust enne, kui inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee on esitanud oma arvamuse, mille koopia lisatakse taotlusele.

5. Liikmesriigid võtavad lõike 3 kohaselt koostatud arvamust nõuetekohaselt arvesse.

6. Kui liikmesriigi pädev asutus jõuab kehtiva müügiloa taotluse või müügiloa muutmise taotluse teadusliku hindamise käigus järeldusele, et uuringud ei ole heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmiga kooskõlas, ei vasta ravim artiklis 86 sätestatud soodustuste ja stiimulite saamise tingimustele.

Artikkel 49

Pediaatrilise uuringu programmist saadud andmed

1. Kui käesoleva peatüki või VIII peatüki kohaselt antakse müügiluba või tehakse müügiloa muudatus, siis:

a) lisatakse kõigi artikli 6 lõike 5 punktis a osutatud heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi kohaselt tehtud kliiniliste uuringute tulemused ravimi omaduste kokkuvõttesse ja vajaduse korral pakendi infolehele või

b) märgitakse kõik artikli 6 lõike 5 punktides b ja c osutatud heakskiidetud loobumised ravimi omaduste kokkuvõttesse ja vajaduse korral asjaomase ravimi pakendi infolehele.

2. Kui taotlus vastab kõigile heakskiidetud ja läbiviidud pediaatrilise uuringu programmis sisalduvatele meetmetele ja kui ravimi omaduste kokkuvõttes on kajastatud selle heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi kohaselt tehtud uuringu tulemusi, lisab liikmesriigi pädev asutus müügiloale kinnituse selle kohta, et taotlus vastab heakskiidetud ja läbiviidud pediaatrilise uuringu programmile. ***Pädev asutus teeb heakskiidetud lõpetatud pediaatrilise uuringu programmile vastavuse hindamise järeldused üldsusele kättesaadavaks.*** **[ME 160]**

3. Taotluse sellise ravimi uute näidustuste, sealhulgas pediaatriliste näidustuste, uute ravimivormide, uute tugevuste ja uute manustamisviiside kohta, mis on saanud käesoleva peatüki või VIII peatüki kohase müügiloa ja mis on kaitstud täiendava kaitse tunnistusega vastavalt [määrusele (EÜ) nr 469/2009 – väljaannete talitus: palun asendada viide viitega uuele õigusaktile, kui see on vastu võetud] või patendiga, mis täidab täiendava kaitse tunnistuse saamise tingimused, võib esitada artiklites 41 ja 42 sätestatud korras.

4. Lõikes 3 osutatud menetlus piirdub ravimi omaduste kokkuvõtte konkreetse muudetava osa hindamisega.

IV peatükk

Retsepti alusel väljastamise staatus

Artikkel 50

Ravimi retsepti alusel väljastamise staatus

1. Müügiloa andmisel määravad pädevad asutused artiklis 51 sätestatud kriteeriume kohaldades ravimile järgmise retsepti alusel väljastamise staatuse:

a) retseptiravim või

b) käsimüügiravim.

2. Pädevad asutused võivad kindlaks määrata retseptiravimite alamkategooriad. Sellisel juhul määravad nad retsepti alusel väljastamise staatuse järgmiselt:

a) korduvretsepti või ühekordse retsepti alusel väljastatavad ravimid;

b) eriretsepti alusel väljastatavad ravimid;

c) „piiratud“ retsepti alusel väljastatavad ravimid, mis on ette nähtud kasutamiseks erivaldkondades.

Artikkel 51

Retseptiravimid

1. Ravimit väljastatakse ainult retsepti alusel järgmistel juhtudel:

a) ravim võib endast kujutada otsest või kaudset ohtu isegi õige kasutamise korral, kui seda tehakse ilma meditsiinilise järelevalveta;

b) ravimit kasutatakse sageli ja laialdaselt valesti, mistõttu see võib ohustada otseselt või kaudselt inimeste tervist;

c) ravim sisaldab aineid või nendest valmistatud preparaate, mille toime ja/või kõrvaltoimed vajavad täpsemat uurimist;

d) arst määrab ravimi tavaliselt parenteraalselt manustamiseks;

e) ravim on ***antibiootikum või muu*** antimikroobikum***, mille puhul on tuvastatud antimikroobse resistentsuse risk*** või **[ME 161]**

f) ravim sisaldab toimeainet, ***abiaineid või muid koostisaineid või koostisosi,*** mis on ~~püsiv, bioakumuleeruv ja toksiline või väga püsiv ja väga bioakumuleeruv või püsiv, liikuv ja toksiline~~***püsivad, bioakumuleeruvad ja toksilised*** või väga ~~püsiv~~***püsivad*** ja väga ~~liikuv~~***bioakumuleeruvad või püsivad, liikuvad ja toksilised või väga püsivad ja väga liikuvad*** ning mille puhul on keskkonnariski vähendamise meetmena nõutav retsept, välja arvatud juhul, kui ravimi kasutamiseks ja patsiendi ohutuse tagamiseks tuleb toimida teisiti. **[ME 162]**

1a. Komisjon võtab vastu rakendusaktid, et lisada täiendavaid mikroobivastaseid ravimeid, mille suhtes kohaldatakse retseptiravimi staatust, kui amet on tuvastanud antimikroobikumiresistentsuse riski. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega. **[ME 163]**

2. Liikmesriigid võivad kehtestada antimikroobikumide väljakirjutamisele lisatingimusi, piirata retsepti kehtivust ja piirata väljakirjutatavad kogused asjaomase ravi jaoks vajaliku kogusega***, lubades kasutada eellõigatud blisterühikuid*** või määrata, et teatavaid antimikroobikume väljastatakse eriretsepti või piiratud retsepti alusel. **[ME 164]**

2a. Antibiootikumiretsepti suhtes kehtivad järgmised tingimused:

a) piirduvad asjaomase ravi jaoks vajaliku kogusega;

b) on ette nähtud piiratud ajaks, et katta riskiperiood, kui seda kasutatakse profülaktikana;

c) kui diagnostilist testi ei ole tehtud, tuleb esitada põhjendus. **[ME 165]**

2b. Liikmesriigid näevad võimaluse korral ette asjaomase ravi jaoks retsepti väljakirjutamise ja väljastamise ühiku kohta. **[ME 166]**

3. Kui liikmesriigid näevad ette eriretsepti alusel väljastatavate ravimite alamkategooriad, võetakse arvesse järgmisi asjaolusid:

a) ravim sisaldab kehtivate rahvusvaheliste konventsioonide kohaselt narkootiliseks või psühhotroopseks aineks liigitatud ainet koguses, mille puhul ei saa retsepti alusel väljastamise suhtes erandit teha;

b) ravimi vale kasutuse korral võib sellega kaasneda märkimisväärne kuritarvitamise oht, mille tulemuseks on sõltuvus või ebaseaduslikul eesmärgil väärkasutus, või

c) ravim sisaldab ainet, mida võib selle uudsuse või omaduste tõttu pidada ettevaatusabinõuna punktis a nimetatud rühma kuuluvaks.

4. Kui liikmesriigid näevad ette piiratud retsepti alusel väljastatavate ravimite alamkategooriad, võetakse arvesse järgmisi asjaolusid:

a) ravim on oma raviomaduste või uudsuse tõttu või rahvatervise kaitse huvides ette nähtud ainult haiglatingimustes toimuvaks raviks;

b) ravimit kasutatakse selliste haiguste raviks, mida tuleb diagnoosida haiglatingimustes või piisava diagnostilise sisseseadega asutustes, olenemata sellest, et manustamine ja järelevalve võivad toimuda mujal;

c) ravim on ette nähtud ambulatoorsel ravil olevatele patsientidele, kuid selle kasutamine võib põhjustada väga raskeid kõrvaltoimeid, mistõttu on vaja eriarsti nõuete kohaselt koostatud retsepti ja erijärelevalvet kogu ravi jooksul;

ca) ravimi kasutamisest tulenev antimikroobikumiresistentsuse risk, sealhulgas kõik sellega seotud leevendusmeetmed. **[ME 167]**

5. Pädev asutus võib loobuda lõigete 1, 3 ja 4 kohaldamisest, võttes arvesse

a) ühekordset maksimumannust, päevast maksimumannust, tugevust, ravimivormi, teatavaid pakendiliike või

~~b) muid kasutustingimusi, mille ta on täpsustanud.~~ **[ME 168]**

6. Kui pädev asutus ei liigita ravimeid artikli 50 lõikes 2 osutatud alamkategooriatesse, võetakse selle kindlaksmääramisel, kas ravim kuulub retseptiravimite hulka, sellegipoolest arvesse lõigetes 3 ja 4 sätestatud kriteeriume.

Artikkel 52

Käsimüügiravimid

Käsimüügiravimid on ravimid, mis ei vasta artiklis 51 sätestatud kriteeriumidele.

Artikkel 53

Retseptiravimite loetelu

Pädevad asutused koostavad nende territooriumil retsepti alusel väljastatavate ravimite loetelu, täpsustades vajaduse korral retsepti alusel väljastamise staatuse kategooria. Nad ajakohastavad seda loetelu igal aastal.

Artikkel 54

Retsepti alusel väljastamise staatuse muutmine

Kui pädevatele asutustele teatatakse uutest asjaoludest, kontrollivad nad ravimi retsepti alusel väljastamise staatust ja muudavad seda vajaduse korral, kohaldades artiklis 51 loetletud kriteeriume.

Artikkel 55

Retsepti alusel väljastamise staatuse muutumise tõendite andmekaitse

Kui ravimi retsepti alusel väljastamise staatuse muutmiseks on antud luba oluliste mittekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute põhjal, ei tohi pädev asutus viidata nende katsete või uuringute tulemustele, kui ta vaatab läbi teise müügiloa taotleja või hoidja taotlust sama aine retsepti alusel väljastamise staatuse muutmiseks ühe aasta jooksul pärast algsele muudatusele loa andmist.

V peatükk

Müügiloa hoidja kohustused ja vastutus

Artikkel 56

Üldised kohustused

1. Müügiloa hoidja vastutab talle antud müügiloaga hõlmatud ravimi turul kättesaadavaks tegemise eest. Müügiloa hoidja esindaja määramine ei vabasta müügiloa hoidjat õiguslikust vastutusest.

2. Liikmesriigis turule lastava ravimi müügiloa hoidja teatab asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele tegeliku kuupäeva, mil ravim selles liikmesriigis turule lastakse, võttes arvesse erinevaid lubatud esitusviise.

3. Liikmesriigis turule lastud ravimi müügiloa hoidja tagab oma vastutuse piires selle ravimi asjakohase ja katkematu tarnimise hulgimüüjatele, apteekidele või isikutele, kellel on luba ravimeid tarnida, nii et patsientide vajadused asjaomases liikmesriigis oleksid kaetud.

Lisaks peab esimese lõigu kohaldamise kord olema rahvatervise kaitse seisukohalt põhjendatud ja proportsionaalne kaitse eesmärgiga vastavalt aluslepingu sätetele, eriti nendele, mis puudutavad kaupade vaba liikumist ja konkurentsi.

4. Müügiloa hoidja tagab kõigis tootmis- ja turustamisetappides, et ravimite lähteained ja koostisosad ning ravimid ise vastavad käesoleva direktiivi ja asjakohasel juhul [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] ning muude liidu õigusaktide nõuetele, ja kontrollib nende nõuete täitmist.

5. Ravimi ja meditsiiniseadme lahutamatu kombinatsiooni puhul ning ravimi ja muu toote kui meditsiiniseadme kombinatsiooni puhul vastutab müügiloa hoidja kogu toote eest seoses ravimi vastavusega käesoleva direktiivi ja [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] nõuetele.

6. Müügiloa hoidja peab asuma liidus.

7. Kui müügiloa hoidja leiab või tal on põhjust arvata, et ravim, mille ta on turul kättesaadavaks teinud, ei vasta müügiloale või käesolevale direktiivile ja [muudetud määrusele (EÜ) nr 726/2004], võtab ta viivitamata vajalikud parandusmeetmed, et ravim vajadust mööda vastavusse viia, turult kõrvaldada või tagasi kutsuda. Müügiloa hoidja teavitab sellest viivitamata pädevaid asutusi ja asjaomaseid turustajaid.

8. Taotluse korral esitab müügiloa hoidja pädevatele asutustele tasuta proovid, mille kogus on tema poolt turule lastud ravimite kontrollimiseks piisav.

9. Taotluse korral esitab müügiloa hoidja pädevale asutusele kõik ravimi müügimahtu käsitlevad andmed ning kõik tema valduses olevad andmed retseptimahtude kohta.

Artikkel 57

Kohustus anda aru riikliku rahalise toetuse kohta

1. Müügiloa hoidja deklareerib avalikult ***otsese rahalise toetuse, mis on saadud*** ametiasutustelt***, riiklikult rahastatavalt asutuselt või heategevusorganisatsioonilt või mittetulundusühingult või fondilt, olenemata selle geograafilisest asukohast, ning kaudse rahalise toetuse, mis on saadud liidu või selle liikmesriikide avaliku sektori asutuselt*** või riigi rahastatavatelt asutustelt ~~saadud otsese rahalise toetuse~~, mis on seotud riikliku või tsentraliseeritud müügiloaga hõlmatud ravimi alase teadus- ja arendustegevusega, olenemata juriidilisest isikust, kes seda toetust sai. **[ME 169]**

2. 30 päeva jooksul pärast müügiloa andmist teeb müügiloa hoidja järgmist:

a) koostab elektroonilise aruande, milles esitatakse järgmised andmed:

i) saadud rahalise toetuse summa ja selle kuupäev;

ii) punktis i osutatud rahalist toetust andnud ~~ametiasutus või riigi rahastatav asutus~~***üksus***; **[ME 170]**

iii) punktis i osutatud toetust saanud juriidiline isik;

iiia) kui see on asjakohane, siis mis tahes sõltumatu juriidiline isik, kellelt ta on saanud müügiloa või omandas ravimi müügiloa selle varasemates arendusetappides ja millises uurimis- ja arendustegevuse etapis. Müügiloa hoidja lisab aruandesse võimalikult suures ulatuses teabe asjaomase ravimi kohta saadud rahaliste vahendite kohta, nagu on osutatud lõikes 1; **[ME 171]**

b) tagab, et elektrooniline aruanne on täpne ja et seda on auditeerinud sõltumatu välisaudiitor;

c) teeb elektroonilise aruande spetsiaalse veebilehe kaudu üldsusele kättesaadavaks;

d) edastab elektroonilise lingi kõnealusele veebilehele liikmesriigi pädevale asutusele või vajaduse korral ravimiametile.

3. Kui ravimitele on müügiluba antud käesoleva direktiivi alusel, edastab liikmesriigi pädev asutus elektroonilise lingi õigeaegselt ravimiametile.

4. Müügiloa hoidja ajakohastab elektroonilist linki ja vajaduse korral ajakohastab aruannet igal aastal.

5. Liikmesriigid võtavad asjakohased meetmed tagamaks, et nende riigis asuv müügiloa hoidja järgib lõikeid 1, 2 ja 4.

6. Komisjon ~~võib võtta~~***võtab hiljemalt [12 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva]*** vastu ~~rakendusak-te~~***rakendusaktid***, et kehtestada lõike 2 kohaselt esitatava teabe põhimõtted ja vorm. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega. **[ME 172]**

6a. Ravimiamet esitab oma veebisaidil lingid ametile lõigete 2 ja 3 kohaselt edastatud teabele, sordituna vajaduse korral ravimite ja liikmesriikide kaupa. **[ME 173]**

Artikkel 58

Ravimite valmistamisel kasutatavate ainete jälgitavus

1. Müügiloa hoidja tagab vajaduse korral toimeaine, lähteaine, abiaine või mis tahes muu ravimis ette nähtud või selles esineda võiva aine jälgitavuse kõigis tootmis- ja turustamisetappides.

2. Müügiloa hoidja peab olema võimeline kindlaks tegema kõik füüsilised või juriidilised isikud, kes on talle tarninud toimeainet, lähteainet, abiainet või mis tahes muud ravimis ette nähtud või selles esineda võivat ainet.

3. Müügiloa hoidjal ja ravimi tootmisel kasutatava toimeaine, lähteaine, abiaine või mis tahes muu aine tarnijatel peavad olema sisse seatud süsteemid ja kord, mis võimaldavad lõikes 2 osutatud teabe taotluse korral pädevatele asutustele kättesaadavaks teha.

4. Müügiloa hoidjal ja tema tarnijatel peavad olema sisse seatud süsteemid ja kord, et teha kindlaks teised füüsilised või juriidilised isikud, kellele on lõikes 2 osutatud tooteid tarnitud. See teave tehakse taotluse korral kättesaadavaks pädevatele asutustele.

Artikkel 58a

Kohustus esitada hinnakujunduse ja hüvitamise taotlus kõigis liikmesriikides

1. Müügiloa hoidja esitab heas usus ja oma vastutusala piires selle liikmesriigi taotlusel, kus müügiluba kehtib, ravimi hinnakujunduse ja hüvitamise taotluse ning vajaduse korral peab läbirääkimisi. Positiivse otsuse korral lubada ravimi turustamist vastavalt direktiivile 89/105/EMÜ kohaldatakse käesoleva direktiivi artikli 56 lõikes 3 sätestatud kohustust tagada asjakohane ja jätkuv varustamine patsientide vajaduste rahuldamiseks kõnealuses liikmesriigis. Ravimi hinnakujunduse ja hüvitamise taotlus esitatakse hiljemalt 12 kuud pärast kuupäeva, mil liikmesriik oma taotluse esitas, või 24 kuu jooksul alates kõnealusest kuupäevast mis tahes järgmise üksuse puhul:

i) VKEd;

ii) üksused, mis ei tegele majandustegevusega (edaspidi „mittetulundusüksus“) ja

iii) ettevõtjad, kes on müügiloa andmise ajaks saanud enda nimele kuni viis tsentraliseeritud müügiluba, või kui tegemist on kontserni kuuluva ettevõtjaga, selle kontserni nimele, kuhu ettevõtja kuulub, alates ettevõtja või kontserni asutamisest, olenevalt sellest, kumb kuupäev on varasem.

Käesoleva lõike esimeses lõigus sätestatud tähtaegu pikendatakse kuue kuu võrra pärast seda, kui müügiloa hoidja on pädevale asutusele teatanud. Sellistel juhtudel põhjendab müügiloa hoidja viivitust. Müügiloa hoidja teatab käesoleva lõike esimeses lõigus kehtestatud kohustuste täitmisest artiklis 58b sätestatud ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteemi kaudu.

2. Käesoleva artikli lõike 1 kohaldamisel esitavad liikmesriigid kas taotluse või teate selle kohta, et taotlus esitatakse hilisemal kuupäeval ühe aasta jooksul pärast müügiloa andmist. Sellest teatatakse käesoleva direktiivi artikliga 58b ette nähtud ELi ravimitele juurdepääsu teavitussüsteemis ning teatele, et taotlus esitatakse hilisemal kuupäeval, lisatakse põhjendus. Pärast seda, kui müügiloa hoidja on esitanud hinnakujunduse ja hüvitamise taotluse, kohaldatakse direktiivi 89/105/EMÜ. Kui liikmesriik ei ole direktiivis 89/105/EMÜ sätestatud tähtaegu järginud, loetakse käesolevas artiklis sätestatud müügiloa hoidja kohustus selles liikmesriigis täidetuks.

3. Erandina lõikest 1 võib harvikravimiks nimetatud ravimi või uudse ravimi müügiloa hoidja otsustada selle asemel täita lõikes 1 sätestatud kohustusi ainult liikmesriikides, kus asjaomane patsiendirühm on kindlaks tehtud.

4. Kui liikmesriik ja müügiloa hoidja on omavahel kokku leppinud, võib kohaldada lõigetes 1 ja 2 sätestatutest erinevaid tähtaegu. Liikmesriik võib pärast lõike 1 kohase taotluse esitamist teha tootepõhise erandi, mille järel loetakse taotluse esitamise kohustus selles liikmesriigis täidetuks.

5. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusaktid, et täiendada käesolevat direktiivi, määrates kindlaks kriteeriumid ravimite vabastamiseks käesolevas artiklis sätestatud kohustustest, lähtudes ravimi laadist või turust. Delegeeritud õigusaktidega antakse arendajatele selgus seoses erandite kohaldamisega ning sätestatakse erapooletuse ja läbipaistvusega seotud nõuded käesolevas artiklis osutatud rakendusaktide otsustes. Pärast ametiga konsulteerimist võtab komisjon rakendusaktidega vastu loetelu ravimitest, mis vabastatakse käesolevas artiklis sätestatud kohustustest. Ravimi loetellu kandmisel võetakse vajaduse korral arvesse asjaolusid, mis on seotud konkreetsete ravimitega seotud regulatiiv- ja hüvitamismenetlustega või sellega, et ravimi manustamine enamikus liikmesriikides ei ole teostatav. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

6. Kui müügiluba antakse enne lõikes 1 osutatud ajavahemiku lõppu üle teisele juriidilisele isikule, lähevad kohustused üle uuele müügiloa hoidjale.

7. Komisjon kehtestab rakendusaktidega lepitusmehhanismi, et hõlbustada taotlejate ja liikmesriikide vahelisi arutelusid võimalike vaidluste lahendamiseks, mis on seotud hinnakujunduse ja hüvitamise taotluste esitamise protsessiga ning direktiivis 89/105/EMÜ sätestatud tähtaegadega. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega. Kui taotleja ja liikmesriik jäävad käesolevas artiklis sätestatud kohustuste täitmises eriarvamusele, on komisjonil õigus teha pärast ravimiameti arvamuse saamist õiguslikult siduv otsus.

8. Käesolev artikkel ei takista müügiloa hoidjat esitamast taotlust ravimi hinnakujunduse ja hüvitamise ning liikmesriigi turule laskmise kohta, ilma et liikmesriik oleks esitanud lõike 1 kohast taotlust. **[ME 174]**

Artikkel 58b

ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteem

1. Komisjon loob elektroonilise teavitussüsteemi artiklis 58a sätestatud kohustuste täitmisest teatamiseks (edaspidi „ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteem“) ja haldab seda. ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteem on koostalitlusvõimeline muude asjakohaste kogu liitu hõlmavate ravimiandmehoidlatega.

2. Müügiloa hoidja kasutab ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteemi, et teatada artiklis 58a sätestatud kohustuste täitmisest. Liikmesriikides, kus müügiluba kehtib, kasutab riiklik pädev asutus ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteemi, et näidata, et müügiloa hoidja on artiklis 58a sätestatud kohustused täitnud.

3. Hiljemalt... [kolm aastat pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] võtab komisjon vastu rakendusaktid tehniliste ja organisatsiooniliste nõuete kehtestamiseks. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

4. Hiljemalt... [viis aastat pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] hindab komisjon, kas on võimalik laiendada ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteemi muudele ravimite hinnakujunduse protsessi valdkondadele, nagu on sätestatud direktiivis 89/105/EMÜ, ning võtab vajaduse korral vastu rakendusaktid selle laiendatud süsteemi loomiseks. Need rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas käesoleva direktiivi artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega. ELi ravimite kättesaadavuse teavitussüsteemist saadud anonüümitud andmed, mis on koondatud liikmesriigi tasandile, võib avalikustada, et anda aru artiklis 86a osutatud juurdepääsu kohta. **[ME 175]**

Artikkel 59

Pediaatriliste näidustustega ravimite turule laskmine

Kui ravimi pediaatrilise näidustuse jaoks on antud luba pärast heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi läbiviimist ja kõnealust ravimit on juba turustatud muude näidustuste jaoks, viib müügiloa hoidja kahe aasta jooksul alates pediaatrilise näidustuse jaoks loa saamisest selle ravimi pediaatrilise näidustuse jaoks turule kõigis liikmesriikides, kus kõnealune ravim on juba turule lasutud.

Need tähtajad tuleks kanda avalikku registrisse, mida koordineerib ravimiamet.

Artikkel 60

Pediaatrias kasutatavate ravimite turustamise lõpetamine

Kui ravimi pediaatrilise näidustuse jaoks on antud luba ja müügiloa hoidja on saanud kasutada käesoleva direktiivi artikli 86 või [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 93 kohaseid soodustusi või stiimuleid ja need kaitseperioodid on lõppenud ning kui müügiloa hoidja kavatseb ravimi turustamise lõpetada, annab müügiloa hoidja müügiloa kolmandale isikule üle või lubab kolmandal isikul, kes on teatanud kavatsusest jätkata kõnealuse ravimi turustamist, kasutada ravimi toimikus sisalduvaid farmatseutilisi, mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid vastavalt artiklile 14.

Müügiloa hoidja teavitab pädevaid asutusi oma kavatsusest lõpetada ravimi turustamine vähemalt 12 kuud enne turustamise lõpetamist. Pädevad asutused teevad selle asjaolu üldsusele kättesaadavaks.

Artikkel 61

Müügiloa hoidja vastutus

Müügiluba ei vähenda müügiloa hoidja tsiviil- ega kriminaalvastutust.

VI peatükk

Ravimiteave ja märgistus

Artikkel 62

Ravimi omaduste kokkuvõte

1. Ravimi omaduste kokkuvõte peab sisaldama V lisas loetletud andmeid.

2. Artiklite 9 ja 11 kohaste müügilubade ja nende hilisemate muudatuste korral võib geneerilise ravimi või sarnase bioloogilise ravimi müügiloa taotleja juhul, kui üks või mitu näidustust, annustamisviisi, ravimivormi, manustamismeetodit või -teed või muud ravimi võimalikku kasutusviisi on geneerilise ravimi või sarnase bioloogilise ravimi turustamise ajal jätkuvalt hõlmatud patendiõigusega või ravimite täiendava kaitse tunnistusega, taotleda, et seda teavet tema müügiloale ei lisataks.

3. Kõigi ravimite puhul lisatakse ravimi omaduste kokkuvõttesse standardtekst, milles sõnaselgelt palutakse tervishoiutöötajatel teatada kõigist arvatavatest kõrvaltoimetest kooskõlas artikli 106 lõikes 1 osutatud riikliku teatamissüsteemiga. Vastavalt artikli 106 lõike 1 teisele lõigule võimaldatakse eri teatamisviisid, sealhulgas elektrooniline teatamine.

Artikkel 63

Pakendi infolehe üldpõhimõtted

1. Ravimite puhul on pakendi infoleht kohustuslik.

2. Pakendi infoleht koostatakse ja kujundatakse selgelt ja arusaadavalt, nii et see võimaldab kasutajatel asjakohaselt tegutseda, vajaduse korral tervishoiutöötajate abiga.

3. Liikmesriigid võivad otsustada, et ***üksikute ravimite, ravimikategooriate või kõigi ravimite*** pakendi infoleht tehakse kättesaadavaks ***nii*** paberkandjal ~~või~~***kui ka*** elektrooniliselt või ~~mõlemal viisil~~***ainult elektrooniliselt. Viimasel juhul tehakse otsus alles pärast konsulteerimist patsientide, hooldajate ja muude asjaomaste sidusrühmadega***. Kui liikmesriigis ei ole selliseid konkreetseid norme kehtestatud, ***tehakse need elektrooniliselt kättesaadavaks ja*** lisatakse ravimi pakendisse paberkandjal infoleht. Kui pakendi infoleht tehakse kättesaadavaks ainult elektrooniliselt, tuleb tagada patsiendi õigus saada soovi korral ja tasuta pakendi infolehe trükitud koopia ning tagada, et digitaalsena esitatud teave on kõigile patsientidele hõlpsasti kättesaadav ***ning on kirjutatud ja kujundatud selgelt ja arusaadavalt***. **[ME 176]**

3a. Kui liikmesriik on otsustanud, et pakendi infoleht tehakse kättesaadavaks ainult elektrooniliselt, teavitatakse patsiente nende õigusest saada pakendi infolehe trükitud koopia. **[ME 177]**

3b. Kui liikmesriik otsustab, et pakendi infoleht tuleb teha kättesaadavaks elektrooniliselt, võib müügiloa hoidja lisaks elektroonilisele infolehele teha lisaks elektroonilisele pakendi infolehele vabatahtlikult kättesaadavaks ka paberkandjal pakendi infolehe. **[ME 178]**

4. Erandina lõigetest 1 ja 2 ei ole pakendi infoleht nõutav, kui artiklite 64 ja 73 kohaselt nõutav teave on märgitud vahetult välis-või esmapakendile.

4a. Erandina lõikest 3, kui ravim on ette nähtud ravimite väljastamiseks ja manustamiseks kvalifitseeritud tervishoiutöötajale, mitte patsiendi isemanustamiseks, võib pakendi infolehe teha kättesaadavaks ainult elektrooniliselt. **[ME 179]**

~~5. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et muuta lõiget 3 ja teha pakendi infolehe elektrooniline versioon kohustuslikuks. Kõnealuse delegeeritud õigusaktiga kehtestatakse ka patsiendi õigus saada soovi korral ja tasuta pakendi infolehe trükitud koopia. Volituste delegeerimist kohaldatakse alates [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub viis aastat pärast 18 kuu möödumist käesoleva direktiivi jõustumisest].~~ **[ME 180]**

6. ***Hiljemalt... [12 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] võtab*** komisjon ~~võtab~~ kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega vastu rakendusaktid, millega kehtestatakse pakendi infolehe elektroonilise versiooni, ravimi omaduste kokkuvõtte ja märgistuse ühised standardid, võttes arvesse olemasolevaid tehnoloogialahendusi. **[ME 181]**

6a. Ravimiamet teeb pärast liikmesriikide ja asjaomaste sidusrühmadega konsulteerimist kättesaadavaks süsteemi elektroonilise tooteteabe sisestamiseks. Süsteem peab olema kättesaadav hiljemalt [24 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva]. **[ME 182]**

7. Kui pakendi ~~infolehte tehakse kättesaadavaks~~***infolehte kasutatakse*** elektrooniliselt, tagatakse üksikisikute õigus eraelu puutumatusele. ~~Ükski~~***Mis tahes*** tehnoloogia, mis annab juurdepääsu teabele, ***peab tagama isikuandmete kaitse kooskõlas määrusega (EL) 2016/679 ja direktiiviga 2002/58/EÜ ning*** ei tohi võimaldada isikuid tuvastada***, teha nende profiilianalüüsi*** ega jälgida, samuti ei tohi seda kasutada ärilistel eesmärkidel***, sealhulgas reklaami- või turundustegevuseks***. **[ME 183]**

Artikkel 64

Pakendi infolehe sisu

1. Pakendi infoleht koostatakse kooskõlas artikli 62 lõikes 1 osutatud ravimi omaduste kokkuvõttega ja see sisaldab VI lisas loetletud andmeid.

2. Kõigi ravimite puhul lisatakse standardtekst, milles sõnaselgelt palutakse patsientidel teatada kõigist arvatavatest kõrvaltoimetest oma arstile, apteekrile, tervishoiutöötajale või otse artikli 106 lõikes 1 osutatud riikliku teatamissüsteemi kaudu ning milles täpsustatakse võimalikud eri teatamisviisid (elektrooniline teatamine, postiaadress või muud) vastavalt artikli 106 lõike 1 teisele lõigule.

3. ~~Pakendi infoleht kajastab~~***Pärast konsulteerimist*** toote sihtrühma kuuluvate ~~patsientidega konsulteerimisel saadud tulemusi~~***patsientide ja muude asjaomaste sidusrühmadega võtab komisjon vastu suunised***, et tagada ~~selle~~***pakendi infolehe*** loetavus, selgus ja kergesti kasutatavus. **[ME 184]**

Artikkel 65

Märgistusel esitatavad andmed

1. Ravimite välispakendile või selle puudumisel esmapakendile, välja arvatud artikli 66 lõigetes 2 ja 3 osutatud pakend, peavad olema kantud IV lisas loetletud märgistusel esitatavad andmed.

2. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et

a) muuta IV lisas esitatud märgistusel esitatavate andmete loetelu, et võtta arvesse teaduse arengut või patsientide vajadusi;

b) täiendada IV lisa ja sätestada mitmekeelsete pakendite puhul välispakendile kantavate kohustuslike märgistusel esitatavate andmete lühendatud loetelu.

Artikkel 66

Mullpakendite või väikeste esmapakendite märgistamine

1. Lõigetes 2 ja 3 osutatud pakenditest erinevatele esmapakenditele märgitakse IV lisas esitatud andmed ***ning need võimaldavad riiklike pädevate asutuste taotlusel ühekordset vabastust, eelkõige nappuse või olulise rahvatervise-probleemi korral***. **[ME 185]**

2. Mullpakendi tüüpi esmapakenditele, mis on asetatud artiklites 65 ja 73 sätestatud nõuetele vastavasse välispakendisse, märgitakse vähemalt järgmised andmed:

a) ravimi nimetus;

b) ravimit turustava müügiloa hoidja nimi;

c) kõlblikkusaja lõpp;

d) partii number.

2a. Blisterpakendi iga üksikannus sisaldab järgmisi märgistusandmeid:

a) ravimi nimetus, seejärel toimeainekogus ja ravimivorm;

b) andmemaatrikskood, milles on kodeeritud järgmine teave:

i) ülemaailmne kaubaartikli kood (GTIN);

ii) aegumiskuupäev;

iii) partii number. **[ME 186]**

3. Väikestel esmapakenditel, millel ei ole võimalik esitada artiklites 65 ja 73 sätestatud andmeid, esitatakse vähemalt järgmised andmed:

a) ravimi nimetus ning vajaduse korral manustamisviis;

b) manustamismeetod;

c) kõlblikkusaja lõpp;

d) partii number;

e) pakendi sisu massina, mahuna või ühikutena.

Artikkel 67

Turvaelemendid

1. Retseptiravimitel peavad olema IV lisas osutatud turvaelemendid, välja arvatud juhul, kui ravim on lisatud loetellu vastavalt lõike 2 teise lõigu punktis b osutatud menetlusele.

Käsimüügiravimitele IV lisas osutatud turvaelemente ei lisata, välja arvatud juhul, kui need on erandina lisatud loetellu vastavalt lõike 2 teise lõigu punktis b osutatud menetlusele ***või kui müügiloa hoidja otsustab seda teha vabatahtlikult***. **[ME 187]**

2. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusaktid IV lisa täiendamiseks, kehtestades turvaelemente käsitlevad üksikasjalikud normid.

Kõnealustes delegeeritud õigusaktides sätestatakse järgmine:

a) IV lisas osutatud turvaelementide ainulaadse identifikaatori omadused ja tehnilised näitajad, mis võimaldavad kontrollida ravimi ehtsust ja identifitseerida iga pakendit;

b) nende ravimite või ravimikategooriate loetelud, mis retseptiravimite puhul ei pea kandma turvaelemente ja käsimüügiravimite puhul peavad kandma IV lisas osutatud turvaelemente;

c) lõike 4 kohaselt komisjoni teavitamise kord ning kiire süsteem nende teavituste hindamiseks ja nende alusel otsuste tegemiseks punkti b kohaldamisel;

d) IV lisas osutatud turvaelementide kontrollimise kord tootjatele, hulgimüüjatele, apteekritele ning füüsilistele või juriidilistele isikutele, kellel on luba või õigus üldsusele ravimeid tarnida, või pädevatele asutustele;

e) sellise andmekogude süsteemi loomist, haldamist ja sellele juurdepääsu käsitlevad sätted, kus hoitakse teavet IV lisas ettenähtud ravimite ehtsuse kontrolliks ja ravimite identifitseerimiseks vajalike turvaelementide kohta.

Teise lõigu punktis b osutatud loetelud koostatakse, võttes arvesse asjaomaste ravimite või ravimikategooriate võltsimise ohtu. Seepärast kohaldatakse vähemalt järgmisi kriteeriume:

a) ravimi hind ja müügimaht;

b) varem liidus ja kolmandates riikides teatatud võltsitud ravimite esinemisjuhtude arv ja sagedus ning nende juhtude arvu ja sageduse areng käesoleva ajani;

c) asjaomase ravimi eriomadused;

d) ravitava haigusseisundi raskus;

e) muud võimalikud ohud rahvatervisele.

Teise lõigu punktis d osutatud kord võimaldab kontrollida IV lisas osutatud turvaelementidega varustatud tarnitud ravimipakendite ehtsust ja määrata sellise kontrolli ulatuse. Kõnealuse korra kehtestamisel võetakse arvesse liikmesriikide tarneahelate eripära ning vajadust tagada, et kontrollimeetmete mõju tarneahelas osalejatele oleks proportsionaalne.

Teise lõigu punkti e kohaldamisel kannavad andmekogude süsteemi kulu turvaelemente kandvate ravimite tootmislubade hoidjad.

3. Lõikes 2 osutatud delegeeritud õigusaktide vastuvõtmisel võtab komisjon nõuetekohaselt arvesse vähemalt järgmist:

a) liidu õigusega ettenähtud isikuandmete kaitse;

b) õigustatud huvi kaitsta konfidentsiaalset äriteavet;

c) turvaelementide kasutusest tulenevate andmete omandiõigus ja konfidentsiaalsus ning

d) meetmete kulutasuvus.

4. Liikmesriikide pädevad asutused teavitavad komisjoni sellistest käsimüügiravimitest, mida nende arvates ohustab võltsimine, ning nad võivad teavitada komisjoni ravimitest, mida nende hinnangul vastavalt lõike 2 teise lõigu punktis b esitatud kriteeriumidele võltsimine ei ohusta.

5. Liikmesriigid võivad laiendada IV lisas osutatud ainulaadse identifikaatori kohaldamisala hüvitamise või ravimiohutuse järelevalve eesmärgil mis tahes retseptiravimitele või hüvitatavatele ravimitele.

6. Liikmesriigid võivad kasutada lõike 2 teise lõigu punktis e osutatud andmekogude süsteemis sisalduvat teavet hüvitamise, ravimiohutuse järelevalve, farmakoepidemioloogia või turustamise algusega seotud andmekaitse pikendamise eesmärgil.

7. Liikmesriigid võivad laiendada IV lisas osutatud rikkumisvastase vahendi kohaldamisala patsiendiohutuse eesmärgil mis tahes ravimitele.

7a. Patsiendi ohutuse tagamiseks võivad liikmesriigid otsustada, et paralleelselt imporditavad või turustatavad ravimid pakendatakse ümber uude välispakendisse. **[ME 188]**

Artikkel 68

Radionukliidide ja radiofarmatseutikumide märgistamine ja kasutusjuhend

1. Lisaks käesolevas peatükis sätestatud normidele märgistatakse radionukliide sisaldavate ravimite välispakend ja konteiner kooskõlas Rahvusvahelise Aatomienergiaagentuuri sätestatud radioaktiivsete ainete ohutu veo eeskirjaga. Lisaks sellele peab märgistus vastama lõigetele 2 ja 3.

2. Kiirgusvarjestuse märgistus peab sisaldama artiklis 65 sätestatud andmeid. Lisaks sellele peab kiirgusvarjestuse märgistusel olema täielikult arusaadav selgitus ravimipudelil kasutatud koodide kohta ning vajaduse korral teatavale ajale või tähtajale vastav radioaktiivsuse määr doosi või ravimipudeli kohta ning konteineris sisalduvate kapslite arv või vedelike puhul milliliitrite arv.

3. Ravimipudeli märgistusel peab olema järgmine teave:

a) ravimi nimetus või kood, kaasa arvatud radionukliidi nimetus või keemiline sümbol;

b) partii tunnus ja kõlblikkusaja lõpp;

c) rahvusvaheline radioaktiivsuse sümbol;

d) tootja nimi ja aadress;

e) lõikes 2 märgitud radioaktiivsuse määr.

4. Pädev asutus tagab, et radiofarmatseutikumide, radionukliidi generaatorite ja komplektide või radionukliidi eellaste pakendis on üksikasjalikku teavet sisaldav kasutusjuhend. Sellise kasutusjuhendi tekst koostatakse kooskõlas artikli 64 lõike 1 sätetega. Peale selle esitatakse kasutusjuhendis kõik ettevaatusabinõud, mida kasutaja ning patsient peavad ravimi valmistamise ja manustamise ajal järgima, ning pakendi ja selle kasutamata sisu hävitamisega seotud eriettevaatusabinõud.

Artikkel 69

Antimikroobikume käsitlevale teabele esitatavad erinõuded

1. Müügiloa hoidja teeb tervishoiutöötajatele kättesaadavaks~~, sealhulgas artikli 175 lõike 1 punktis c osutatud ravimiesindajate kaudu,~~ teabematerjalid, milles käsitletakse antimikroobikumiresistentsete patogeenidega seotud diagnostikavahendite asjakohast kasutamist, katsetamist või muid diagnostilisi lähenemisviise, mis võivad anda teavet antimikroobikumi kasutamise kohta. ***Kõik teabematerjalid peavad olema kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega.*** **[ME 189]**

2. Müügiloa hoidja lisab antimikroobikumide pakendisse asjaomase ravimi kohta konkreetset teavet sisaldava dokumendi, mis tehakse lisaks pakendi infolehele patsiendile kättesaadavaks (edaspidi „teabekaart“) ja milles esitatakse teave antimikroobikumiresistentsuse ning antimikroobikumide nõuetekohase kasutamise ja kõrvaldamise kohta.

Liikmesriigid ~~võivad otsustada~~***tagavad***, et teabekaart tehakse ***antimikroobikumi pakendis*** kättesaadavaks paberkandjal või ***nii paberkandjal kui ka*** elektrooniliselt ~~või mõlemal viisil~~. ~~Kui liikmesriigis ei ole selliseid erinorme kehtestatud, lisatakse antimikroobikumi pakendisse paberkandjal teabekaart.~~ **[ME 190]**

3. Teabekaardi tekst viiakse vastavusse VI lisaga.

Liikmesriigid võtavad kogukonnas kasutusele asjakohased antimikroobikumide kõrvaldamise süsteemid ja teavitavad üldsust antimikroobikumide nõuetekohastest kõrvaldamismeetoditest. **[ME 191]**

3a. Komisjon võib pärast ravimiametiga konsulteerimist võtta vastu rakendusakte, millega kehtestatakse teabekaardi täiendavad standardid. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega. **[ME 192]**

Artikkel 70

Loetavus

Käesolevas peatükis osutatud pakendi infoleht ja märgistusel esitatavad andmed peavad olema selgesti loetavad, arusaadavad ja kustumatud.

Artikkel 71

Takistusteta kättesaadavus puudega inimestele

Ravimi nimetus esitatakse pakendil ka punktkirjas. Müügiloa hoidja tagab, et artiklis 63 osutatud pakendi infoleht tehakse patsiendiorganisatsioonide taotlusel kättesaadavaks puuetega inimestele, sealhulgas pimedatele ja vaegnägijatele sobivas vormingus.

Artikkel 72

Liikmesriikide märgistamisnõuded

1. Olenemata artiklist 77 võivad liikmesriigid nõuda, et kasutataks teatavat ravimi märgistust, mis võimaldab kindlaks teha järgmist:

a) ravimi hind;

b) sotsiaalkindlustusorganisatsioonide kehtestatud hüvitamistingimused;

c) patsiendile tarnimise õiguslik seisund vastavalt IV peatükile;

d) ehtsus ja identifitseerimistunnus kooskõlas artikli 67 lõikega 5.

2. Ravimite puhul, millele on antud artiklis 5 osutatud tsentraliseeritud müügiluba, järgivad liikmesriigid käesoleva artikli kohaldamisel artiklis 77 osutatud üksikasjalikke juhiseid.

Artikkel 73

Sümbolid ja piktogramm

Välispakendil***, esmapakendil*** või pakendi infolehel võib olla teatava artikli 64 lõikes 1 ja ~~artiklis 65~~***artiklites 65 ning 69*** märgitud teabe selgitamiseks ettenähtud sümboleid või piktogramme ning muud ravimi omaduste kokkuvõttega vastavuses olevat ja patsiendile kasulikku teavet, kuid mitte müügiedenduslikke elemente sisaldavat teavet. **[ME 193]**

Artikkel 74

Keelenõuded

1. Artiklites 64 ja 65 loetletud märgistusel esitatavad andmed esitatakse ühes või mitmes selle liikmesriigi ametlikus keeles, kus ravimit turustatakse, ja mille see liikmesriik on käesoleva direktiivi kohaldamiseks täpsustanud.

2. Lõige 1 ei takista nende andmete esitamist mitmes keeles, tingimusel et kõigis kasutatavates keeltes esitatakse samad andmed.

3. Pakendi infoleht peab olema selgesti loetav ühes või mitmes selle liikmesriigi ametlikus keeles, kus ravimit turustatakse, ja mille see liikmesriik on käesoleva direktiivi kohaldamiseks kindlaks määranud.

4. Liikmesriigi pädevad asutused võivad anda ka täieliku või osalise vabastuse kohustusest, et märgistus ja pakendi infoleht peavad olema ühes või mitmes selle liikmesriigi ametlikus keeles, kus ravimit turustatakse, ja mille see liikmesriik on käesoleva direktiivi kohaldamiseks kindlaks määranud. ***Kui pädev asutus teeb täieliku või osalise erandi märgistuse või pakendi infolehe suhtes kohaldatavatest keelenõuetest, tagatakse taotluse korral patsiendi õigus tasuta trükitud koopiale liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes***. **[ME 194]**

Mitmekeelsete pakendite puhul võivad liikmesriigid lubada kasutada märgistusel ja pakendi infolehel sellist liidu ametlikku keelt, mis on üldiselt arusaadav liikmesriikides, kus mitmekeelset pakendit turustatakse.

Artikkel 75

Liikmesriikide erandid märgistusele ja pakendi infolehele esitatavatest nõuetest

Liikmesriikide pädevad asutused võivad juhul, kui nad peavad vajalikuks võtta meetmeid rahvatervise kaitseks, anda vabastuse ravimite märgistusel ja pakendi infolehtedel teatavate artiklites 64 ja 65 nõutud andmete esitamise kohustusest järgmistel juhtudel:

a) ravimit ei kavatseta tarnida otse patsiendile;

b) ravimi kättesaadavusega on probleeme;

c) pakendi suurusest või pakendi infolehe suurusest tulenevad ruumipiirangud või kui pakendid või pakendi infolehed on mitmekeelsed;

d) rahvatervise hädaolukorras;

e) et hõlbustada ravimite kättesaadavust liikmesriikides.

Artikkel 76

Märgistuse ja pakendi infolehe teabe heakskiitmine

1. Ravimi müügiloa taotlemisel esitatakse müügiluba väljaandvatele pädevatele asutustele üks või mitu ravimi välis- ja esmapakendi maketti ning pakendi infoleht. Pädevale asutusele esitatakse ka patsientide sihtrühmadega koostöös tehtud hindamiste tulemused.

2. Pädev asutus keeldub müügiluba andmast, kui märgistus või pakendi infoleht ei vasta käesolevale peatükile või need ei ole kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud andmetega.

3. Pädevatele asutustele esitatakse kõik käesoleva peatükiga hõlmatud märgistust või pakendi infolehte käsitlevad kavandatud muudatused, mis ei ole seotud ravimi omaduste kokkuvõttega. Kui pädevad asutused ei ole väljendanud vastuseisu kavandatud muudatusele 90 päeva jooksul alates taotluse esitamisest, võib taotleja muudatuse sisse viia.

4. Asjaolu, et pädev asutus ei ole keeldunud müügiloa andmisest kooskõlas lõikega 2 ega märgistuse või pakendi infolehe muutmisest kooskõlas lõikega 3, ei muuda tootja ega müügiloa hoidja õiguslikku üldvastutust.

Artikkel 77

Juhised märgistusel esitatavate andmete kohta

Liikmesriikide ja asjaomaste osalistega konsulteerides koostab ja avaldab komisjon üksikasjalikud juhised eelkõige järgmise kohta:

a) teatavate ravimikategooriatega seotud erihoiatuste sõnastus;

aa) sõnastus antimikroobikumide mõistliku kasutamise ja ohutu kõrvaldamise kohta; **[ME 195]**

b) käsimüügiravimitega seonduv vajalik eriteave;

c) märgistusel ja pakendi infolehel esitatud andmete loetavus;

d) ravimite identifitseerimise ja nende ehtsuse tõendamise meetodid;

e) ravimite märgistusel esitatavate abiainete loetelu ja nende esitamise viis;

f) ühtlustatud sätted artikli 72 rakendamiseks.

Artikkel 78

Märgistatud ravimite turule laskmine

Liikmesriigid ei või keelata ega takistada ravimite turustamist oma territooriumil märgistuse või pakendi infolehega seotud alustel, kui need vastavad käesoleva peatüki nõuetele.

Artikkel 79

Mittevastavus märgistuse ja pakendi infolehega seotud nõuetele

Kui käesolevat peatükki ei ole järgitud ja asjaomasele müügiloa hoidjale kätte toimetatud teatel ei ole olnud mõju, võivad liikmesriikide pädevad asutused müügiloa peatada, kuni kõnealuse ravimi märgistus ja pakendi infoleht on viidud käesoleva peatüki nõuetega vastavusse.

VII peatükk

Regulatiivne kaitse, täitmata ravivajadused ja soodustused pediaatrias kasutatavatele ravimitele

Artikkel 80

Regulatiivne andme- ja turukaitse

1. Artikli 81 kohaselt määratud ajavahemiku jooksul (edaspidi „regulatiivse andmekaitse periood“) ei tohi teine taotleja viidata I lisas osutatud andmetele, mis algselt müügiloa saamiseks esitati, et taotleda järgnevat müügiluba.

2. Ravimit, millele on antud lõikes 1 osutatud järgnev müügiluba, ei tohi turule lasta kahe aasta jooksul pärast artiklis 81 osutatud asjakohaste regulatiivse andmekaitse perioodide lõppu.

2a. Käesoleva artikli lõikes 2 osutatud ajavahemikku pikendatakse veel ühe aasta võrra, kui müügiloa hoidja saab artiklis 81 osutatud andmekaitseperioodi jooksul loa täiendavaks näidustuseks, tingimusel et müügiloa hoidja on täiendavate andmetega tõendanud olulist kliinilist kasu võrreldes olemasolevate ravimeetoditega. Seda tähtaega võib pikendada ainult üks kord. **[ME 196]**

3. Erandina lõikest 1 võib asjaomane müügiloa hoidja anda teise müügiloa taotlejale oma I lisa kohaselt esitatud andmete kasutamiseks teabekasutusnõusoleku, nagu on osutatud artiklis 14.

4. Erandina lõigetest 1 ja 2, kui liidu ***liikmesriigi*** asjaomane asutus on andnud ~~rahvatervise hädaolukorra lahendamiseks~~***liidu õiguses sätestatud tingimustel ja kooskõlas rahvusvaheliste lepingutega*** isikule sundlitsentsi, peatatakse sundlitsentsi kehtivuse ajaks selle isiku puhul andme- ja turukaitse ***liikmesriigis või liikmesriikides, kus sundlitsents on antud***, kui sundlitsents seda nõuab. **[ME 197]**

4a. Kui ravimile on antud sundlitsents, teavitatakse selle ravimi müügiloa hoidjat otsusest viivitamata. **[ME 198]**

5. Lõikes 1 sätestatud andmekaitseperioodi kohaldatakse ka liikmesriikides, kus ravimile ei ole müügiluba antud või kus see enam ei kehti.

Artikkel 81

Regulatiivse andmekaitse perioodid

1. Regulatiivse andmekaitse periood on ~~kuus~~***seitse*** aastat ***ja kuus kuud*** alates kuupäevast, mil asjaomasele ravimile anti müügiluba kooskõlas artikli 6 lõikega 2. Sama üldise müügiloa alla kuuluvate müügilubade andmekaitseperiood algab kuupäevast, mil liidus anti esmane müügiluba. **[ME 199]**

2. Kui asjaomase pädeva asutuse teaduslikust hinnangust ei tulene teisiti, pikendatakse lõikes 1 osutatud andmekaitseperioodi järgmiselt:

~~a) 24 kuu võrra, kui müügiloa hoidja tõendab, et artikli 82 lõikes 1 osutatud tingimused on täidetud kahe aasta jooksul alates müügiloa andmise kuupäevast või kolme aasta jooksul alates sellest kuupäevast järgmise üksuse puhul:~~

~~i) VKEd komisjoni soovituse 2003/361/EÜ tähenduses;~~

~~ii) üksused, mis ei tegele majandustegevusega (edaspidi „mittetulundusüksus“), ning~~

~~iii) ettevõtjad, kes on müügiloa andmise ajaks saanud enda nimele kuni viis tsentraliseeritud müügiluba, või kui tegemist on kontserni kuuluva ettevõtjaga, selle kontserni nimele, kuhu ettevõtja kuulub, alates ettevõtja või kontserni asutamisest, olenevalt sellest, kumb kuupäev on varasem;~~ **[ME 200]**

b) ~~kuue~~***12*** kuu võrra, kui müügiloa taotleja tõendab esmase müügiloa taotluse esitamise ajal, et ravim rahuldab täitmata ravivajadust, nagu on osutatud artiklis 83; **[ME 201]**

c) kuue kuu võrra uut toimeainet sisaldavate ravimite puhul, kui esmase müügiloa taotlust toetavates kliinilistes uuringutes kasutatakse asjakohast ja tõenduspõhist võrdlusravimit kooskõlas ravimiameti antud teaduslike nõuannetega;

ca) kuus kuud, kui müügiloa hoidja tõendab, et märkimisväärne osa ravimiga seotud teadus- ja arendustegevusest, sealhulgas prekliiniline ja kliiniline, on toimunud liidus ja vähemalt osaliselt koostöös avaliku sektori asutustega, sealhulgas liidus asuvate ülikoolide haiglate, tippkeskuste või bioklastritega. **[ME 202]**

~~d) 12 kuu võrra, kui müügiloa hoidja saab andmekaitseperioodi jooksul loa täiendava näidustuse jaoks, mille puhul on müügiloa hoidja toetavate andmetega tõendanud märkimisväärset kliinilist kasu võrreldes olemasolevate ravimeetoditega.~~ **[ME 203]**

[Muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 19 kohaselt antud tingimusliku müügiloa puhul kohaldatakse esimese lõigu punktis b osutatud pikendamist üksnes juhul, kui nelja aasta jooksul alates tingimusliku müügiloa andmisest on ravimile antud müügiluba kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 19 lõikega 7.

~~Esimese lõigu punktis d osutatud pikendust võib anda ainult üks kord.~~ **[ME 204]**

Hiljemalt... [12 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] võtab komisjon kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud akte, millega täiendatakse käesolevat direktiivi, sätestades käesoleva lõike esimese lõigu punktiga ca seotud menetluslikud aspektid ja kriteeriumid. **[ME 205]**

3. Ravimiamet kehtestab lõike 2 punktis c osutatud teaduslikud suunised kriteeriumide kohta, mille alusel tehakse kliinilise uuringu võrdlusravimi ettepanek, võttes arvesse komisjoni ja [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 162 osutatud konsulteerimismehhanismi kaasatud asutuste või organitega peetud konsultatsioonide tulemusi.

3a. Lõigetes 1 ja 2 osutatud regulatiivne kaitse ei tohi olla pikem kui kaheksa aastat ja kuus kuud. **[ME 206]**

~~*Artikkel 82*~~

~~Liikmesriikides tarnitavate ravimite andmekaitseperioodi pikendamine~~

~~1. Artikli 81 lõike 2 esimese lõigu punktis a osutatud andmekaitseperioodi pikendatakse ravimite puhul üksnes juhul, kui need lastakse tarneahelasse ja tarnitakse sedakaudu pidevalt piisavas koguses ja sellist esitusviisi kasutades, nagu on vajalik patsientide vajaduste rahuldamiseks liikmesriikides, kus müügiluba kehtib.~~

~~Esimeses lõigus osutatud pikendamist kohaldatakse ravimite suhtes, millele on antud artiklis 5 osutatud tsentraliseeritud müügiluba või millele on III peatüki 3. jaos osutatud detsentraliseeritud menetluse kaudu antud riiklik müügiluba.~~

~~2. Artikli 81 lõike 2 esimese lõigu punktis a osutatud pikenduse saamiseks taotleb müügiloa hoidja asjaomase müügiloa muutmist.~~

~~Muutmistaotlus esitatakse 34–36 kuud pärast esmase müügiloa andmise kuupäeva või artikli 81 lõike 2 esimese lõigu punktis a osutatud üksuste puhul 46–48 kuud pärast seda kuupäeva.~~

~~Muutmistaotlus peab sisaldama nendelt liikmesriikidelt saadud dokumente, kus müügiluba kehtib. Selliste dokumentidega~~

~~a) kinnitatakse, et lõikes 1 sätestatud tingimused on nende territooriumil täidetud, või~~

~~b) loobutakse pikendamise eesmärgil nende territooriumil lõikes 1 sätestatud tingimustest.~~

~~Nõukogu direktiivi 89/105/EMÜ~~ [48] ~~artiklite 2 ja 6 kohaselt vastu võetud positiivseid otsuseid käsitatakse kolmanda lõigu punktis a osutatud kinnitusega samaväärsena.~~

~~3. Lõike 2 kolmandas lõigus osutatud dokumentide saamiseks esitab müügiloa hoidja asjaomasele liikmesriigile taotluse. 60 päeva jooksul alates müügiloa hoidja taotlusest väljastab liikmesriik kinnituse nõuetele vastavuse kohta või põhjendatud teatise mittevastavuse kohta või esitab teise võimalusena avalduse selle kohta, et tal ei ole vastuväiteid regulatiivse andmekaitse perioodi pikendamisele käesoleva artikli kohaselt.~~

~~4. Kui liikmesriik ei ole müügiloa hoidja taotluselle lõikes 3 osutatud tähtaja jooksul vastanud, käsitatakse seda avaldusena vastuväidete puudumise kohta.~~

~~Tsentraliseeritud müügiloa saanud ravimite puhul muudab komisjon [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 47 kohaselt müügiluba, et andmekaitseperioodi pikendada. Ravimite puhul, millele on antud müügiluba detsentraliseeritud menetluse kaudu, muudavad liikmesriikide pädevad asutused artikli 92 kohaselt müügiluba, et andmekaitseperioodi pikendada.~~

~~[48] Nõukogu 21. detsembri 1988. aasta direktiiv 89/105/EMÜ, mis käsitleb inimtervishoius kasutatavate ravimite hinnakujundust reguleerivate meetmete läbipaistvust ja nende ravimite lülitamist riikliku tervishoiusüsteemi reguleerimisalasse (EÜT L 40, 11.2.1989, lk 8).~~

~~5. Liikmesriikide esindajad võivad paluda komisjonil arutada nõukogu otsusega 75/320/EMÜ ([49]) loodud komitees (edaspidi „farmaatsiakomitee“) käesoleva artikli praktilise kohaldamisega seotud küsimusi. Komisjon võib vajaduse korral kutsuda farmaatsiakomitee aruteludes osalema määruses (EL) 2021/2282 osutatud tervisetehnoloogia hindamise eest vastutavaid asutusi või hinnakujunduse ja hüvitamise eest vastutavaid riiklikke asutusi.~~

~~6. Komisjon võib liikmesriikide ja asjaomaste sidusrühmade kogemustele tuginedes võtta rakendusmeetmeid seoses käesolevas artiklis kirjeldatud menetluslike aspektide ja lõikes 1 nimetatud tingimustega. Kõnealused rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud menetlusega.~~ **[ME 207]**

Artikkel 83

Ravimid, mis katavad täitmata ravivajadust

1. Ravimit käsitatakse täitmata ravivajadust katvana, kui vähemalt üks selle näidustus on seotud eluohtliku või rasket invaliidsust põhjustava haigusega ja kui on täidetud järgmised tingimused:

a) liidus ei ole asjaomase haiguse raviks müügiloa saanud ravimit või liidus on küll sellise haiguse raviks olemas müügiloa saanud ravimid, kuid haigust seostatakse sellest hoolimata endiselt suure haigestumuse või suremusega;

b) ravimi kasutamine vähendab oluliselt haigestumust või suremust asjaomases patsiendirühmas.

2. [Muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 67 osutatud harvikravimiks nimetatud ravimeid käsitatakse täitmata ravivajadusele vastavate ravimitena.

3. Kui ravimiamet võtab käesoleva artikli kohaldamiseks vastu teaduslikud suunised, konsulteerib ta ***vastavalt*** komisjoniga ja [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] ~~artiklis 162~~***artikli 162 lõigetes 1 ja 2*** osutatud ametiasutuste või ~~organitega~~***organite ja sidusrühmadega***. **[ME 208]**

Artikkel 84

Uue kasutusotstarbega ravimite andmekaitse

1. Uue näidustuse puhul, mille jaoks ei ole liidus varem müügiluba antud, antakse ravimile nelja-aastane regulatiivse andmekaitse periood järgmistel tingimustel:

a) näidustuse kohta on tehtud piisavad mittekliinilised või kliinilised uuringud, mis näitavad, et ravimist saadav kliiniline kasu on märkimisväärne, ning

b) ravimile on antud müügiluba kooskõlas artiklitega 9–12 ja selle suhtes ei ole varem andmekaitset kohaldatud või asjaomasele ravimile esmase müügiloa andmisest on möödunud 25 aastat.

2. Iga konkreetse ravimi jaoks võib lõikes 1 osutatud andmekaitseperioodi anda ainult üks kord.

3. Lõikes 1 osutatud andmekaitseperioodi jooksul on müügiloas märgitud, et tegemist on liidus müügiloa saanud olemasoleva ravimiga, millele on antud luba täiendava näidustuse jaoks.

([49]) ~~Nõukogu 20. mai 1975. aasta otsus farmaatsiakomitee asutamise kohta (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 23).~~

Artikkel 85

Erand intellektuaalomandi õiguste kaitsest

Patendiõigusi või [määruse (EÜ) nr 469/2009 – väljaannete talitus: palun asendada viide viitega uuele õigusaktile, kui see on vastu võetud] kohaseid täiendava kaitse tunnistusi ei peeta rikutuks, kui ~~originaalravimit kasutatakse~~***vajalikud uuringud, katsed ja muud tegevused viiakse läbi*** järgmistel eesmärkidel: **[ME 209]**

a) ~~uuringud, katsed ja muu tegevus, mille eesmärk on koguda andmeid taotluse jaoks, mis käsitleb järgmist:~~ **[ME 210]**

i) ~~geneeriliste ravimite, sarnaste bioloogiliste ravimite, hübriid- või biohübriidravimite müügiluba ja nende hilisemad muudatused~~***müügiloa ja selle hilisemate muudatuste saamine***; **[ME 211]**

ii) tervisetehnoloogia ~~hindamine~~***hindamise tegemine***, nagu on sätestatud määruses (EL) 2021/2282; **[ME 212]**

iii) ~~hinnakujundus ja hüvitamine~~***heakskiidu saamine hinnakujundusele ja hüvitamisele***; ***ning*** **[ME 213]**

iiia) selliste tegevustega seotud hilisemate praktiliste nõuete täitmiseks. **[ME 214]**

Toimingud, mida tehakse üksnes ~~punktis a~~***esimeses lõigus*** sätestatud eesmärkidel, ~~võivad hõlmata~~***hõlmavad vajaduse korral*** müügiloa taotluse esitamist ning patenditud ravimite või protsesside pakkumist, tootmist, müüki, tarnimist, ladustamist, importi, kasutamist ja ostmist, sealhulgas kolmandatest isikutest tarnijate ja teenuseosutajate poolt. **[ME 215]**

See erand ei hõlma selliste toimingute tulemusena saadud ravimite turule laskmist.

Artikkel 85a

Intellektuaalomandi õiguste lahushoidmine

1. Liikmesriigid käsitavad artiklis 85 osutatud menetlusi ja otsuseid regulatiivsete või haldusmenetlustena, mis iseenesest on sõltumatud intellektuaalomandi õiguste jõustamisest.

2. Intellektuaalomandi õiguste kaitse ei ole mõjuv alus artiklis 85 osutatud otsustest keeldumiseks, nende peatamiseks, edasilükkamiseks, kehtestuks tunnistamiseks või tühistamiseks.

3. Lõikeid 1 ja 2 kohaldatakse ilma, et see piiraks intellektuaalomandi kaitset käsitlevate liidu ja liikmesriikide õigusaktide kohaldamist. **[ME 216]**

Artikkel 86

Pediaatrias kasutatavatele ravimitele antavad soodustused

1. Kui müügiloa taotlus sisaldab kõigi heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi kohaselt tehtud uuringute tulemusi, on patendiomanikul või täiendava kaitse tunnistuse hoidjal õigus saada [määruse (EÜ) nr 469/2009 – väljaannete talitus: palun asendada viide viitega uuele õigusaktile, kui see on vastu võetud] artikli 13 lõigetes 1 ja 2 osutatud kuuekuulist pikendust.

Esimest lõiku kohaldatakse ka siis, kui heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi läbiviimise tulemusel ei anta luba pediaatrilise näidustuse jaoks, kuid tehtud uuringute tulemusi kajastatakse asjaomase ravimi omaduste kokkuvõttes ja vajaduse korral ravimi pakendi infolehel.

2. Lõike 1 kohaldamisel kasutatakse käesoleva direktiivi artikli 49 lõikes 2 või [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 90 lõikes 2 osutatud kinnituse lisamist müügiloale.

3. Kui on kasutatud III peatüki 3. ja 4. jaos sätestatud menetlusi, antakse lõikes 1 osutatud kuuekuuline pikendus üksnes juhul, kui ravimile on antud müügiluba kõigis liikmesriikides.

4. Kui taotlus esitatakse sellise müügiloa saanud ravimi uute näidustuste, sealhulgas pediaatriliste näidustuste, uute ravimivormide, uute tugevuste ja uute manustamisviiside kohta, mis on kaitstud täiendava kaitse tunnistusega vastavalt [määrusele (EÜ) nr 469/2009 – väljaannete talitus: palun asendada viide viitega uuele õigusaktile, kui see on vastu võetud] või patendiga, mis täidab täiendava kaitse tunnistuse väljaandmise tingimused, ja selle tulemusel antakse müügiluba uue pediaatrilise näidustuse jaoks, ei kohaldata lõikeid 1, 2 ja 3, kui taotleja soovib asjaomase ravimi turukaitse perioodi pikendamist ühe aasta võrra ja kui talle see pikendus võimaldatakse põhjusel, et see uus pediaatriline näidustus toob kooskõlas artikli 81 lõike 2 esimese lõigu punktiga d olulist kliinilist kasu võrreldes olemasolevate ravimeetoditega.

Artikkel 86a

Ravimite kättesaadavust käsitlev aruandlus

Komisjon töötab koostöös liikmesriikidega välja näitajad, et mõõta ravimite kättesaadavust liidus. Need näitajad peavad olema tõenduspõhised ja mõõdetavad ning need tuleb vaadata korrapäraselt läbi, et tagada nende vastavus liidu muutuvale tervishoiumaastikule.

Komisjon avaldab aruande, milles hinnatakse ravimite kättesaadavust ja takistusi sellise juurdepääsu parandamisel igas liikmesriigis ja liidu koondtasandil. Aruanne tehakse avalikkusele kättesaadavaks.

Aruande põhjal loob komisjon üldsusele ja asjaomastele sidusrühmadele mõeldud spetsiaalse veebisaidi, kus on kergesti kättesaadav teave juurdepääsunäitajate ja ravimitele juurdepääsu kohta liidus.

Aruanne koostatakse esimest korda hiljemalt [käesoleva direktiivi jõustumise kuupäevale järgneva teise aasta lõpu kuupäev] ja seejärel iga viie aasta tagant. **[ME 217]**

VIII peatükk

Müügiloa andmise järgsed meetmed

Artikkel 87

Kohustuslikud müügiloa saamise järgseid uuringud

1. Pärast müügiloa andmist võib liikmesriigi pädev asutus kohustada müügiloa hoidjat

a) tegema müügiloa saamise järgse ohutusuuringu, kui müügiloa saanud ravimi ohutuse suhtes on kahtlusi. Kui sama kahtlus esineb rohkem kui ühe ravimi puhul, soovitab liikmesriigi pädev asutus pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteega konsulteerimist asjaomastel müügiloa hoidjatel teha ühine müügiloa saamise järgne ohutusuuring;

b) tegema müügiloa saamise järgse tõhususuuringu, kui teadmised haiguse kohta või kliiniline metoodika osutavad sellele, et varasemaid tõhususe hinnanguid võib olla vaja märkimisväärselt muuta. Müügiloa saamise järgse tõhususuuringu tegemise kohustus põhineb artikli 88 kohaselt vastu võetud delegeeritud õigusaktidel, võttes arvesse artiklis 123 osutatud teaduslikke juhendeid;

c) tegema müügiloa saamise järgse keskkonnariski hindamise uuringu ning koguks seireandmeid või teavet kasutamise kohta, kui on kahtlusi, et müügiloa saanud ravimist või seotud toimeainest tulenevad ohud keskkonnale või rahvatervisele, sealhulgas antimikroobikumiresistentsus***; kui loasaamisjärgne keskkonnariski hindamise uuring käsitleb antimikroobikumi, peab see sisaldama asjakohaseid ja võrreldavaid andmeid antimikroobikumide müügimahu ja kasutamise kohta eri liikide kaupa; ravimiamet analüüsib neid andmeid koostöös liikmesriikide ja teiste liidu asutustega ning avaldab sellekohase aastaaruande; ravimiamet võtab neid andmeid arvesse asjaomaste suuniste ja soovituste vastuvõtmisel.*** **[ME 218]**

Kui sama kahtlus esineb rohkem kui ühe ravimi puhul, soovitab liikmesriigi pädev asutus pärast ravimiametiga konsulteerimist asjaomastel müügiloa hoidjatel teha ühine müügiloa saamise järgne keskkonnariski hindamise uuring.

Sellise kohustuse kehtestamist põhjendatakse nõuetekohaselt, see esitatakse kirjalikult ja see sisaldab uuringu eesmärke ning selle tegemise ja tulemuste esitamise tähtaegu. ***Teave müügiloa saamise järgsete uuringute kohta märgitakse ravimi Euroopa avalikku hindamisaruandesse ja pädeva asutuse andmebaasi.*** **[ME 219]**

2. Liikmesriigi pädev asutus annab müügiloa hoidjale võimaluse esitada asutuse määratud tähtaja jooksul kirjalikke vastuväiteid kehtestatud kohustuse kohta, kui müügiloa hoidja esitab sellekohase taotluse 30 päeva jooksul alates kohustuse kohta kirjaliku teate saamisest.

3. Liikmesriigi pädev asutus teeb müügiloa hoidja esitatud kirjalike vastuväidete põhjal otsuse, kas kohustus tühistada või kinnitada. Kui liikmesriigi pädev asutus kohustuse kinnitab, tuleb müügiluba muuta ja lisada sellesse kõnealune kohustus müügiloa hoidmise tingimusena ning ajakohastada vajaduse korral asjakohasel viisil riskijuhtimissüsteemi.

Artikkel 88

Delegeeritud õigusaktid müügiloa saamise järgsete tõhususuuringute kohta

1. Selleks, et määrata olukorrad, kus käesoleva direktiivi artiklite 44 ja 87 alusel on vaja teha müügiloa saamise järgseid tõhususuuringuid, võib komisjon võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte artikleid 44 ja 87 täiendavate meetmete kohta.

2. Selliste delegeeritud õigusaktide vastuvõtmisel toimib komisjon käesoleva direktiivi kohaselt.

Artikkel 89

Müügilubadega seotud tingimuste registreerimine

1. Müügiloa hoidja lisab riskijuhtimissüsteemi kõik artiklites 44, 45 ja 87 osutatud ohutus- või tõhustingimused.

2. Liikmesriigid teavitavad ravimiametit müügilubadest, mille nad on andnud artiklites 44 ja 45 sätestatud tingimustel, ning kõigist artikli 87 kohaselt kehtestatud kohustustest.

Artikkel 90

Müügiloa ajakohastamine teaduse ja tehnoloogia arengut mööda

1. Pärast seda, kui müügiluba on III peatüki kohaselt välja antud, võtab müügiloa hoidja müügiloa taotluses kirjeldatud tootmis- ja kontrollimeetodite puhul arvesse teaduse ja tehnika arengut ning teeb vajalikud muudatused, et ravimit saaks toota ja kontrollida üldtunnustatud teaduslike meetodite alusel.

Nimetatud muudatused kiidab heaks asjaomase liikmesriigi pädev asutus.

2. Müügiloa hoidja esitab liikmesriigi pädevale asutusele põhjendamatu viivituseta mis tahes uue teabe, mis võib kaasa tuua vajaduse muuta artiklites 6, 9–13, 62, artikli 41 lõikes 5 või I või II lisas osutatud andmeid või dokumente.

Eelkõige teatab müügiloa hoidja põhjendamatu viivituseta liikmesriigi pädevale asutusele igast keelust ja piirangust, mille on müügiloa hoidjale või müügiloa hoidjaga lepingulises suhtes olevale üksusele kehtestanud selle riigi pädevad asutused, kus kõnealust ravimit turustatakse, ning edastab muu uue teabe, mis võib mõjutada asjaomase ravimi riski ja kasulikkuse hindamist. Nimetatud teave peab hõlmama kõigi näidustuste suhtes ja kõigis elanikkonnarühmades tehtud kliiniliste või muude uuringute nii positiivseid kui ka negatiivseid tulemusi, olenemata sellest, kas need on müügiloaga seotud või mitte, samuti andmeid ravimi kasutuse kohta, kui selline kasutus on müügiloa tingimustes nimetamata.

3. Müügiloa hoidja tagab, et müügiloa tingimusi, sealhulgas ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte, ajakohastatakse vastavalt uusimatele teaduslikele teadmistele, kaasa arvatud hindamise tulemustele ja soovitustele, mis on tehtud üldsusele kättesaadavaks [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 104kohaselt loodud Euroopa ravimite veebiportaali kaudu.

4. Liikmesriigi pädev asutus võib igal ajal nõuda müügiloa hoidjalt andmeid, mis tõendavad, et riski-kasu suhe on endiselt soodne. Müügiloa hoidja täidab kõik sellised nõuded täielikult ja ettenähtud tähtaja jooksul. Müügiloa hoidja vastab ammendavalt ja ettenähtud tähtaja jooksul ka pädeva asutuse teabenõuetele varem kehtestatud meetmete, sealhulgas riskivähendusmeetmete rakendamise kohta.

5. Liikmesriigi pädev asutus võib igal ajal nõuda müügiloa hoidjalt tema ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku koopiat. Müügiloa hoidja esitab kõnealuse koopia hiljemalt seitsme päeva jooksul pärast nõude saamist.

6. Müügiloa hoidja vastab ammendavalt ja ettenähtud tähtaja jooksul ka pädeva asutuse teabenõuetele keskkonna- või rahvaterviseriskide, sealhulgas antimikroobikumiresistentsuse riski suhtes varem rakendatud meetmete kohta.

Artikkel 91

Riskijuhtimiskavade ajakohastamine

1. Artiklites 9 ja 11 osutatud ravimi müügiloa hoidja esitab asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele riskijuhtimiskava ja selle kokkuvõtte, kui originaalravimi müügiluba tunnistatakse kehtetuks, kuid artiklites 9 ja 11 osutatud ravimi müügiluba jääb kehtima.

Riskijuhtimiskava ja selle kokkuvõte esitatakse muudatusena asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele 60 päeva jooksul pärast originaalravimi müügiloa kehtetuks tunnistamist.

2. Liikmesriigi pädev asutus võib kohustada artiklites 9 ja 11 osutatud ravimi müügiloa hoidjat esitama riskijuhtimiskava ja selle kokkuvõtte, kui

a) originaalravimi suhtes on kehtestatud täiendavad riskivähendusmeetmed või

b) see on põhjendatud ravimiohutuse järelevalvega.

3. Lõike 2 punktis a osutatud juhul viiakse riskijuhtimiskava kooskõlla originaalravimi riskijuhtimiskavaga.

4. Lõikes 3 osutatud kohustuse kehtestamist põhjendatakse nõuetekohaselt kirjalikult, sellest teavitatakse müügiloa hoidjat ning see sisaldab riskijuhtimiskava ja selle kokkuvõtte muudatusena esitamise tähtaega.

Artikkel 92

Müügiloa muutmine

1. Müügiloa hoidja esitab müügiloa muutmise taotluse elektrooniliselt, kasutades vorme, mille on kättesaadavaks teinud ravimiamet, välja arvatud juhul, kui muudatus seisneb selles, et müügiloa hoidja ajakohastab oma teavet andmebaasis.

2. Muudatused jagatakse eri kategooriatesse olenevalt riskist rahvatervisele ning võimalikust mõjust asjaomase ravimi kvaliteedile, ohutusele ja tõhususele. Kategooriad ulatuvad müügiloa tingimuste muudatustest, millel on suurim võimalik mõju ravimi kvaliteedile, ohutusele või tõhususele, kuni muudatusteni, millel selline mõju puudub või on minimaalne, ja halduslikku laadi muudatusteni.

3. ~~Muutmistaotluste~~***Muudatuste taotluste*** läbivaatamise menetlused on proportsionaalsed kaasneva riski ja mõjuga. Kõnealused menetlused ulatuvad neist, mis võimaldavad rakendamist üksnes pärast täielikul teaduslikul hinnangul põhinevat heakskiitu, kuni nendeni, mis võimaldavad kohest rakendamist ja hilisemat pädeva asutuse teavitamist müügiloa hoidja poolt. Sellised menetlused võivad hõlmata ka muudatusi, millega müügiloa hoidja ajakohastab oma teavet andmebaasis. ***Kui ravimiamet peab seda põhjendatuks, nähakse ette kiirendatud hindamismenetlused ka rahvatervise seisukohast suurt huvi pakkuvate muudatuste puhul.*** **[ME 220]**

4. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi ja kehtestada

a) lõikes 2 osutatud kategooriad, millesse müügiloa muudatused liigitatakse;

b) müügiloa tingimuste muutmise taotluste läbivaatamise korra, sealhulgas andmebaasis oleva teabe ajakohastamise korra;

c) ühe müügiloa tingimustes rohkem kui ühe muudatuse tegemiseks ja mitme müügiloa tingimustes sama muudatuse tegemiseks ühe taotluse esitamise tingimused;

d) muudatuse tegemise menetluste erandid, mille puhul võib müügiloas sisalduvat teavet, millele on osutatud I lisas, vahetult ajakohastada;

e) tingimused ja korra kolmandate riikide pädevate asutuste või rahvusvaheliste organisatsioonidega koostöö tegemiseks müügiloa tingimuste muutmise taotluste läbivaatamisel.

Artikkel 93

Müügiloa muutmine detsentraliseeritud või vastastikuse tunnustamise menetluse alusel

1. Müügiloa hoidja esitab III peatüki 3. ja 4. jao kohaselt antud müügiloa muutmise taotluse kõigile liikmesriikidele, kes on asjaomasele ravimile müügiloa andnud. Seda põhimõtet kohaldatakse ka juhul, kui esmased müügiload anti eraldi menetlustes.

2. Komisjonile lahendamiseks esitatud vaidluste korral kohaldatakse müügilubade muudatuste suhtes analoogia põhjal artiklites 41 ja 42 sätestatud korda.

Artikkel 94

Müügiloa muutmine pediaatriliste uuringute alusel

1. Liikmesriikide pädevad asutused võivad Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1901/2006 ([50]) artikli 45 lõike 1 kohaselt saadud asjakohaste pediaatriliste kliiniliste uuringute andmete alusel ***ja pärast müügiloa hoidjaga konsulteerimist*** asjaomase ravimi müügiluba vastavalt muuta ning ajakohastada asjaomase ravimi omaduste kokkuvõtet ja pakendi infolehte. Pädevad asutused vahetavad teavet esitatud uuringute kohta ja vajaduse korral selle kohta, milline on uuringute mõju asjaomastele müügilubadele. **[ME 221]**

2. Lõike 1 kohane tegevus viiakse lõpule viie aasta jooksul alates [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva].

3. Kui ravimile on antud müügiluba vastavalt III peatükile, võivad liikmesriikide pädevad asutused [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 91 kohaselt saadud teabe alusel asjaomase ravimi müügiluba vastavalt muuta ning ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtet ja pakendi infolehte.

([50]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediaatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 378, 27.12.2006, lk 1).

4. Liikmesriigid vahetavad teavet esitatud uuringute kohta ja vajaduse korral selle kohta, milline on uuringute mõju asjaomastele müügilubadele.

5. Ravimiamet kooskõlastab teabevahetust.

Artikkel 95

Liidu huvidel põhinev esildismenetlus

1. Liikmesriigid või komisjon suunavad liidu huvidega seotud erijuhtudel küsimuse inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele artiklites 41 ja 42 sätestatud menetluse kohaldamiseks, enne kui tehakse otsus müügiloa taotluse või müügiloa peatamise või tühistamise või muude vajalikuks osutuvate müügiloa muudatuste tegemise kohta. Liikmesriigid ja komisjon võtavad kõiki müügiloa taotleja või hoidja taotlusi nõuetekohaselt arvesse.

Kui suunamise aluseks on müügiloa saanud ravimi ravimiohutuse järelevalvega seotud andmete hindamine, suunatakse küsimus ravimiohutuse riskihindamise komiteele ja kohaldada võib artikli 115 lõiget 2. Ravimiohutuse riskihindamise komitee esitab soovituse artiklis 41 sätestatud korras. Lõplik soovitus edastatakse inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele või vajaduse korral koordineerimisrühmale ning kohaldatakse artiklis 115 sätestatud menetlust.

Juhul kui on täidetud üks artikli 114 lõikes 1 loetletud kriteeriumidest, kohaldatakse siiski artiklites 114, 115 ja 116 sätestatud menetlust.

Asjaomane liikmesriik või komisjon sõnastab komiteele arutamiseks suunatud küsimuse selgelt ning teavitab sellest müügiloa taotlejat või hoidjat.

Liikmesriigid ja müügiloa taotleja või hoidja edastavad komiteele kogu kõnealuse küsimusega seotud olemasoleva teabe.

2. Kui komiteele suunatud küsimus puudutab ravimivalikut või ravimirühma, võib ravimiamet piirata menetluse teatavate konkreetsete müügiloa osadega.

Sellisel juhul kohaldatakse asjaomaste ravimite suhtes artiklit 93 ainult juhul, kui need olid hõlmatud III peatüki 3. ja 4. jaos osutatud müügiloa andmise menetlusega.

Kui käesoleva artikli alusel algatatud menetlus puudutab ravimivalikut või ravimirühma, kaasatakse menetlusse ka tsentraliseeritud müügiloaga hõlmatud ravimid, mis kuuluvad sellesse ravimivalikusse või ravimiklassi.

3. Ilma et see piiraks lõike 1 kohaldamist, võib liikmesriik juhul, kui mõnes menetluse etapis on vaja võtta kiireloomulisi meetmeid rahvatervise kaitseks, peatada asjaomase ravimi müügiloa ja keelata selle ravimi kasutamise oma territooriumil kuni lõpliku otsuse vastuvõtmiseni. Liikmesriik teavitab komisjoni, ravimiametit ja teisi liikmesriike meetme põhjustest hiljemalt kõnealuse meetme võtmisele järgneval tööpäeval.

4. Kui käesoleva artikli alusel algatatud menetluse kohaldamisala, mis on määratud lõike 2 kohaselt, hõlmab tsentraliseeritud müügiloaga hõlmatud ravimeid, võib komisjon juhul, kui mõnes menetluse etapis on vaja võtta kiireloomulisi meetmeid rahvatervise kaitseks, peatada asjaomaste ravimite müügiload ja keelata nende ravimite kasutamise kuni lõpliku otsuse vastuvõtmiseni. Komisjon teavitab ravimiametit ja liikmesriike meetme põhjustest hiljemalt kõnealuse meetme võtmisele järgneval tööpäeval.

IX peatükk

Ravimiohutuse järelevalve

1.jagu

Üldsätted

Artikkel 96

Liikmesriikide ravimiohutuse järelevalvesüsteem

1. Liikmesriikidel peab olema ravimiohutuse järelevalvesüsteem, et täita ravimiohutuse järelevalve ülesandeid ja osaleda liidu ravimiohutuse järelevalves ***, sealhulgas müügiloa saamise järgsete laste ohutuse ja tõhususe pikaajaliste uuringute ravimiohutuse järelevalves, sealhulgas vajaduse korral andmed ravimi ettenähtust erineva kasutamise kohta.*** **[ME 222]**

Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kasutatakse selleks, et koguda teavet ravimitega seotud ohtudest patsientide tervisele või rahvatervisele. Eelkõige käsitleb see teavet kõrvaltoimete kohta, mis on inimestel ilmnenud nii ravimi kasutamisel müügiloa tingimuste kohaselt kui ka müügiloa tingimustes nimetamata kasutamise korral ning ravimiga töökeskkonnas kokkupuutumisel.

2. Liikmesriigid hindavad lõikes 1 osutatud ravimiohutuse järelevalvesüsteemi abil teaduslikult kogu teavet ja võimalusi ohtude vähendamiseks ja ennetamiseks ning võtavad vajaduse korral müügiloa suhtes regulatiivmeetmeid. Nad teevad korrapäraselt oma ravimiohutuse järelevalvesüsteemi auditeid ja võtavad vajaduse korral parandusmeetmeid.

3. Iga liikmesriik nimetab ravimiohutuse järelevalve ülesannete täitmiseks pädeva asutuse.

4. Komisjon võib liikmesriikidelt nõuda osalemist ravimiohutuse järelevalve tehniliste meetmete rahvusvahelises ühtlustamises ja standardimises ravimiameti koordineerimisel.

Artikkel 97

Liikmesriikide vastutus ravimiohutuse järelevalve eest

1. Liikmesriigid teevad järgmist:

a) võtavad kõik asjakohased meetmed, et julgustada patsiente, arste, apteekreid ja teisi tervishoiutöötajaid teavitama liikmesriigi pädevaid asutusi arvatavatest kõrvaltoimetest; kõnealuste ülesannete täitmiseks võib vajaduse korral kaasata tarbijaid, patsiente ja tervishoiutöötajaid esindavaid organisatsioone;

b) lihtsustavad patsientide võimalust anda teavet, pakkudes lisaks veebipõhistele teatamisvormidele ka muid teatamisvorme;

c) võtavad kõik asjakohased meetmed, et saada täpseid ja kontrollitavaid andmeid arvatavaid kõrvaltoimeid käsitlevate teadete teaduslikuks hindamiseks;

d) tagavad, et üldsusele antakse ravimi kasutamise kohta õigeaegselt olulist ravimiohutusalaseid probleeme käsitlevat teavet veebiportaali ja vajaduse korral muude üldsuse teavitamise vahendite kaudu;

e) tagavad kas teabekogumismeetoditega või vajaduse korral arvatavaid kõrvaltoimeid käsitlevate teadete jälgimisega, et võetakse kõik asjakohased meetmed selleks, et teha selgelt kindlaks kõik nende territooriumil välja kirjutatavad, väljastatavad või müüdavad bioloogilised ravimid, mille kohta on esitatud arvatavat kõrvaltoimet käsitlev teade, võttes nõuetekohaselt arvesse ravimi nimetust ja partii numbrit;

ea) hõlbustavad patsientide kaitset kõrvalnähtude korral, töötades välja ja rakendades ravimite ohutu manustamise ja käitlemise kavasid, mis võivad hõlmata digitaalsete ravimite ohutussüsteemide kasutamist haiglates ja ambulatoorsetes raviasutustes. **[ME 223]**

2. Lõike 1 punktide a ja e kohaldamisel võivad liikmesriigid kehtestada arstidele, apteekritele ja teistele tervishoiutöötajatele erikohustusi.

Artikkel 98

Liikmesriikide ravimiohutuse järelevalve ülesannete delegeerimine

1. Liikmesriik võib delegeerida talle käesolevas peatükis määratud ülesannete täitmise teisele liikmesriigile, kui selleks on saadud teise liikmesriigi kirjalik nõusolek. Iga liikmesriik võib esindada peale enda ainult ühte liikmesriiki.

2. Liikmesriik teatab delegeerimisest kirjalikult komisjonile, ravimiametile ja kõigile teistele liikmesriikidele. Delegeeriv liikmesriik ja ravimiamet teevad selle teabe üldsusele kättesaadavaks.

Artikkel 99

Müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalvesüsteem

1. Selleks, et täita oma ülesandeid ravimiohutuse järelevalve alal, kasutab müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalvesüsteemi, mis on samaväärne artikli 96 lõikes 1 osutatud asjaomase liikmesriikide ravimiohutuse järelevalvesüsteemiga.

2. Müügiloa hoidja hindab artikli 96 lõikes 1 osutatud ravimiohutuse järelevalvesüsteemi abil teaduslikult kogu teavet ja võimalusi ohtude vähendamiseks ja ennetamiseks ning võtab vajaduse korral asjakohaseid meetmeid.

3. Müügiloa hoidjad teevad korrapäraselt oma ravimiohutuse järelevalvesüsteemi auditeid. Müügiloa hoidjad teevad ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikusse märkused auditi tulemuste kohta ja tagavad, et tulemuste põhjal koostatakse asjakohane parandusmeetmete kava ja see täidetakse. Kui parandusmeetmed on täies ulatuses rakendatud, võib märkused kustutada.

4. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi raames peab müügiloa hoidja

a) tagama, et tema käsutuses on alaliselt ja pidevalt ravimiohutuse järelevalve eest vastutav asjakohase pädevusega isik;

b) pidama ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut ja tegema selle pädeva asutuse nõudmisel kättesaadavaks;

c) rakendama iga ravimi puhul riskijuhtimissüsteemi;

d) jälgima selliste riskivähendusmeetmete tulemusi, mis sisalduvad riskijuhtimiskavas vastavalt artiklile 21 või mis on sätestatud müügiloa tingimusena vastavalt artiklitele 44 ja 45, ning täitma muid kohustusi, mis on kehtestatud kooskõlas artikliga 87;

e) ajakohastama riskijuhtimissüsteemi ja jälgima ravimiohutuse järelevalve andmeid, et otsustada, kas on ilmnenud uusi riske või on riskid muutunud või on tekkinud muutusi ravimi riski-kasu suhtes.

5. Lõike 4 punktis a osutatud pädeva isiku asu- ja tegevuskoht on liidus ning ta vastutab ravimiohutuse järelevalvesüsteemi loomise ja haldamise eest. Müügiloa hoidja esitab liikmesriigi pädevale asutusele ja ravimiametile pädeva isiku nime ja kontaktandmed.

6. Müügiloa hoidja nimetab liikmesriigi pädeva asutuse taotlusel selles liikmesriigis ravimiohutuse järelevalve küsimustega tegeleva kontaktisiku, kes annab aru lõike 4 punktis a osutatud pädevale isikule.

Artikkel 100

Riskijuhtimissüsteem

1. Erandina artikli 99 lõike 4 punktist c ei nõuta müügiloa hoidjatelt, kes on müügiloa saanud enne 21. juulit 2012, iga ravimi puhul riskijuhtimissüsteemi rakendamist.

2. Kui on kahtlusi seoses riskidega, mis võivad mõjutada müügiloa saanud ravimi riski-kasu suhet, võib liikmesriigi pädev asutus kohustada riikliku müügiloa hoidjat rakendama artikli 99 lõike 4 punktis c osutatud riskijuhtimissüsteemi. Sellega seoses kohustab liikmesriigi pädev asutus müügiloa hoidjat esitama ka riskijuhtimissüsteemi riskijuhtimiskava, mida ta kavatseb kõnealuse ravimi suhtes rakendada.

3. Lõikes 2 osutatud kohustust põhjendatakse nõuetekohaselt, see esitatakse kirjalikult ning see sisaldab riskijuhtimiskava esitamise ajakava.

4. Liikmesriigi pädev asutus annab müügiloa hoidjale võimaluse esitada asutuse määratud tähtaja jooksul kirjalikke vastuväiteid kehtestatud kohustuse kohta, kui müügiloa hoidja esitab sellekohase taotluse 30 päeva jooksul alates kohustuse kohta kirjaliku teate saamisest.

5. Liikmesriigi pädev asutus teeb müügiloa hoidja esitatud kirjalike vastuväidete põhjal otsuse, kas kohustus tühistada või kinnitada. Kui liikmesriigi pädev asutus kohustuse kinnitab, tuleb müügiluba vastavalt muuta ja lisada sellesse müügiloa hoidmise tingimusena riskijuhtimissüsteemi raames võetavad meetmed, nagu osutatud artikli 44 punktis a.

Artikkel 101

Ravimiohutuse järelevalve rahastamine

1. Ravimiohutuse järelevalve, sidevõrkude kasutamise ja turujärelevalvega seotud toiminguteks ettenähtud rahaliste vahendite haldus on liikmesriikide pädevate asutuste püsiva kontrolli all, et tagada nende sõltumatus ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemisel.

2. Lõige 1 ei takista liikmesriikide pädevatel asutustel müügiloa hoidjatelt ravimiohutuse järelevalve eest tasu võtta, kui nende pädevate asutuste sõltumatus sellise ravimiohutuse järelevalve tegemisel on rangelt tagatud.

2.jagu

Läbipaistvus ja teabevahetus

Artikkel 102

Riiklik veebiportaal

1. Iga liikmesriik loob riikliku ravimite veebiportaali, mis on seotud [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 104 kohaselt loodud Euroopa ravimite veebiportaaliga, ning haldab seda. Liikmesriik teeb riikliku ravimite veebiportaali kaudu üldsusele kättesaadavaks vähemalt järgmise teabe:

a) avalikud hindamisaruanded koos kokkuvõttega;

b) ravimi omaduste kokkuvõtted ja pakendi infolehed;

ba) keskkonnariski hindamise tulemused, sealhulgas müügiloa hoidja poolt artikli 22 lõike 7a ja artikli 29 lõike 4a kohaselt esitatud andmed; **[ME 224]**

c) III peatüki kohaselt riikliku müügiloaga hõlmatud ravimite riskijuhtimiskavade kokkuvõtted;

d) teave eri viiside kohta, kuidas tervishoiutöötajad ja patsiendid saavad liikmesriikide pädevatele asutustele teatada ravimite arvatavatest kõrvaltoimetest, sealhulgas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 102 osutatud veebipõhised struktureeritud vormid;

da) vajaduse korral teave antimikroobikumide kohta vastavalt artikli 17 lõikele 2 ja artikli 29 lõikele 4a; **[ME 225]**

db) vajaduse korral teabekaart teabega antimikroobikumiresistentsuse ning antimikroobikumide asjakohase kasutamise ja kõrvaldamise kohta; **[ME 226]**

dc) perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded; **[ME 227]**

dd) [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 121 lõike 1 punktis b osutatud teave ravimite nappuse kohta. **[ME 228]**

2. Lõike 2 punktis c osutatud kokkuvõtted peavad vajaduse korral sisaldama täiendavate riskivähendusmeetmete kirjeldust.

Artikkel 103

Hinnangu avaldamine

Ravimiamet teeb artiklites 107–116 osutatud lõplikud hindamistulemused, soovitused, arvamused ja otsused Euroopa ravimite veebiportaali kaudu üldsusele kättesaadavaks.

Artikkel 104

Avalikud teadaanded

1. Kui müügiloa hoidja kavatseb esitada avaliku teadaande mõne ravimi kasutamisega seotud ravimiohutusalaste probleemide kohta, peab ta sellest viivitamata ning igal juhul sellise avaliku teadaande esitamise ajal või enne seda teavitama liikmesriikide pädevaid asutusi, ravimiametit ja komisjoni.

2. Müügiloa hoidja tagab, et teave esitataks üldsusele objektiivselt ja see ei oleks eksitav.

3. Liikmesriigid, ravimiamet ja komisjon teavitavad üksteist vähemalt 24 tundi enne ravimiohutusalaseid probleeme käsitlevat avalikku teadaannet, välja arvatud juhul, kui rahvatervise kaitse tagamiseks tuleb avalik teadaanne esitada viivitamatult.

4. Toimeainete puhul, mis sisalduvad rohkem kui ühes liikmesriigis müügiloa saanud ravimites, vastutab ravimiamet liikmesriikide pädevate asutuste tehtavate ohutusalaste teadaannete kooskõlastamise eest ja esitab ajakava, mille järgi tehakse teave üldsusele kättesaadavaks.

5. Ravimiameti koordineerimisel teevad liikmesriigid kõik mõistlikud jõupingutused, et jõuda asjaomase ravimi ohutust puudutavate ühiste teadete ja nende ajakava suhtes kokkuleppele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustab ravimiameti nõudmisel kõnealuste ohutusalaste teadaannete esitamist.

6. Kui ravimiamet või liikmesriikide pädevad asutused teevad lõigetes 2 ja 3 osutatud teabe üldsusele kättesaadavaks, jäetakse sellest välja kõik isikuandmed või konfidentsiaalsed äriandmed, välja arvatud juhul, kui nende avalikustamine on vajalik rahvatervise kaitseks.

3.jagu

Arvatavate kõrvaltoimete registreerimine ja nendest teatamine

Artikkel 105

Arvatavate kõrvaltoimete registreerimine ja nendest teatamine müügiloa hoidja poolt

1. Müügiloa hoidjad registreerivad kõik liidus või kolmandates riikides ilmnevad arvatavad kõrvaltoimed, millele on nende tähelepanu juhitud, olenemata sellest, kas seda on teinud patsiendid omaalgatuslikult või tervishoiutöötajad, või mis on ilmnenud selliste müügiloa saamise järgsete uuringute raames, mis hõlmavad ravimi ettenähtust erineva kasutamise andmeid.

Müügiloa hoidjad teevad kõnealuse teabe liidus kättesaadavaks ühtse juurdepääsupunkti kaudu.

Erandina esimesest lõigust registreeritakse kliinilise uuringu käigus ilmnenud arvatavad kõrvaltoimed ja neist teatatakse kooskõlas määrusega (EL) nr 536/2014.

2. Müügiloa hoidjad ei tohi keelduda arvesse võtmast arvatavate kõrvaltoimete kohta esitatud teavet, mille patsiendid***, hooldajad või muud asjassepuutuvad inimesed, nagu pereliikmed*** või tervishoiutöötajad on saatnud elektrooniliselt või mõnel muul asjakohasel viisil. **[ME 229]**

3. Müügiloa hoidjad sisestavad elektroonilisel teel teabe kõigi liidus või kolmandates riikides ilmnevate arvatavate raskete kõrvaltoimete kohta [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 101 osutatud andmebaasi ja andmetöötlusvõrku (edaspidi „andmebaas Eudravigilance“) 15 päeva jooksul pärast kuupäeva, mil asjaomane müügiloa hoidja sai raske kõrvaltoime ilmnemisest teada.

Müügiloa hoidjad sisestavad elektroonilisel teel teabe kõigi liidus ilmnevate arvatavate kergemate kõrvaltoimete kohta andmebaasi Eudravigilance 90 päeva jooksul pärast kuupäeva, mil asjaomane müügiloa hoidja sai kergema kõrvaltoime ilmnemisest teada.

Ravimite puhul, mis sisaldavad toimeaineid, millele osutatakse kirjanduse loetelus, mida ravimiamet jälgib vastavalt [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklile 105, ei ole müügiloa hoidjad kohustatud sisestama andmebaasi Eudravigilance teateid loetletud meditsiinikirjanduses nimetatud arvatavate kõrvaltoimete kohta, kuid nad peavad jälgima kogu muud meditsiinikirjandust ning teatama seal nimetatud arvatavatest kõrvaltoimetest.

4. Müügiloa hoidjad kehtestavad menetlused täpsete ja kontrollitavate andmete saamiseks, et arvatavaid kõrvaltoimeid käsitlevaid teateid teaduslikult hinnata. Samuti koguvad nad nende teadete kohta järelteavet ja sisestavad ajakohastatud andmed andmebaasi Eudravigilance.

5. Müügiloa hoidjad teevad arvatavaid kõrvaltoimeid käsitlevate teadete duplikaatide avastamiseks koostööd ravimiametiga ja liikmesriikide pädevate asutustega.

6. Käesolevat artiklit kohaldatakse mutatis mutandis ettevõtjate suhtes, kes tarnivad artikli 3 lõike 1 või 2 kohaselt kasutatavaid ravimeid.

Artikkel 106

Arvatavate kõrvaltoimete registreerimine ja nendest teatamine liikmesriikide poolt

1. Iga liikmesriik registreerib kõik arvatavad kõrvaltoimed, mis ilmnevad tema territooriumil ning millele tervishoiutöötajad või patsiendid on tähelepanu juhtinud. See kehtib kõigi müügiloa saanud ravimite ja artikli 3 lõike 1 või 2 kohaselt kasutatavate ravimite kohta. Liikmesriigid kaasavad neile saadetud teadete kohta täiendavate andmete saamisesse vajaduse korral patsiente ja tervishoiutöötajaid, et järgida artikli 97 lõike 1 punkte c ja e***, ning püüavad ravimi ohutusega seotud otsustest vahetult teavitada arvatavast kõrvaltoimest teatanud sidusrühmi***. **[ME 230]**

Liikmesriigid tagavad, et sellistest kõrvaltoimetest võib teatada riikliku ravimite veebiportaali kaudu või muul viisil.

2. Müügiloa hoidja esitatud teadete korral võivad liikmesriigid, kelle territooriumil arvatav kõrvaltoime ilmnes, kaasata teadete kohta täiendavate andmete saamisse müügiloa hoidja.

3. Liikmesriigid teevad arvatavaid kõrvaltoimeid käsitlevate teadete duplikaatide avastamiseks koostööd ravimiameti ja müügiloa hoidjatega.

4. 15 päeva jooksul pärast arvatavate raskete kõrvaltoimete kohta lõikes 1 osutatud teadete saamist sisestavad liikmesriigid need teated elektroonilisel teel andmebaasi Eudravigilance.

90 päeva jooksul alates lõikes 1 osutatud teadete saamisest sisestavad liikmesriigid need teated arvatavate kergemate kõrvaltoimete kohta elektroonilisel teel andmebaasi Eudravigilance.

Müügiloa hoidjatel on juurdepääs käesolevas lõikes osutatud teadetele andmebaasi Eudravigilance kaudu.

5. Liikmesriigid tagavad, et teated arvatavate kõrvaltoimete kohta, mis tulenevad ***veast, sealhulgas spetsialistide poolse*** ravimi ~~kasutamisega~~***kasutamise, manustamise ja väljastamisega*** seotud veast ja millele on nende tähelepanu juhitud, tehakse kättesaadavaks andmebaasi Eudravigilance kaudu ja neist teatatakse kõigile asutustele, organitele, organisatsioonidele või institutsioonidele, kes vastutavad asjaomases liikmesriigis patsiendiohutuse eest. Nad tagavad ka, et selles liikmesriigis ravimite eest vastutavatele asutustele teatatakse kõigist arvatavatest kõrvaltoimetest, millele on juhitud selle liikmesriigi mis tahes muu asutuse tähelepanu. Need teated esitatakse asjakohaselt [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 102 osutatud vormides. **[ME 231]**

5a. Teated ravimi ebaõigest manustamisest või väljastamisest tulenevate kõrvaltoimete kohta tehakse kättesaadavaks andmebaasis Eudravigilance ja lisatakse perioodilistesse ajakohastatud ohutusaruannetesse. Vajaduse korral võtavad liikmesriigid pärast tervishoiutöötajate ja muude asjaomaste sidusrühmadega konsulteerimist parandusmeetmeid, et saavutada tervishoiuasutustes ravimite ohutuse kõrge tase. **[ME 232]**

6. Liikmesriigid ei kehtesta müügiloa hoidjatele lisakohustusi ravimite arvatavatest kõrvaltoimetest teatamise kohta, välja arvatud juhul, kui see on ravimiohutuse järelevalve seisukohast põhjendatud.

4.jagu

Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded

Artikkel 107

Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded

1. Müügiloa hoidjad esitavad ravimiametile perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded, mis sisaldavad järgmist teavet:

a) ravimi riski-kasu suhte seisukohast oluliste andmete kokkuvõtted, sealhulgas kõigi uuringute tulemused, võttes arvesse nende võimalikku mõju müügiloale;

b) ravimi riski-kasu suhte teaduslik hinnang;

c) kõik ravimi müügimahtu puudutavad andmed ning kõik müügiloa hoidja valduses olevad retseptimahte puudutavad andmed, sealhulgas hinnang ravimiga kokku puutuva elanikkonna kohta.

Esimese lõigu punkti c kohaselt esitatud andmetes eristatakse müügimahte ja retseptimahte liidus ja väljaspool liitu.

2. Lõike 1 esimese lõigu punktis b osutatud hinnang peab põhinema kõigil kättesaadavatel andmetel, sealhulgas andmetel, mis on saadud kliinilistest uuringutest lubamatute näidustuste ja elanikkonnarühmade kohta.

Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded esitatakse elektrooniliselt.

3. Ravimiamet teeb lõikes 1 osutatud aruanded kättesaadavaks liikmesriikide pädevatele asutustele, ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetele, inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee liikmetele ja koordineerimisrühma liikmetele [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 103 osutatud andmehoidla kaudu.

3a. Ravimiamet või vajaduse korral riiklikud pädevad asutused teevad lõike 1 punktides a ja b osutatud aruanded üldsusele kättesaadavaks. **[ME 233]**

4. Erandina lõikest 1 on artiklis 9 või 13 osutatud ravimite müügiloa hoidjad ning artiklis 126 või artikli 134 lõikes 1 osutatud ravimite registreeringu hoidjad kohustatud esitama pädevale asutusele perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid selliste ravimite kohta ainult järgmistel juhtudel:

a) kui selline kohustus on sätestatud tingimusena müügiloas vastavalt artiklile 44 või 45 või

b) kui seda on nõudnud pädev asutus põhjusel, et ravimiohutuse järelevalve andmetega seoses esineb kahtlusi, või tulenevalt sellest, et pärast müügiloa andmist ei ole toimeaine kohta esitatud perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid.

Pädev asutus edastab esimeses lõigus osutatud perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete hindamisaruanded ravimiohutuse riskihindamise komiteele, kes kaalub vajadust koostada ühtne hindamisaruanne kõigi selliste ravimite müügilubade kohta, mis sisaldavad sama toimeainet, ning teavitab sellest koordineerimisrühma või inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteed, et kohaldada artikli 108 lõikes 4 ja artiklis 110 sätestatud menetlusi.

Artikkel 108

Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedus

1. Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedus täpsustatakse müügiloas.

Aruannete esitamise kuupäevad arvutatakse vastavalt täpsustatud sagedusele alates müügiloa andmise kuupäevast.

2. Müügiloa hoidjad, kellele anti müügiluba enne 21. juulit 2012 ja kelle müügiloas ei ole sätestatud tingimusena perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedust ega kuupäevi, esitavad perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid vastavalt teisele lõigule, kuni müügiloas sätestatakse muu aruannete esitamise sagedus või muud kuupäevad või määratakse need vastavalt lõigetele 4, 5 ja 6.

Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded esitatakse viivitamata pädeva asutuse nõudmisel järgmiselt:

a) kui ravim ei ole veel turule lastud – vähemalt iga kuue kuu järel pärast müügiloa saamist kuni ravimi turule laskmiseni;

b) kui ravim on turule lastud – esimese kahe aasta jooksul pärast ravimi esmakordset turule laskmist vähemalt iga kuue kuu järel, järgmise kahe aasta jooksul kord aastas ning edaspidi iga kolme aasta järel.

3. Lõiget 2 kohaldatakse ka ravimite suhtes, millele on müügiluba antud ainult ühes liikmesriigis ja mille suhtes lõiget 4 ei kohaldata.

4. Kui ravimid, millele on antud erinevad müügiload, sisaldavad sama toimeainet või sama toimeainete kombinatsiooni, võib lõigete 1 ja 2 kohaldamisest tulenevat perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedust ja kuupäevi muuta ja ühtlustada, et näha ette ühtne hindamine perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete tööjaotusmenetluse kontekstis ning liidu kontrollpäev, mis on aruande esitamise kuupäevade arvutamise aluseks.

Aruannete esitamise kooskõlastatud sageduse ja liidu kontrollpäeva võib pärast konsulteerimist ravimiohutuse riskihindamise komiteega määrata kas

a) inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, kui asjaomast toimeainet sisaldavatele ravimitele antud müügilubadest on vähemalt üks antud [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 3 sätestatud tsentraliseeritud menetluse kohaselt;

b) koordineerimisrühm juhtudel, mis erinevad punktis a osutatutest.

Ravimiamet teeb esimese ja teise lõigu kohaselt määratud aruannete esitamise kooskõlastatud sageduse üldsusele kättesaadavaks. Müügiloa hoidjad esitavad taotluse muuta vastavalt müügiluba.

5. Lõike 4 kohaldamiseks on liidu kontrollpäev ravimite puhul, mis sisaldavad sama toimeainet või sama toimeainete kombinatsiooni, üks järgmistest:

a) kuupäev, mil asjaomast toimeainet või toimeainete kombinatsiooni sisaldavale ravimile anti liidus esmane müügiluba;

b) kui punktis a osutatud kuupäeva ei saa kindlaks teha, siis esimene teadaolev kuupäev, mil asjaomast toimeainet või toimeainete kombinatsiooni sisaldavale ravimile on antud müügiluba.

6. Müügiloa hoidjatel on lubatud esitada vajaduse korral kas inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele või koordineerimisrühmale taotlus määrata liidu kontrollpäevad või muuta perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedust ühel järgmistest põhjustest:

a) rahvatervisega seotud põhjustel;

b) et vältida topelthindamist;

c) et saavutada rahvusvaheline ühtlustamine.

Sellised taotlused esitatakse kirjalikult ja neid põhjendatakse asjakohaselt. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee või koordineerimisrühm, olles konsulteerinud ravimiohutuse riskihindamise komiteega, kas kiidab sellised taotlused heaks või lükkab need tagasi. Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise kuupäevade või sageduse muutmise korral teeb ravimiamet need muudatused üldsusele kättesaadavaks. Müügiloa hoidjad esitavad taotluse muuta vastavalt müügiluba.

7. Ravimiamet avaldab liidu kontrollpäevade ja perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sageduse loetelu Euroopa ravimite veebiportaali kaudu.

Mis tahes muudatused perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise kuupäevades või sageduses, mis on märgitud müügiloas lõigete 4, 5 ja 6 alusel, jõustuvad neli kuud pärast esimeses lõigus osutatud avaldamise kuupäeva.

Artikkel 109

Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete hindamine

Liikmesriigi pädevad asutused hindavad perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid, et teha kindlaks, kas on ilmnenud uusi riske või kas riskid on muutunud või on tekkinud muutusi ravimite riski-kasu suhtes.

Artikkel 110

Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete ühtne hindamine

1. Perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid hinnatakse ühtselt ravimite puhul, mis on saanud müügiloa rohkem kui ühes liikmesriigis, ning artikli 108 lõigetes 4, 5 ja 6 märgitud juhtudel kõigi ravimite puhul, mis sisaldavad sama toimeainet või toimeainete kombinatsiooni ning mille kohta on kehtestatud liidu kontrollpäev ja perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedus.

Ühtset hindamist teeb kas

a) koordineerimisrühma määratud liikmesriik, kui mitte ükski asjaomane müügiluba ei ole antud [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 3 sätestatud tsentraliseeritud menetluse kohaselt, või

b) ravimiohutuse riskihindamise komitee määratud ettekandja, kui vähemalt üks asjaomastest müügilubadest on antud [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 3 sätestatud tsentraliseeritud menetluse kohaselt.

Liikmesriigi valimisel kooskõlas teise lõigu punktiga a võtab koordineerimisrühm arvesse seda, kas mõni liikmesriik on referentliikmesriik vastavalt III peatüki 3. ja 4. jaole.

2. Olenevalt olukorrast koostab kas liikmesriik või ettekandja 60 päeva jooksul alates perioodilise ajakohastatud ohutusaruande saamisest hindamisaruande ning saadab selle ravimiametile ja asjaomastele liikmesriikidele. Ravimiamet saadab aruande müügiloa hoidjale.

Liikmesriigid ja müügiloa hoidja võivad esitada ravimiametile ja ettekandjale või liikmesriigile märkusi 30 päeva jooksul alates hindamisaruande saamisest.

3. Pärast lõikes 2 osutatud märkuste saamist ajakohastab ettekandja või liikmesriik hindamisaruannet 15 päeva jooksul, võttes arvesse esitatud märkusi, ning edastab selle ravimiohutuse riskihindamise komiteele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võtab muudetud või edasiste muudatusteta hindamisaruande vastu ja annab soovituse oma järgmisel istungil. Soovituses tuuakse esile võimalikud lahknevad seisukohad ja nende aluseks olevad põhjendused. Ravimiamet lisab vastuvõetud hindamisaruande ja soovituse [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 103 alusel loodud hoidlasse ning edastab need müügiloa hoidjale.

Artikkel 111

Perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid käsitlevad regulatiivmeetmed

Pärast artiklis 107 osutatud perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete hindamist kaaluvad liikmesriikide pädevad asutused, kas on vaja võtta meetmeid seoses asjaomase ravimi müügiloaga, ning vajaduse korral jätavad müügiloa kehtima, muudavad seda või peatavad või tühistavad selle.

Artikkel 112

Perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid käsitlevate regulatiivmeetmete menetlus

1. Kui artikli 110 lõike 1 kohaselt viiakse läbi perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete ühtne hindamine, mille käigus soovitatakse võtta meetmeid seoses rohkem kui ühe müügiloaga, mis ei hõlma ühtegi tsentraliseeritud müügiluba, vaatab koordineerimisrühm 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt hindamisaruande saamist selle aruande läbi ning võtab seisukoha asjaomase müügiloa kehtima jätmise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta ja esitab muu hulgas kokkulepitud seisukoha rakendamise ajakava.

2. Kui koordineerimisrühmas esindatud liikmesriigid saavutavad võetavate meetmete suhtes konsensusliku kokkuleppe, registreerib esimees kokkuleppe ning saadab selle müügiloa hoidjale ja liikmesriikidele. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed asjaomase müügiloa kehtima jätmiseks, muutmiseks, peatamiseks või tühistamiseks kooskõlas kokkuleppes määratud rakendamise ajakavaga.

Muutmise korral esitab müügiloa hoidja liikmesriikide pädevatele asutustele määratud rakendamise ajakava kohaselt asjakohase muutmistaotluse, sealhulgas ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe.

Kui konsensuslikku kokkulepet ei suudeta saavutada, edastatakse komisjonile koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht ning komisjon kohaldab artiklis 42 sätestatud menetlust.

Kui koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide saavutatud kokkulepe või liikmesriikide enamuse seisukoht erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab koordineerimisrühm kokkuleppele või enamuse seisukohale üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest ning soovituse.

3. Kui artikli 110 lõike 1 kohaselt viiakse läbi perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete ühtne hindamine, mille käigus soovitatakse võtta meetmeid seoses rohkem kui ühe müügiloaga, mis hõlmab vähemalt ühte tsentraliseeritud müügiluba, vaatab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt aruande saamist selle aruande läbi ning võtab vastu arvamuse asjaomase müügiloa kehtima jätmise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta ja esitab muu hulgas arvamuse rakendamise ajakava.

4. Kui inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee lõikes 3 osutatud arvamus erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oma arvamusele üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslike põhjuste kohta ning soovituse.

5. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee lõikes 3 osutatud arvamuse alusel teeb komisjon rakendusaktidega järgmist:

a) võtab vastu liikmesriikidele adresseeritud otsuse meetmete kohta, mida tuleb võtta seoses liikmesriikides antud müügilubadega, mille suhtes kehtib käesolevas jaos sätestatud kord, ning

b) kui arvamuse kohaselt on vaja võtta müügiloa suhtes regulatiivmeetmeid, võtab vastu otsuse muuta, peatada või tühistada tsentraliseeritud müügiload, mille suhtes kehtib käesolevas jaos sätestatud kord.

6. Lõike 5 punktis a osutatud otsuse vastuvõtmise ja selle liikmesriikides rakendamise suhtes kohaldatakse artiklit 42.

7. Lõike 5 punktis b osutatud otsuse suhtes kohaldatakse [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklit 13. Kui komisjon sellise otsuse vastu võtab, võib ta vastu võtta ka [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 55 kohase liikmesriikidele adresseeritud otsuse.

5.jagu

Signaalide tuvastamine

Artikkel 113

Signaalide seire ja tuvastamine

1. Seoses III peatüki kohaselt müügiloa saanud ravimitega võtavad liikmesriikide pädevad asutused koostöös ravimiametiga järgmisi meetmeid:

a) jälgivad riskijuhtimiskavades sisalduvate riskivähendusmeetmete ja artiklites 44 ja 45 osutatud tingimuste ning artikli 87 kohaselt kehtestatud kohustuste tulemusi;

b) hindavad riskijuhtimissüsteemi ajakohastamist;

c) jälgivad andmebaasis Eudravigilance talletatud andmeid, et teha kindlaks, kas esineb uusi riske või on riskid muutunud ning kas need mõjutavad riski-kasu suhet.

2. Ravimiohutuse riskihindamise komitee teeb uute riskide tekkimise, riskide muutumise või riski-kasu suhte muutumise signaalide esialgse analüüsi ning määrab nende signaalide tähtsuse järjekorra. Kui komitee leiab, et on vaja võtta järelmeetmeid, hinnatakse kõnealuseid signaale ja sõlmitakse kokkulepe edaspidi müügiloa suhtes võetavate meetmete kohta ajakava alusel, mis vastab juhtumi ulatusele ja raskusastmele.

3. Ravimiamet ja liikmesriikide pädevad asutused ning müügiloa hoidjad teavitavad üksteist, kui tehakse kindlaks uus või muutunud risk või riski-kasu suhte muutumine.

4. Liikmesriigid tagavad, et müügiloa hoidjad teatavad ravimiametile ja liikmesriigi pädevatele asutustele kindlaks tehtud uutest või muutunud riskidest või ravimi riski-kasu suhte muutumisest.

6.jagu

Liidu kiirmenetlus

Artikkel 114

Liidu kiirmenetluse algatamine

1. Liikmesriik või vajaduse korral komisjon algatab ravimiohutuse järelevalve andmete hindamisest tulenevate kahtluste alusel käesoleva jao kohase menetluse (edaspidi „liidu kiirmenetlus“) ning teavitab sellest teisi liikmesriike, ravimiametit ja komisjoni, kui

a) tal on kavas peatada või tühistada müügiluba;

b) tal on kavas keelata ravimi tarnimine;

c) tal on kavas keelduda müügiloa pikendamisest või

d) müügiloa hoidja on talle teatanud, et müügiloa hoidja on ohutusalaste kahtluste alusel katkestanud ravimi turule laskmise või võtnud meetmeid müügiloa tühistamiseks või kavatseb nimetatud meetmeid võtta või ei ole taotlenud müügiloa pikendamist.

2. Liikmesriik või vajaduse korral komisjon teavitab ravimiohutuse järelevalve andmete hindamisest tulenevate kahtluste alusel teisi liikmesriike, ravimiametit ja komisjoni, kui ta leiab, et on vaja teatada ravimi uutest vastunäidustustest, vähendada ravimi soovituslikku annust või piirata ravimi näidustusi. Teates kirjeldatakse kaalutavat meedet ja esitatakse selle põhjendus.

Kui esimeses lõigus osutatud juhtudel peetakse vajalikuks võtta kiireloomulisi meetmeid, algatab liikmesriik või vajaduse korral komisjon liidu kiirmenetluse.

Kui III peatüki 3. ja 4. jao kohaselt müügiloa saanud ravimite puhul ei algatata liidu kiirmenetlust, teavitatakse juhtumist koordineerimisrühma.

Kui tegemist on liidu huvidega, kohaldatakse artiklit 95.

3. Kui algatatakse liidu kiirmenetlus, kontrollib ravimiamet, kas ohutusalane kahtlus on seotud muude ravimitega kui see, mida teave hõlmab, või kas ohutusalane kahtlus on ühine kõigi sama ravimivaliku või ravimirühma ravimite puhul.

Kui asjaomane ravim on müügiloa saanud rohkem kui ühes liikmesriigis, teavitab ravimiamet põhjendamatu viivituseta liidu kiirmenetluse algatajat kontrolli tulemustest ning kohaldatakse artiklites 115 ja 116 sätestatud menetlusi. Vastasel juhul tegeleb ohutusalase kahtlusega asjaomane liikmesriik. Ravimiamet või vajaduse korral liikmesriik teeb teabe liidu kiirmenetluse algatamise kohta kättesaadavaks müügiloa hoidjatele.

4. Ilma et see piiraks lõigete 1 ja 2 ning artiklite 115 ja 116 kohaldamist, võib liikmesriik juhul, kui on vaja võtta kiireloomulisi meetmeid rahvatervise kaitseks, peatada müügiloa ja keelata asjaomase ravimi kasutamise oma territooriumil seni, kuni liidu kiirmenetluses võetakse vastu lõplik otsus. Liikmesriik teavitab oma meetmete võtmise põhjustest komisjoni, ravimiametit ja teisi liikmesriike hiljemalt järgmisel tööpäeval.

5. Komisjon võib artiklites 115 ja 116 sätestatud menetluse mis tahes etapis nõuda liikmesriigilt, kus ravimile on müügiluba antud, et ta võtaks viivitamata ajutisi meetmeid.

Kui lõigete 1 ja 2 kohaselt määratud menetluse kohaldamisala hõlmab ravimeid, millele on antud tsentraliseeritud müügiluba, võib komisjon liidu kiirmenetluse mis tahes etapis viivitamatult võtta kõnealuste müügilubadega seotud ajutisi meetmeid.

6. Käesolevas artiklis osutatud teave võib olla seotud konkreetse ravimi, ravimivaliku või ravimirühmaga.

Kui ravimiamet teeb kindlaks, et ohutusalane kahtlus on seotud rohkemate ravimitega kui need, mida teave hõlmab, või et ohutusalane kahtlus on ühine kõigi sama ravimivaliku või ravimirühma ravimite puhul, laiendab ta menetluse kohaldamisala.

Kui liidu kiirmenetlus hõlmab ravimivalikut või ravimiklassi, kaasatakse menetlusse ka tsentraliseeritud müügiloaga hõlmatud ravimid, mis kuuluvad sellesse ravimivalikusse või ravimirühma.

7. Kui liikmesriik esitab lõigetes 1 ja 2 osutatud teavet, teeb ta ravimiametile kättesaadavaks kogu tema käsutuses oleva asjakohase teadusliku teabe ning kõik liikmesriigis tehtud hindamiste tulemused.

Artikkel 115

Teaduslik hindamine liidu kiirmenetluses

1. Pärast artikli 114 lõigetes 1 ja 2 osutatud teabe saamist avaldab ravimiamet Euroopa ravimite veebiportaali kaudu teate liidu kiirmenetluse algatamise kohta. Liikmesriigid võivad paralleelselt avaldada algatamise kohta teate oma riiklikus ravimite veebiportaalis.

Teates täpsustatakse artikli 114 kohaselt ravimiametile esitatud küsimuse asjaolud, asjassepuutuvad ravimid ja vajaduse korral asjaomased toimeained. Selles esitatakse teave müügiloa hoidjate, tervishoiutöötajate ja üldsuse õiguse kohta esitada ravimiametile menetluse seisukohalt asjakohast teavet ning märgitakse, kuidas sellist teavet esitada.

2. Ravimiametile artikli 114 kohaselt esitatud küsimust hindab ravimiohutuse riskihindamise komitee. [Muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 152 osutatud ettekandja teeb tihedat koostööd inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee määratud ettekandjaga ja asjaomaste ravimite referentliikmesriigiga.

Müügiloa hoidja võib esitada esimeses lõigus osutatud hindamise otstarbel kirjalikke märkusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võib korraldada avalikke kuulamisi, kui küsimuse kiireloomulisus seda võimaldab ning kui ta peab seda põhjendatud alustel, eelkõige seoses ohutusalase kahtluse ulatuse ja raskusastmega asjakohaseks. Kuulamised korraldatakse ravimiameti täpsustatud korra kohaselt ja nende toimumisest teatatakse Euroopa ravimite veebiportaali kaudu. Teates täpsustatakse ka osalemise kord.

Ravimiamet koostab asjaosalistega konsulteerides eeskirjad avalike kuulamiste korraldamise ja läbiviimise korra kohta kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikliga 163.

Kui müügiloa hoidjal või mõnel teisel isikul on kavas esitada menetluse raames käsitletava küsimuse seisukohalt asjakohast konfidentsiaalset teavet, võib ta taotleda luba esitada kõnealune teave ravimiohutuse riskihindamise komiteele kinnisel kuulamisel.

3. 60 päeva jooksul pärast teabe saamist esitab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjendatud soovituse, võttes nõuetekohaselt arvesse ravimi ravitoimet. Soovituses tuuakse esile võimalikud lahknevad seisukohad ja nende aluseks olevad põhjendused. Kiireloomulistel juhtudel võib ravimiohutuse riskihindamise komitee oma esimehe ettepanekul leppida kokku lühema tähtaja. Soovitus hõlmab mõnda järgmistest järeldustest või nende kombinatsiooni:

a) liidu tasandil ei ole vaja teha lisahindamist ega võtta lisameetmeid;

b) müügiloa hoidja peaks teavet veel hindama ning võtma kõnealuse hindamise tulemustest lähtuvalt järelmeetmeid;

c) müügiloa hoidja peaks laskma korraldada müügiloa saamise järgse ohutusuuringu ja tegema selle uuringu tulemuste järelhindamise;

d) liikmesriik või müügiloa hoidja peaks võtma riskivähendusmeetmeid;

e) müügiluba tuleks peatada, tühistada või jätta see pikendamata;

f) müügiluba tuleks muuta.

4. Lõike 3 punkti d kohaldamisel täpsustatakse soovituses, milliseid riskivähendusmeetmeid soovitatakse ja millised tingimused või piirangud peaksid müügiloa suhtes kehtima, sealhulgas rakendamise ajakava.

5. Kui lõike 3 punkti f kohaldamisel soovitatakse muuta ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust või pakendi infolehte või nendele teavet lisada, tuleb soovituses esitada sellise muudatuse või lisatava teabe sõnastus ning näidata koht, kuhu see ravimi omaduste kokkuvõttes, märgistusel või pakendi infolehel märkida.

Artikkel 116

Liidu kiirmenetluse raames antud soovitusega seotud järelmeetmed

1. Kui artikli 114 lõike 6 kohaselt määratud liidu kiirmenetluse kohaldamisala ei hõlma ühtegi tsentraliseeritud müügiluba, kaalub koordineerimisrühm 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt soovituse saamist seda soovitust ning võtab seisukoha asjaomase müügiloa kehtima jätmise, muutmise, peatamise, tühistamise või selle pikendamisest keeldumise kohta ja esitab muu hulgas kokkulepitud seisukoha rakendamise ajakava. Kui seisukoht on vaja võtta kiiresti, võib koordineerimisrühm oma esimehe ettepanekul leppida kokku lühema tähtaja.

2. Kui koordineerimisrühmas esindatud liikmesriigid saavutavad võetavate meetmete suhtes konsensusliku kokkuleppe, registreerib esimees kokkuleppe ning saadab selle müügiloa hoidjale ja liikmesriikidele. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed asjaomase müügiloa kehtima jätmiseks, muutmiseks, peatamiseks, tühistamiseks või selle pikendamisest keeldumiseks kooskõlas kokkuleppes määratud rakendamise ajakavaga.

Kui lepitakse kokku muutmises, esitab müügiloa hoidja liikmesriikide pädevatele asutustele määratud rakendamise ajakava kohaselt asjakohase muutmistaotluse, sealhulgas ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe.

Kui konsensuslikku kokkulepet ei suudeta saavutada, edastatakse komisjonile koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht ning komisjon kohaldab artiklis 42 sätestatud menetlust.

Kui koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide saavutatud kokkulepe või koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab koordineerimisrühm kokkuleppele või enamuse seisukohale üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest ning soovituse.

3. Kui artikli 114 lõike 6 kohaselt määratud menetluse kohaldamisala hõlmab vähemalt ühte tsentraliseeritud müügiluba, kaalub inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt soovituse saamist seda soovitust ning võtab vastu arvamuse asjaomase müügiloa kehtima jätmise, muutmise, peatamise, tühistamise või selle pikendamisest keeldumise kohta. Kui arvamus on vaja kiiresti vastu võtta, võib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oma esimehe ettepanekul leppida kokku lühema tähtaja.

Kui inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamus erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oma arvamusele üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslike põhjuste kohta ning soovituse.

4. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee lõikes 3 osutatud arvamuse alusel teeb komisjon rakendusaktidega järgmist:

a) võtab vastu liikmesriikidele adresseeritud otsuse meetmete kohta, mida tuleb võtta seoses liikmesriikides antud müügilubadega, mille suhtes kohaldatakse liidu kiirmenetlust;

b) kui arvamuse kohaselt on vaja võtta müügiloa suhtes regulatiivmeetmeid, võtab vastu otsuse muuta, peatada, tühistada või keelduda pikendamast tsentraliseeritud müügiluba, mille suhtes kehtib käesolevas jaos sätestatud kord.

5. Lõike 4 punktis a osutatud otsuse vastuvõtmise ja selle liikmesriikides rakendamise suhtes kohaldatakse artiklit 42.

6. Lõike 4 punktis b osutatud otsuse suhtes kohaldatakse [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklit 13. Kui komisjon sellise otsuse vastu võtab, võib ta vastu võtta ka [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 55 kohase liikmesriikidele adresseeritud otsuse.

7.jagu

Müügiloa saamise järgsete ohutusuuringute järelevalve

Artikkel 117

Müügiloa saamise järgsed mittesekkuvad ohutusuuringud

1. Käesolevat jagu kohaldatakse müügiloa saamise järgsete mittesekkuvate ohutusuuringute suhtes, mille on algatanud ja mida juhib või rahastab müügiloa hoidja vabatahtlikult või artikli 44 või 87 alusel kehtestatud kohustuse kohaselt ning mille käigus kogutakse patsientidelt või tervishoiutöötajatelt ohutusalast teavet.

2. Käesolev jagu ei piira liikmesriikide ja liidu selliste nõuete kohaldamist, mille eesmärk on tagada müügiloa saamise järgsetes mittesekkuvates ohutusuuringutes osalejate heaolu ja õigused.

3. Uuringuid ei tehta, kui nende tegemine edendab ravimi kasutamist.

4. Tervishoiutöötajatele võib tasuda müügiloa saamise järgsetes mittesekkuvates ohutusuuringutes osalemise eest ainult nii, et kompenseeritakse selleks kulunud aeg ja tehtud kulutused.

5. Liikmesriigi pädev asutus võib nõuda müügiloa hoidjalt uuringuplaani ja vahearuannete esitamist nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus uuring korraldatakse.

6. Müügiloa hoidja saadab 12 kuu jooksul pärast andmete kogumise lõppu uuringu lõpparuande nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus uuring korraldati.

7. Uuringu tegemise ajal jälgib müügiloa hoidja uuringu käigus tekkivat teavet ja hindab selle mõju asjaomase ravimi riski-kasu suhtele.

Kogu uus teave, mis võib ravimi riski-kasu suhte hindamist mõjutada, edastatakse vastavalt artiklile 90 selle liikmesriigi pädevatele asutustele, kus ravimile müügiluba anti.

Teises lõigus sätestatud kohustus ei puuduta teavet uuringute tulemuste kohta, mille müügiloa hoidja teeb kättesaadavaks perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete kaudu, nagu on sätestatud artiklis 107.

8. Artikleid 118–121 kohaldatakse üksnes lõikes 1 osutatud uuringute suhtes, mis viiakse läbi artikli 44 või 87 alusel kehtestatud kohustuse kohaselt.

Artikkel 118

Kokkulepe müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu plaani kohta

1. Enne ohutusuuringu tegemist esitab müügiloa hoidja uuringuplaani kavandi ravimiohutuse riskihindamise komiteele, välja arvatud juhul, kui ohutusuuring tehakse ainult ühes liikmesriigis, kes nõuab artikli 87 kohast uuringut. Sellise uuringu puhul esitab müügiloa hoidja uuringuplaani kavandi selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus uuring korraldatakse.

2. 60 päeva jooksul pärast lõikes 1 osutatud uuringuplaani kavandi esitamist väljastab liikmesriigi pädev asutus või vajaduse korral ravimiohutuse riskihindamise komitee

a) kirja, milles kinnitatakse uuringuplaani kavand;

b) üksikasjalikult põhjendatud keelduva kirja, kui

   i) liikmesriigi pädev asutus või komitee leiab, et uuringu tegemine edendab ravimi kasutamist;

   ii) liikmesriigi pädev asutus või komitee leiab, et uuringu ülesehitus ei täida uuringu eesmärke, või

c) kirja, milles teatatakse müügiloa hoidjale, et uuring on kliiniline uuring, mis kuulub määruse (EL) nr 536/2014 kohaldamisalasse.

3. Uuringut võib alustada ainult liikmesriigi pädeva asutuse või vajaduse korral ravimiohutuse riskihindamise komitee kirjaliku kinnituse alusel.

Kui lõike 2 punktis a osutatud uuringuplaani kavandi kinnitus on väljastatud, edastab müügiloa hoidja uuringuplaani nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus uuring korraldada kavatsetakse, ning võib seejärel alustada uuringut kinnitatud plaani kohaselt.

Artikkel 119

Müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu plaani ajakohastamine

Pärast seda, kui uuringut on alustatud, esitatakse kõik uuringuplaani tehtavad olulisemad muudatused enne nende rakendamist liikmesriigi pädevale asutusele või vajaduse korral ravimiohutuse riskihindamise komiteele. Liikmesriigi pädev asutus või vajaduse korral ravimiohutuse riskihindamise komitee hindab muudatusi ja teavitab müügiloa hoidjat oma heakskiidust või vastuolekust. Vajaduse korral teavitab müügiloa hoidja liikmesriike, kus uuringut tehakse.

Artikkel 120

Müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu lõpparuanne

1. Pärast uuringu lõpuleviimist esitatakse liikmesriigi pädevale asutusele või ravimiohutuse riskihindamise komiteele 12 kuu jooksul pärast andmete kogumise lõppu uuringu lõpparuanne, kui liikmesriigi pädev asutus või vajaduse korral ravimiohutuse riskihindamise komitee ei ole andnud kirjalikku vabastust.

2. Müügiloa hoidja hindab, kas uuringu tulemused mõjutavad müügiluba, ning esitab vajaduse korral liikmesriikide pädevatele asutustele müügiloa muutmise taotluse.

3. Koos uuringu lõpparuandega esitab müügiloa hoidja elektroonilisel teel liikmesriigi pädevale asutusele või ravimiohutuse riskihindamise komiteele uuringu tulemuste kokkuvõtte.

Artikkel 121

Soovitused pärast müügiloa saamise järgsete mittesekkuvate ohutusuuringute lõpparuande esitamist

1. Pärast müügiloa hoidjaga konsulteerimist võib ravimiohutuse riskihindamise komitee uuringu tulemuste alusel esitada müügiloa kohta põhjendatud soovitused. Soovitustes tuuakse esile võimalikud lahknevad seisukohad ja nende aluseks olevad põhjendused.

2. Kui esitatakse soovitus riiklikku müügiluba muuta, see peatada või tühistada, lepivad koordineerimisrühmas esindatud liikmesriigid lõikes 1 osutatud soovitust arvesse võttes kokku oma seisukoha selles küsimuses ning lisavad kokkulepitud seisukoha rakendamise ajakava.

Kui koordineerimisrühmas esindatud liikmesriigid saavutavad võetavate meetmete suhtes konsensusliku kokkuleppe, registreerib esimees kokkuleppe ning saadab selle müügiloa hoidjale ja liikmesriikidele. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed asjaomase müügiloa muutmiseks, peatamiseks või tühistamiseks kooskõlas kokkuleppes määratud rakendamise ajakavaga.

Kui lepitakse kokku muutmises, esitab müügiloa hoidja liikmesriikide pädevatele asutustele määratud rakendamise ajakava kohaselt asjakohase muutmistaotluse, sealhulgas ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe.

Kokkulepe tehakse üldsusele kättesaadavaks [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 104 kohaselt loodud Euroopa ravimite veebiportaalis.

3. Kui konsensuslikku kokkulepet ei suudeta saavutada, edastatakse komisjonile koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht ning komisjon kohaldab artiklis 42 sätestatud menetlust.

4. Kui koordineerimisrühmas esindatud liikmesriikide saavutatud kokkulepe või liikmesriikide enamuse seisukoht erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab koordineerimisrühm kokkuleppele või enamuse seisukohale üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest ning soovituse.

8.jagu

Rakendamine, juhendid ja aruandlus

Artikkel 122

Ravimiohutuse järelevalvega seotud rakendusmeetmed

1. Selleks, et ühtlustada käesolevas direktiivis sätestatud ravimiohutuse järelevalve tegemist, võtab komisjon vastu rakendusmeetmed seoses järgmiste I lisas ning artiklites 96, 99, 100, 105–107, 113, 118 ja 120 sätestatud ravimiohutuse järelevalve toimingutega ning sätestab järgmise:

a) müügiloa hoidja peetava ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku sisu ja eeskirjad selle toimiku pidamise kohta;

b) liikmesriikide pädevate asutuste ja müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalvega seotud kvaliteedisüsteemi miinimumnõuded;

c) eeskirjad rahvusvaheliselt kokkulepitud terminite, vormide ja standardite kasutamise kohta ravimiohutuse järelevalves;

d) andmebaasis Eudravigilance olevate andmete seire miinimumnõuded, et teha kindlaks uusi riske või muutunud riske;

e) nende elektrooniliselt edastatavate teadete vorm ja sisu, mille abil liikmesriigid ja müügiloa hoidjad esitavad andmeid arvatavate kõrvaltoimete kohta;

f) elektrooniliselt edastatavate perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete ja riskijuhtimiskavade vorm ja sisu;

g) müügiloa saamise järgsete ohutusuuringute plaanide, kokkuvõtete ja lõpparuannete vorm.

2. Kõnealustes meetmetes võetakse arvesse rahvusvahelist ühtlustamist ravimiohutuse järelevalve valdkonnas. Need meetmed võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud regulatiivkomitee menetlusega.

Artikkel 123

Juhendid ravimiohutuse järelevalve hõlbustamiseks

Ravimiamet koostab koostöös liikmesriikide pädevate asutuste ja teiste huvitatud isikutega***, sealhulgas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 162 osutatud isikutega,*** järgmised juhendid: **[ME 234]**

a) ravimiohutuse järelevalve hea tava juhendid nii pädevate asutuste kui ka müügiloa hoidjate jaoks;

aa) suunised riiklikele pädevatele asutustele patsientide ja tervishoiutöötajate tõhusa kaasamise kohta andmete kogumisse ja ravimitega seotud riskidest teatamisse ravimiohutuse järelevalve toimingute raames; **[ME 235]**

b) teaduslikud juhendid müügiloa saamise järgsete tõhususuuringute kohta.

Artikkel 124

Aruandlus ravimiohutuse järelevalve ülesannete täitmise kohta

Ravimiamet avaldab iga kolme aasta järel aruande, mis kirjeldab, kuidas liikmesriigid ja ravimiamet on täitnud ravimiohutuse järelevalve ülesandeid. Esimene aruanne avaldatakse kolm aastat pärast [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] kohaldamise alguskuupäeva.

X peatükk

Homöopaatilised ~~ravimid~~***tooted*** ja traditsioonilised taimsed ravimid **[ME 236]**

1.jagu

Homöopaatiliste ravimite suhtes kohaldatavad erisätted

Artikkel 125

Homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** registreerimine või neile müügiloa andmine **[ME 237]**

1. Liikmesriigid tagavad, et liidus toodetud ja turule lastud homöopaatilised ~~ravimid~~***tooted*** registreeritakse kooskõlas artiklitega 126 ja 127 või neile antakse müügiluba kooskõlas artikli 133 lõikega 1, välja arvatud juhul, kui sellised homöopaatilised ~~ravimid~~***tooted*** on registreeritud või neile on antud müügiluba liikmesriigi õigusaktide alusel hiljemalt 31. detsembril 1993. Registreerimise korral kohaldatakse III peatüki 3. ja 4. jagu ning artikli 38 lõikeid 1, 2 ja 3. **[ME 238]**

2. Liikmesriigid kehtestavad homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** jaoks artiklis 126 osutatud lihtsustatud registreerimiskorra. **[ME 239]**

Artikkel 126

Homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** registreerimise lihtsustatud kord **[ME 240]**

1. Lihtsustatud registreerimiskorda võib kohaldada homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** suhtes, mis vastavad kõigile järgmistele tingimustele: **[ME 241]**

a) neid manustatakse suu kaudu või välispidiselt;

b) ~~ravimi~~***homöopaatilise toote*** märgistusest ega ühestki sellega seotud teabest ei ilmne konkreetseid näidustusi; **[ME 242]**

c) lahjendusaste on piisav ~~ravimi~~***homöopaatilise toote*** ohutuse tagamiseks. **[ME 243]**

Punkti c tähenduses ei tohi ~~ravim~~***homöopaatiline toode*** sisaldada rohkem kui üht kümnetuhandikku emalahusest või rohkem kui üht sajandikku väikseimast tavameditsiinis kasutatavast annusest selliste toimeainete puhul, mille olemasolu tavameditsiinis kasutatavas ~~ravimis~~***tootes*** nõuab arstiretsepti esitamist. **[ME 244]**

Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte esimese lõigu punkti c muutmiseks, et võtta arvesse teaduse arengut.

Liikmesriigid määravad homöopaatilise ravimi registreerimise ajal selle väljastamiseks homöopaatilise ~~ravimi~~***toote*** retsepti alusel väljastamise staatuse. **[ME 245]**

2. Artikli 1 lõike 10 punktis c, artiklis 30, III peatüki 6. jaos ning artiklites 191, 195 ja 204 sätestatud kriteeriume ja eeskirju kohaldatakse analoogia põhjal homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** registreerimise lihtsustatud korra suhtes, välja arvatud ravimi tõhususe tõendamine. **[ME 246]**

Artikkel 127

Lihtsustatud registreerimiskorra kohaldamise taotlusele esitatavad nõuded

Lihtsustatud registreerimiskorra kohaldamise taotlus võib hõlmata mitut ühest ja samast homöopaatilisest lähteainest või samadest homöopaatilistest lähteainetest saadud homöopaatilist ~~ravimit~~***toodet***. Taotlusele lisatakse järgmine teave, mis tõendab eelkõige asjaomaste homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** ravimikvaliteeti ja kõigi partiide ühetaolisust: **[ME 247]**

a) homöopaatilis(t)e lähteaine(te) teaduslik või muu farmakopöas esitatud nimetus ning erinevad registreeritavad manustamisviisid, ravimivormid ja lahjendusastmed;

b) toimik, milles kirjeldatakse homöopaatilis(t)e lähteaine(te) saamist ja kontrollimist ning milles on piisava kirjanduse alusel põhjendatud kõnealus(t)e aine(te) homöopaatiline kasutus;

c) iga ravimivormi tootmis- ja kontrolliandmestik ning lahjendamise ja potentseerimise meetodi kirjeldus;

d) asjaomase homöopaatilise ~~ravimi~~***toote*** tootmisluba; **[ME 248]**

e) koopia sama homöopaatilise ~~ravimi~~***toote*** kohta teistes liikmesriikides tehtud registrikannetest või väljaantud lubadest; **[ME 249]**

f) üks või mitu registreeritava homöopaatilise ~~ravimi~~***toote*** välis- ja esmapakendi maketti; **[ME 250]**

g) andmed homöopaatilise ~~ravimi~~***toote*** stabiilsuse kohta. **[ME 251]**

Artikkel 128

Detsentraliseeritud ja vastastikuse tunnustamise menetluste kohaldamine homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** suhtes **[ME 252]**

1. Artikli 38 lõikeid 4 ja 6 ning artikleid 39–42 ja 95 ei kohaldata artiklis 126 osutatud homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** suhtes. **[ME 253]**

2. III peatüki 3.–5. jagu ei kohaldata artikli 133 lõikes 2 osutatud homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** suhtes. **[ME 254]**

Artikkel 129

Homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** märgistamine **[ME 255]**

Homöopaatilised ~~ravimid~~***tooted***, välja arvatud artikli 126 lõikes 1 osutatud ~~ravimid~~***tooted***, märgistatakse VI peatüki kohaselt ning nende märgistusel peab olema selge ja loetav viide nende homöopaatilise olemuse kohta. **[ME 256]**

Artikkel 130

Teatavate homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** märgistamise erinõuded **[ME 257]**

1. Artikli 126 lõikes 1 osutatud homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** märgistusel ja vajaduse korral pakendil on lisaks sõnadele „homöopaatiline ~~ravim~~***toode***“ üksnes järgmine teave: **[ME 258]**

a) lähteaine(te) teaduslik nimetus, millele järgneb lahjendusaste; need esitatakse artikli 4 punkti 62 kohaselt kasutatud farmakopöa tähiste abil;

b) registreeringu hoidja ja vajaduse korral tootja nimi ja aadress;

c) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis;

d) ravimivorm;

e) kõlblikkusaeg selgelt (kuu, aasta);

f) müügipakendi sisu;

g) säilitamise eritingimused (kui neid on);

h) erihoiatus, kui see on ravimi puhul vajalik;

i) tootja partii number;

j) registrinumber;

k) kirje „homöopaatiline ~~ravim~~***toode*** ilma heakskiidetud näidustusteta“; **[ME 259]**

l) hoiatus, mis soovitab sümptomite püsimisel nõu pidada arstiga.

Esimese lõigu punkti a puhul võib juhul, kui homöopaatiline ~~ravim~~***toode*** koosneb kahest või enamast lähteainest, lisada märgistusele lähteainete teaduslikele nimetustele väljamõeldud nime. **[ME 260]**

2. Olenemata lõikest 1 võivad liikmesriigid nõuda, et kasutataks teatavat liiki märgistust, millele oleks märgitud

a) homöopaatilise ~~ravimi~~***toote*** hind; **[ME 261]**

b) sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimused.

Artikkel 131

Homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** reklaam **[ME 262]**

1. Homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** suhtes kohaldatakse XIII peatükki. **[ME 263]**

2. Erandina lõikest 1 ei kohaldata artikli 126 lõikes 1 osutatud ~~ravimite~~***toodete*** suhtes artikli 176 lõiget 1. **[ME 264]**

Siiski võib selliste homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** reklaamis kasutada ainult artikli 130 lõikes 1 kindlaksmääratud teavet. **[ME 265]**

Artikkel 132

Homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** kohta teabe vahetamine **[ME 266]**

Liikmesriigid annavad üksteisele liidus toodetud ja turustatud homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** kvaliteedi ja ohutuse tagamiseks vajalikku teavet, eelkõige artiklites 202 ja 203 osutatud teavet. **[ME 267]**

Artikkel 133

Homöopaatiliste ~~ravimitega~~***toodetega*** seotud muud nõuded **[ME 268]**

1. Homöopaatilistele ~~ravimitele~~***toodetele***, välja arvatud artikli 126 lõikes 1 osutatud ~~ravimid~~***tooted***, antakse müügiluba kooskõlas artiklitega 6, 9 ja 14 ning need märgistatakse vastavalt VI peatükile. **[ME 269]**

2. Liikmesriik võib kehtestada või või jätta kehtima oma territooriumil homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** (v.a artikli 126 lõikes 1 osutatud ~~ravimid~~***tooted***) mittekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute erinormid kooskõlas selles liikmesriigis kohaldatavate homöopaatiapõhimõtete ja -näitajatega. **[ME 270]**

Sellisel juhul teatab asjaomane liikmesriik kehtivatest erinormidest komisjonile.

3. IX peatükki kohaldatakse homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** suhtes, välja arvatud artikli 126 lõikes 1 osutatud ~~ravimid~~***tooted***. Homöopaatiliste ~~ravimite~~***toodete*** suhtes kohaldatakse XI peatükki, XII peatüki 1. jagu ja XIV peatükki. **[ME 271]**

2.jagu

Traditsiooniliste taimsete ravimite suhtes kohaldatavad erisätted

Artikkel 134

Traditsiooniliste taimsete ravimite registreerimise lihtsustatud kord

1. Lihtsustatud registreerimiskorda (edaspidi „traditsioonilise kasutusviisi registreerimine“) võib kohaldada taimsete ravimite suhtes, mis vastavad kõigile järgmistele tingimustele:

a) neil on eranditult traditsioonilistele taimsetele ravimitele omased näidustused ning oma koostise ja otstarbe tõttu on nad ette nähtud ja kavandatud kasutamiseks ilma arsti järelevalveta diagnoosimise, retsepti väljakirjutamise või ravi jälgimise eesmärgil;

b) need on eranditult manustamiseks vastavalt kindlaksmääratud tugevusele ja annustamisele;

c) need on suu kaudu manustatavad, välispidiseks kasutamiseks ette nähtud või sissehingatavad preparaadid;

d) artikli 136 lõike 1 punktis c sätestatud traditsioonilise kasutamise periood on möödunud;

e) andmed artikli 136 lõike 1 punktis c osutatud taimse ravimi traditsioonilise kasutamise kohta on piisavad.

Esimese lõigu punktis e osutatud andmeid ravimi kasutamise kohta loetakse piisavaks, kui taimne ravim on osutunud kindlaksmääratud kasutamistingimustes kahjutuks ning selle farmakoloogiline toime või tõhusus on pikaajalise kasutamise ja kogemuste alusel tõenäoline.

2. Olenemata artikli 4 lõike 1 punktist 64 ei takista selliste vitamiinide või mineraalide olemasolu taimses ravimis, mille ohutuse kohta on olemas hästi dokumenteeritud tõendusmaterjal, taimse ravimi registreerimist vastavalt lõikele 1, tingimusel et nende vitamiinide või mineraalide mõju täiendab taimsete toimeainete mõju kindlaksmääratud väidetava(te) näidustus(t)e suhtes.

3. Kui aga pädevad asutused leiavad, et lõikes 1 sätestatud tingimustele vastav taimne ravim (edaspidi „traditsiooniline taimne ravim“) vastab artikli 5 kohase riikliku müügiloa või artikli 126 kohase lihtsustatud registreerimise kriteeriumidele, siis käesoleva jao sätteid ei kohaldata.

Artikkel 135

Traditsioonilist taimset ravimit käsitleva taotluse esitamine

1. Taotleja ja traditsioonilise kasutusviisi registreeringu hoidja peavad asuma liidus.

2. Taotleja esitab traditsioonilise kasutusviisi registreerimiseks taotluse asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

Artikkel 136

Traditsioonilise kasutusviisi registreerimise taotlusele esitatavad nõuded

1. Traditsioonilise kasutusviisi registreerimise taotlusele lisatakse

a) andmed ja dokumendid,

i) millele on osutatud I lisa punktides 1, 2, 3, 5–9, 16 ja 17;

ii) I lisas osutatud farmatseutiliste katsete tulemused;

iii) ravimi omaduste kokkuvõte ilma V lisas kindlaksmääratud kliiniliste andmeteta;

iv) artikli 4 lõike 1 punktis 64 või artikli 134 lõikes 2 osutatud kombinatsioonide puhul teave, millele on osutatud artikli 134 lõike 1 esimese lõigu punktis e, selliste kombinatsioonide kohta; kui üksikud toimeained ei ole piisavalt tuntud, peavad andmed käsitlema ka üksikuid toimeaineid;

b) taotlejale teises liikmesriigis või kolmandas riigis antud riiklik müügiluba või registreering taimse ravimi turule laskmiseks ja iga otsuse üksikasjad, millega keeldutakse riikliku müügiloa andmisest või registreerimisest kas liidus või kolmandas riigis, ning kõigi selliste otsuste põhjendused;

c) bibliograafilised tõendid või eksperdiarvamused selle kohta, et kõnealust taimset ravimit või vastavat ravimit on meditsiiniliselt kasutatud vähemalt 30 aasta jooksul enne taotluse esitamise kuupäeva, sealhulgas vähemalt 15 aastat liidus;

d) bibliograafiline ülevaade ohutusandmete kohta koos eksperdiaruandega ja liikmesriigi pädeva asutuse täiendava taotluse korral taimse ravimi ohutuse hindamiseks vajalikud andmed.

Esimese lõigu punkti c kohaldamisel koostab taimsete ravimite töörühm selle liikmesriigi nõudel, kus traditsioonilise kasutusviisi registreerimise taotlus on esitatud, arvamuse nende tõendite piisavuse kohta, mis kinnitavad taimse ravimi või vastava taimse ravimi pikaajalist kasutamist vastavalt esimese lõigu punktile c. Liikmesriik esitab asjaomased dokumendid, mis toetavad esildise tegemist.

Kui esimese lõigu punkti d kohaldamisel ei ole üksikud toimeained piisavalt tuntud, peavad esimese lõigu punkti a alapunktis iv osutatud andmed käsitlema ka üksikuid toimeaineid.

II lisa kohaldatakse analoogia põhjal esimese lõigu punktis a nimetatud andmete ja dokumentide suhtes.

2. Lõike 1 esimese lõigu punktis c sätestatud nõue näidata meditsiinilist kasutust 30 aasta jooksul on täidetud isegi siis, kui taimse ravimi turustamine ei ole toimunud konkreetse müügiloa alusel. Nõue on täidetud ka siis, kui taimse ravimi koostisosade arvu või kogust on selle aja jooksul vähendatud.

3. Kui taimset ravimit on liidus kasutatud vähem kui 15 aastat, kuid see vastab muus osas lõike 1 kohastele traditsioonilise kasutusviisi registreerimise nõuetele, suunab selle liikmesriigi pädev asutus, kus traditsioonilise kasutusviisi registreerimise taotlus on esitatud, traditsioonilise taimse ravimi taotluse taimsete ravimite töörühmale ja esitab seda esildist toetavad asjakohased dokumendid.

Taimsete ravimite töörühm kaalub, kas muud kriteeriumid kui artiklis 134 traditsioonilise kasutusviisi registreerimise puhul osutatud traditsioonilise kasutamise perioodi puudutav kriteerium on täidetud. Kui taimsete ravimite töörühm peab seda võimalikuks, koostab ta artikli 141 lõikes 3 osutatud liidu ravimtaimemonograafia, mida liikmesriigi pädev asutus peab traditsioonilise kasutusviisi registreerimise taotluse kohta lõpliku otsuse tegemisel arvesse võtma.

Artikkel 137

Vastastikuse tunnustamise kohaldamine traditsiooniliste taimsete ravimite suhtes

1. Artikli 134 alusel väljastatud traditsioonilise kasutusviisi registreeringu suhtes kohaldatakse analoogia põhjal III peatüki 3.–5. jagu, tingimusel et

a) artikli 141 lõike 3 kohaselt on koostatud liidu ravimtaimemonograafia või

b) traditsiooniline taimne ravim koosneb artiklis 139 osutatud loetelus sisalduvatest taimsetest ainetest, taimsetest preparaatidest või nende kombinatsioonist.

2. Lõikega 1 hõlmamata traditsiooniliste taimsete ravimite puhul võtab iga liikmesriigi pädev asutus traditsioonilise kasutusviisi registreerimise taotluste hindamisel nõuetekohaselt arvesse teise liikmesriigi pädeva asutuse poolt kooskõlas käesoleva jaoga väljastatud registreeringuid.

Artikkel 138

Traditsiooniliste taimsete ravimite registreerimisest keeldumine

1. Traditsioonilise kasutusviisi registreerimisest keeldutakse siis, kui taotlus ei vasta artiklile 134, 135 või 136 või kui on täidetud vähemalt üks järgmistest tingimustest:

a) ravimi kvalitatiivne või kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele;

b) näidustused ei vasta artiklis 134 sätestatud tingimustele;

c) traditsiooniline taimne ravim võib olla tavapärastes kasutustingimustes kahjulik;

d) andmed traditsioonilise kasutuse kohta on ebapiisavad, eriti juhul, kui farmakoloogiline toime või tõhusus ei ole pikaajalise kasutamise ja kogemuste alusel tõenäoline;

e) ravimi kvaliteeti ei ole piisavalt tõendatud.

2. Liikmesriikide pädevad asutused teatavad taotlejale, komisjonile ja igale seda nõudvale liikmesriigi pädevale asutusele kõigist tehtud otsustest, millega keeldutakse traditsioonilise kasutusviisi registreerimisest, samuti keeldumise põhjustest.

Artikkel 139

Taimsete ainete, taimsete preparaatide ja nende kombinatsioonide loetelu

1. Komisjon võtab vastu rakendusaktid, millega kehtestatakse traditsioonilistes taimsetes ravimites kasutatavate taimsete ainete, taimsete preparaatide ja nende kombinatsioonide loetelu, võttes arvesse taimsete ravimite töörühma koostatud loetelu kavandit. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega. Loetelu sisaldab iga taimse aine kohta selle näidustust, kindlaksmääratud tugevust ja annustamist, manustamisviisi ja muud teavet, mis on vajalik taimse aine ohutuks kasutamiseks traditsioonilise taimse ravimina.

2. Kui traditsioonilise kasutusviisi registreerimise taotlus on seotud lõikes 1 osutatud loetelus sisalduva taimse aine, taimse preparaadi või nende kombinatsiooniga, ei ole artikli 136 lõike 1 punktides b, c ja d sätestatud andmeid vaja esitada ning artikli 138 lõike 1 punkte c ja d ei kohaldata.

3. Kui taimne aine, taime preparaat või nende kombinatsioon ei sisaldu enam lõikes 1 osutatud loetelus, tühistatakse seda ainet sisaldavate taimsete ravimite lõike 2 kohased registreeringud, kui kolme kuu jooksul ei esitata artikli 136 lõikes 1 osutatud andmeid ja dokumente.

Artikkel 140

Muud nõuded traditsioonilistele taimsetele ravimitele

1. Käesoleva jao kohaselt väljastatud traditsioonilise kasutusviisi registreeringute suhtes kohaldatakse mutatis mutandis käesoleva direktiivi artikli 1 lõike 5 punkte a ja b ning lõike 10 punkti c, artikleid 6–8, 29, 30, 44, 46, 90, 155, artikli 188 lõikeid 1 ja 11, artikleid 191, 195, 196, 198, artikli 199 lõiget 2, artikleid 202, 203 ja 204 ning IX ja XI peatükki ning komisjoni direktiivi 2003/94/EÜ ([51]).

2. Lisaks artiklite 63–66 ja 70–79 ning IV lisa nõuetele peab traditsioonilise taimse ravimi märgistus ja pakendi infoleht sisaldama märget selle kohta, et

a) ravim on traditsiooniline taimne ravim, mille konkreetsed näidustused põhinevad üksnes pikaajalisel kasutamiskogemusel, ning

([51]) Komisjoni 8. oktoobri 2003. aasta direktiiv 2003/94/EÜ, millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite ning inimestele mõeldud uuritavate ravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised (ELT L 262, 14.10.2003, lk 22).

b) kui traditsioonilise taimse ravimi kasutamise ajal haigusnähud ei kao või ilmneb kahjulik toime, ~~mida pakendi infolehel ei ole mainitud,~~ peaks kasutaja konsulteerima arsti või kvalifitseeritud tervishoiutöötajaga***; ning*** **[ME 272]**

ba) kasutaja konsulteerib arsti või pädeva tervishoiutöötajaga, et saada teavet võimalike vastunäidustuste või farmakoloogilise koostoime kohta muude ravimitega. **[ME 273]**

Liikmesriik võib nõuda, et märgistusel ja pakendi infolehel esitataks ka kõnealuse traditsioonilise kasutuse olemus.

3. Lisaks XIII peatüki nõuetele peab käesoleva jao kohaselt registreeritud traditsioonilise taimse ravimi reklaam sisaldama järgmist märget: „Traditsiooniline taimne ravim, mille konkreetsed näidustused põhinevad üksnes pikaajalisel kasutuskogemusel“. ***Lisateabe saamiseks konsulteerige tervishoiutöötajaga.*** **[ME 274]**

Artikkel 141

Taimsete ravimite töörühm

1. Luuakse [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 142 osutatud taimsete ravimite töörühm. Kõnealune töörühm on ravimiameti osa ja selle pädevus on järgmine:

a) traditsioonilise kasutusviisi registreeringute puhul:

   i) artikli 136 lõigetest 1 ja 3 tulenevate ülesannete täitmine;

   ii) artiklist 137 tulenevate ülesannete täitmine;

   iii) artikli 139 lõikes 1 osutatud taimsete ainete, taimsete preparaatide ja nende kombinatsioonide loetelu kavandi koostamine;

   iv) liidu monograafiate koostamine traditsiooniliste taimsete ravimite kohta, nagu osutatud lõikes 3;

b) taimsete ravimite müügilubade puhul taimsete ravimite kohta liidu ravimtaimemonograafiate koostamine, nagu osutatud lõikes 3;

c) artiklis 41 sätestatud ülesannete täitmine artiklis 134 osutatud traditsiooniliste taimsete ravimite puhul III peatüki 5. jao või artikli 95 kohaselt ravimiametile suunatud esildiste korral;

d) kui see on asjakohane, siis arvamuse avaldamine taimse aine kohta, kui III peatüki 5. jao või artikli 95 kohaselt suunatakse ravimiametile küsimus, mis puudutab taimseid aineid sisaldavaid ravimeid, mis ei ole traditsioonilised taimsed ravimid.

Asjakohane kooskõlastamine inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteega tagatakse menetlusega, mille määrab ravimiameti tegevdirektor kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 145 lõikega 10.

2. Iga liikmesriik nimetab taimsete ravimite töörühma ühe liikme ja ühe asendusliikme kolmeaastase ametiajaga, mida võib pikendada.

Asendusliikmed esindavad liikmeid ja hääletavad liikmete eest nende puudumise korral. Liikmed ja asendusliikmed valitakse vastavalt nende rollile ja kogemusele taimsete ravimite hindamisel ning nad esindavad liikmesriikide pädevaid asutusi.

Taimsete ravimite töörühma liikmed võivad kaasata töösse teaduslike või tehniliste erivaldkondade eksperte.

3. Taimsete ravimite töörühm koostab liidu ravimtaimemonograafiad taimsete ravimite kohta seoses artikli 13 kohaselt esitatud taotlustega ning samuti traditsiooniliste taimsete ravimite kohta.

Kui liidu ravimtaimemonograafiad on koostatud, võtavad liikmesriikide pädevad asutused neid taotluste läbivaatamisel arvesse. Kui ühtegi sellist liidu ravimtaimemonograafiat ei ole veel koostatud, võib viidata muudele asjakohastele monograafiatele, väljaannetele või andmetele.

Kui koostatakse uued liidu ravimtaimemonograafiad, kaalub traditsioonilise kasutusviisi registreeringu hoidja, kas registreerimistoimikut on vaja vastavalt muuta. Traditsioonilise kasutusviisi registreeringu hoidja teatab igast sellisest muudatusest asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

Ravimtaimede monograafiad avaldatakse.

4. Taimsete ravimite töörühma suhtes kohaldatakse analoogia põhjal [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 146 lõikeid 3–5, mida kohaldatakse töörühma suhtes.

5. Taimsete ravimite töörühm koostab oma töökorra.

XI peatükk

Tootmine ja import

1.jagu

Ravimite tootmine ja import

Artikkel 142

Tootmisluba

1. Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et ravimite tootmine nende territooriumil toimuks loa alusel (edaspidi „tootmisluba“). Tootmisluba on vaja ka siis, kui toodetavat ravimit kavatsetakse eksportida.

2. Lõikes 1 osutatud tootmisluba on vaja nii täieliku kui ka osalise tootmise jaoks, samuti eri protsessideks, mis on seotud osadeks jagamise, pakendamise või esitusviisiga.

3. Erandina lõikest 2 ei ole tootmisluba nõutav järgmistel juhtudel:

a) valmistamine, osadeks jagamine, pakendamise või esitusviisi muutmine, kui seda teevad apteegist ravimeid väljastavad apteekrid või liikmesriikides selleks volitatud isikud ainult jaemüügiks ***ja haiglate varustamiseks***, või **[ME 275]**

b) detsentraliseeritud tootmiskohad, kus toimuvad tootmis- või katsetamisetapid artikli 151 lõikes 3 osutatud keskse tootmiskoha pädeva isiku vastutusel.

4. Tootmisluba nõutakse ka ravimite importimiseks kolmandatest riikidest liikmesriiki.

Kolmandatest riikidest pärit ravimite impordile kohaldatakse käesolevat peatükki, artikli 195 lõiget 5 ja artiklit 198.

5. Liikmesriigid sisestavad teabe lõikes 1 osutatud tootmisloa kohta artikli 188 lõikes 15 osutatud liidu andmebaasi.

Artikkel 143

Tootmisloale esitatavad nõuded

1. Taotleja esitab tootmisloa saamiseks elektrooniliselt taotluse asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

Taotlus peab sisaldama järgmisi andmeid:

a) toodetavad või imporditavad ravimid ja ravimivormid, tootmistegevus ning tegevuse toimumise koht;

b) tõendid selle kohta, et taotlejate käsutuses on eespool nimetatud ravimite tootmiseks või importimiseks sobivad ja piisavad ruumid, tehniline sisseseade ja kontrollivahendid, mis vastavad asjaomases liikmesriigis artikli 8 kohaselt ravimite tootmise, kontrolli ja ladustamise suhtes sätestatud õiguslikele nõuetele;

c) tõendid selle kohta, et taotlejate käsutuses on vähemalt üks artiklis 151 sätestatud pädev isik;

d) selgitus selle kohta, kas tootmiskoht on keskne tootmiskoht, mis vastutab detsentraliseeritud tootmiskohtade järelevalve eest.

2. Taotleja esitab oma taotluses eespool nimetatut toetavad andmed elektrooniliselt.

Artikkel 144

Tootmisloa andmine

1. Asjaomase liikmesriigi pädeva asutuse ametlikud esindajad viivad läbi kontrolli, et tagada artikli 143 kohaselt esitatud taotluses esitatud andmete õigsus.

Kui andmete õigsus on esimese lõigu kohaselt kinnitatud, annab liikmesriigi pädev asutus tootmisloa või keeldub selle andmisest hiljemalt 90 päeva jooksul pärast artikli 143 kohaselt esitatud taotluse kättesaamist.

2. Artiklis 143 osutatud andmete nõuetekohase esitamise tagamiseks võib liikmesriigi pädev asutus anda tingimusliku tootmisloa.

Kesksete tootmiskohtade puhul sisaldab tootmisluba iga detsentraliseeritud tootmiskoha kohta kirjalikku kinnitust, et ravimitootja on kontrollinud detsentraliseeritud tootmiskoha vastavust artiklis 160 osutatud hea tootmistava põhimõtetele, tehes korrapäraseid auditeid kooskõlas artikli 147 lõike 1 esimese lõigu punktiga f.

3. Kui detsentraliseeritud tootmis- või katsetamistegevus toimub artikli 148 kohaselt registreeritud detsentraliseeritud tootmiskohas, kehtib tootmisluba ainult taotluses nimetatud ravimite, ravimivormide, tootmistoimingute ja ruumide suhtes ning vastava keskse tootmiskoha ruumide suhtes.

Artikkel 145

Tootmisloa muutmine

Kui tootmisloa hoidja taotleb artikli 143 lõike 1 teises lõigus osutatud andmete muutmist, muudab liikmesriigi pädev asutus tootmisluba hiljemalt 30 päeva jooksul alates taotluse esitamisest. Erandjuhtudel võib seda tähtaega pikendada 90 päevani.

Artikkel 146

Lisateabe nõudmine

Liikmesriigi pädev asutus võib nõuda taotlejalt lisateabe esitamist artikli 143 lõike 1 kohaselt esitatud andmete ja artiklis 151 osutatud pädeva isiku kohta; kui liikmesriigi pädev asutus esitab sellise nõude, peatatakse artikli 144 lõike 1 teises lõigus ja artiklis 145 osutatud tähtajad seni, kuni lisateave on esitatud.

Artikkel 147

Tootmisloa hoidja kohustused

1. Liikmesriigid tagavad, et

a) tootmisloa hoidja käsutuses on töötajad, kes vastavad liikmesriigis nii tootmise kui ka kontrolli suhtes kehtivatele õiguslikele nõuetele;

b) tootmisloa hoidja kõrvaldab tootmisloaga hõlmatud ravimid ainult kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusaktidega;

c) tootmisloa hoidja teavitab liikmesriigi pädevat asutust eelnevalt kõigist muudatustest, mida ta soovib artikli 143 kohaselt esitatud andmetesse teha;

d) tootmisloa hoidja võimaldab liikmesriigi pädeva asutuse ametlikele esindajatele igal ajal juurdepääsu oma ruumidele, ja kui keskse tootmiskohaga seotud tootmis- või katsetamistoimingud viiakse läbi detsentraliseeritud tootmiskohas, keskse või detsentraliseeritud tootmiskoha ruumidele;

e) tootmisloa hoidja võimaldab artiklis 151 osutatud pädevatel isikutel täita oma kohustusi, vajaduse korral ka detsentraliseeritud tootmiskohtades, näiteks andes tema käsutusse kõik vajalikud vahendid;

f) tootmisloa hoidja järgib kõigis asjakohastes tootmiskohtades ja igal ajal ravimite hea tootmistava põhimõtteid;

g) tootmisloa hoidja kasutab ainult toimeaineid, mis on valmistatud toimeainete hea tootmistava kohaselt ja mida turustatakse toimeainete heade turustamistava kohaselt;

h) tootmisloa hoidja teavitab viivitamata liikmesriigi pädevat asutust ja müügiloa hoidjat, kui ta saab teada, et tema tootmisloaga hõlmatud ravimid on või võivad olla võltsitud, olenemata sellest, kuidas ravimeid turustati;

i) tootmisloa hoidja kontrollib, et tootjad, importijad ja turustajad, kellelt ta toimeaineid hangib, on oma asukohaliikmesriigi pädevas asutuses registreeritud, ning

j) tootmisloa hoidja kontrollib toimeainete ja abiainete ehtsust ja kvaliteeti;

ja) tootmisloa hoidja kasutab asjakohast reoveekäitlussüsteemi; **[ME 276]**

jb) järgib artikli 22 kohaselt kindlaks määratud asjakohaseid riskimaandamismeetmeid. **[ME 277]**

Esimese lõigu punkti c kohaldamisel teavitatakse liikmesriigi pädevat asutust igal juhul viivitamata, kui artikli 143 lõike 1 punktis c ja artiklis 151 osutatud pädev isik ootamatult vahetub.

Punktide f ja g kohaldamisel kontrollivad tootmisloa hoidjad toimeainete tootja vastavust heale tootmistavale ja turustajate vastavust heale turustamistavale, viies läbi auditeid toimeainete tootja ja turustajate tootmis- ja turustamiskohtades. Tootmisloa hoidjad kontrollivad seda vastavust kas ise või nende nimel lepingu alusel tegutseva üksuse kaudu.

2. Tootmisloa hoidja tagab, et abiained sobivad ravimites kasutamiseks, tehes nõuetekohase riskihindamise alusel kindlaks asjakohase hea tootmistava.

3. Tootmisloa hoidja tagab lõike 2 kohaselt kindlaks tehtud asjakohase hea tootmistava kohaldamise. Tootmisloa hoidja dokumenteerib lõigete 1 ja 2 kohaselt võetud meetmed.

Artikkel 148

Detsentraliseeritud tootmiskohtade registreerimine ja loetellu kandmise protsess

1. Keskse tootmiskoha tootmisloa hoidja registreerib kõik oma detsentraliseeritud tootmiskohad vastavalt käesolevale artiklile.

2. Keskse tootmiskoha tootmisloa hoidja taotleb detsentraliseeritud tootmiskoha registreerimist selle liikmesriigi pädevalt asutuselt, kus detsentraliseeritud tootmiskoht asub.

3. Müügiloa hoidja võib keskse tootmiskohaga seotud tegevust alustada detsentraliseeritud tootmiskohas üksnes siis, kui detsentraliseeritud tootmiskoht on registreeritud artikli 188 lõikes 15 osutatud liidu andmebaasis ja detsentraliseeritud tootmiskoha asukohaliikmesriigi pädev asutus lisab andmebaasi lingi vastava keskse tootmiskoha loale.

4. Detsentraliseeritud tootmiskoha asukohaliikmesriigi pädev asutus vastutab artikli 188 kohaselt detsentraliseeritud tootmiskohas toimuva tootmis- ja katsetamistegevuse järelevalve eest.

5. Lõike 2 kohaldamisel esitab keskse tootmiskoha tootmisloa hoidja registreerimisvormi, mis peab sisaldama vähemalt järgmist teavet:

a) detsentraliseeritud tootmiskoha nimi või ärinimi ja alaline aadress ning tõend liidus asumise kohta;

b) ravimid, mille tootmis- või katsetamisetapid detsentraliseeritud tootmiskohas toimuvad, sealhulgas nende ravimite puhul tehtavad tootmis- või katsetamistoiminguid;

c) andmed detsentraliseeritud tootmiskoha ruumide ja asjaomaseks tegevuseks vajaliku tehnilise sisseseade kohta;

d) viide keskse tootmiskoha tootmisloale;

e) artikli 144 lõike 2 teises lõigus osutatud kirjalik kinnitus selle kohta, et ravimitootja on kontrollinud detsentraliseeritud tootmiskoha vastavust artiklis 160 osutatud hea tootmistava põhimõtetele, viies läbi auditid.

6. Detsentraliseeritud tootmiskoha üle lõike 4 kohast järelevalvet tegev liikmesriigi pädev asutus võib otsustada teha artikli 188 lõike 1 esimese lõigu punktis a osutatud kontrolli. Sellisel juhul teeb kõnealune pädev asutus koostööd keskse tootmiskoha järelevalve eest vastutava liikmesriigi pädeva asutusega.

7. Pärast detsentraliseeritud tootmiskoha registreerimist kooskõlas lõikega 2 lisab keskse tootmiskoha tootmisloa hoidja registreeritud detsentraliseeritud tootmiskoha keskse tootmiskoha tootmisloale.

8. Detsentraliseeritud tootmiskoha üle lõike 4 kohast järelevalvet tegev liikmesriigi pädev asutus teeb koostööd asjaomaste asutustega, kes vastutavad tootmis- või katsetamistegevuse järelevalve eest muude liidu õigusaktide alusel, seoses järgmisega:

a) detsentraliseeritud tootmiskohas toodetud ravimid, mille katsetamiseks või tootmiseks kasutatakse toorainet, muude asjakohaste liidu õigusaktidega reguleeritud ravimeid või ravimeid, mis on ette nähtud kombineerimiseks meditsiiniseadmetega;

b) kui konkreetseid tootmis- või katsetamistoiminguid tehakse inimpäritolu aineid sisaldavate, neist koosnevate või nendest saadud ravimitega, mille suhtes rakendatakse detsentraliseeritud tootmiskohas selliseid konkreetseid tootmis- või katsetamistoiminguid, mis on lubatud ka [inimpäritolu ainete määruse] alusel.

9. Kui see on asjakohane, ~~võivad~~***teevad*** kesksete ja detsentraliseeritud tootmiskohtade üle järelevalvet tegevad liikmesriigi pädevad asutused ~~teha~~ koostööd müügiloa järelevalve eest vastutava liikmesriigi pädeva asutusega.

Artikkel 149

Turvaelemendiga seotud tingimused

1. IV lisas osutatud turvaelemendid ei tohi olla osaliselt ega täielikult eemaldatud ega kaetud, välja arvatud juhul, kui on täidetud järgmised tingimused:

a) tootmisloa hoidja kontrollib enne kõnealuste turvaelementide osalist või täielikku eemaldamist või katmist, et ravim on ehtne ja seda ei ole rikutud;

b) tootmisloa hoidja täidab IV lisa nõudeid ja asendab kõnealused turvaelemendid turvaelementidega, mis võimaldavad samaväärselt kontrollida ravimi ehtsust, ravimit identifitseerida ja tõendada ravimi rikkumist. Kõnealune asendamine tehakse esmapakendit avamata.

Turvaelemente käsitatakse samaväärsena, kui need

i) vastavad artikli 67 lõike 2 alusel vastu võetud delegeeritud õigusaktides sätestatud nõuetele ning

ii) võimaldavad sama tõhusalt kontrollida ravimi ehtsust ja ravimit identifitseerida ning tõendada ravimi rikkumist;

c) turvaelementide asendamine toimub kohaldatava ravimite hea tootmistava kohaselt ning

d) turvaelementide asendamise üle teeb järelevalvet liikmesriigi pädev asutus.

2. Tootmisloa hoidjaid, kaasa arvatud neid, kes teevad lõikes 1 osutatud toiminguid, loetakse tootjateks ning seetõttu direktiivis 85/374/EMÜ nimetatud juhtudel ja tingimustel kahju eest vastutavaks.

Artikkel 150

Ravimid, mis võivad olla võltsitud

1. Erandina artikli 1 lõikest 2 ja ilma et see piiraks XII peatüki 1. jao kohaldamist, võtavad liikmesriigid vajalikud meetmed, et vältida niisuguste ravimite sattumist ringlusse, mis tuuakse liitu, kuid mida ei kavatseta liidus turule lasta, kui on piisavalt alust arvata, et need ravimid on võltsitud.

2. Liikmesriigid korraldavad patsiendi- ja tarbijaorganisatsioone ning vajaduse korral liikmesriikide täitevametnikke kaasavaid kohtumisi, et edastada avalikku teavet ennetamise ja täitmise tagamise vallas võetud meetmetest, mille eesmärk on võidelda ravimite võltsimisega.

3. Selleks et kindlaks määrata, millised on lõikes 1 osutatud vajalikud meetmed, on komisjonil õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada lõiget 1 ja täpsustada, milliseid kriteeriume tuleb arvesse võtta ja milliseid kontrolle teha, kui hinnatakse, kas sellised ravimid, mis on liitu sisse toodud, kuid mida ei kavatseta turule lasta, võivad olla võltsitud.

Artikkel 151

Pädeva isiku olemasolu

1. Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et tootmisloa hoidja käsutuses on alaliselt ja pidevalt vähemalt üks liidus asuv ja tegutsev pädev isik, kes vastab artiklis 152 sätestatud tingimustele ja vastutab eelkõige artiklis 153 sätestatud kohustuste täitmise eest.

2. Lõikes 1 osutatud vastutuse võib võtta tootmisloa hoidja, kes on füüsiline isik ja vastab isiklikult III lisas sätestatud tingimustele.

3. Kui tootmisluba antakse taotluses märgitud kesksele tootmiskohale vastavalt artikli 144 lõikele 3, vastutab lõikes 1 osutatud pädev isik ka artikli 153 lõikes 4 sätestatud ülesannete täitmise eest seoses detsentraliseeritud tootmiskohtadega.

Artikkel 152

Pädeva isiku kvalifikatsioon

1. Liikmesriigid tagavad, et artiklis 151 osutatud pädev isik vastab III lisas esitatud kvalifikatsioonitingimustele.

2. Tootmisloa hoidja ja pädev isik tagavad, et omandatud praktilised kogemused vastavad sertifitseeritavatele ravimiliikidele.

3. Liikmesriigi pädev asutus võib kehtestada asjakohased haldusmenetlused, et kontrollida, kas lõikes 1 osutatud pädev isik vastab III lisas esitatud tingimustele.

Artikkel 153

Pädeva isiku kohustused

1. Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et artiklis 151 osutatud pädev isik, ilma et see piiraks tema suhet tootmisloa hoidjaga, vastutab artiklis 154 osutatud korras järgmise tagamise eest:

a) asjaomastes liikmesriikides toodetud ravimite puhul selle eest, et kõik ravimipartiid oleksid toodetud ja kontrollitud kooskõlas kõnealuses liikmesriigis kehtivate õigusaktidega ja müügiloa nõuetega;

b) kolmandatest riikidest imporditud ravimite puhul, olenemata sellest, kas need on toodetud liidus või mitte, selle eest, et iga tootepartii oleks läbinud liikmesriigis täieliku kvalitatiivse analüüsi, vähemalt kõigi toimeainete kvantitatiivse analüüsi ja kõik muud katsed või kontrollid, mis on vajalikud ravimite kvaliteedi tagamiseks kooskõlas müügiloa nõuetega.

Ravimite puhul, mida kavatsetakse liidus turule lasta, tagab artiklis 151 osutatud pädev isik, et pakendile oleks kantud IV lisas osutatud turvaelemendid.

Ravimipartiid, mis on läbinud liikmesriigis esimese lõigu punktis b osutatud kontrolli, vabastatakse sellisest kontrollist, kui neid turustatakse teises liikmesriigis ning neile on lisatud pädeva isiku allkirjastatud kontrolliaruanded.

2. Kui on tegemist kolmandast riigist imporditud ravimitega ning kui liidu ja ekspordiriigi vahel on sõlmitud asjakohane kokkulepe, mis tagab, et tootja rakendab hea tootmistava standardeid, mis on vähemalt samaväärsed liidus kehtestatud standarditega, ja et ekspordiriik on teinud lõike 1 esimese lõigu punktis b osutatud kontrolli, võib pädeva isiku vabastada sellise kontrolli tegemise kohustusest.

3. Kõigil juhtudel ja eelkõige ravimite müüki lubamise korral peab pädev isik tõendama registris või selleks ettenähtud samaväärses vormingus, et kõik tootepartiid vastavad käesolevale artiklile; kõnealust registrit või samaväärset vormingut ajakohastatakse toimingute tegemise ajal ning see jääb liikmesriigi pädeva asutuse ametlike esindajate käsutusse asjaomase liikmesriigi õigusnormidega kindlaksmääratud ajaks ja igal juhul vähemalt viieks aastaks.

4. Artikli 151 lõike 3 kohaldamisel teeb pädev isik lisaks järgmist:

a) teeb järelevalvet selle üle, et detsentraliseeritud tootmiskohtades toimuv tootmis- või katsetamistegevus vastab artiklis 160 osutatud asjakohase hea tootmistava põhimõtetele ja müügiloale;

b) esitab artikli 144 lõike 2 teises lõigus osutatud kirjaliku kinnituse;

c) teatab detsentraliseeritud tootmiskoha asukohaliikmesriigi pädevale asutusele artikli 148 lõike 5 kohaselt esitatud registreerimisvormis esitatud andmetes toimunud muudatustest.

Viivitamata tuleb teatada kõigist muudatustest, mis võivad mõjutada detsentraliseeritud tootmiskohas toodetavate või katsetatavate ravimite kvaliteeti või ohutust.

Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakt, et täiendada esimese lõigu punkti c ja täpsustada, millise teate peab pädev isik esitama.

Artikkel 154

Kutsealane tegevusjuhend

1. Liikmesriigid tagavad, et artiklis 151 osutatud pädeva isiku kohustused täidetakse kas asjakohaste haldusmeetmete või kõnealuse isiku kutsealase tegevusjuhendi abil.

2. Liikmesriigid võivad ette näha, et artiklis 151 osutatud pädeva isiku tegevus peatatakse ajutiselt, kui tema suhtes algatatakse artiklis 153 sätestatud kohustuste täitmata jätmise tõttu haldus- või distsiplinaarmenetlus.

Artikkel 155

Ravimi ekspordisertifikaat

1. Liikmesriigid tõendavad tootja, eksportija või importiva kolmanda riigi pädeva asutuse taotlusel, et ravimitootjal on tootmisluba. Kui liikmesriigid väljastavad selliseid sertifikaate, peavad nad:

a) järgima Maailma Terviseorganisatsiooni kehtivat halduskorraldust;

b) esitama oma territooriumil juba loa saanud ekspordiks ettenähtud ravimite puhul ravimi omaduste kokkuvõtte, mille nad on kooskõlas artikliga 43 heaks kiitnud.

2. Kui ravimitootjal puudub müügiluba, esitab ta lõikes 1 osutatud sertifikaadi andmise eest vastutavatele pädevatele asutustele selgituse selle kohta, miks müügiluba ei ole.

2.jagu

Toimeainete tootmine, import ja turustamine

Artikkel 156

Toimeainete tootmine

Käesoleva direktiivi kohaldamisel hõlmab ravimi tootmisprotsessis kasutatavate toimeainete tootmine nii toimeaine täielikku kui ka osalist tootmist või importi ning erinevaid protsesse, mis on seotud toimeaine osadeks jagamise, pakendamise või esitusviisiga enne ravimisse lisamist, sealhulgas ümberpakendamist või ümbermärgistamist, näiteks toimeaine turustaja poolt.

Artikkel 157

Toimeainete importijate, tootjate ja turustajate registreerimine

1. Toimeainete importijad, tootjad ja turustajad, kes asuvad liidus, registreerivad oma tegevuse oma asukohaliikmesriigi pädevas asutuses.

2. Elektrooniliselt esitatav registreerimisvorm sisaldab vähemalt järgmist teavet:

a) nimi või ärinimi ja alaline asukoht;

b) toimeained, mida kavatsetakse importida, toota või turustada;

c) üksikasjad tegevuseks kasutatavate ruumide ja tehnilise sisseseade kohta.

3. Lõikes 1 osutatud isikud esitavad registreerimisvormi elektrooniliselt liikmesriigi pädevale asutusele vähemalt 60 päeva enne tegevuse kavandatud algust.

4. Liikmesriigi pädev asutus võib riskihindamise põhjal otsustada teha kontrolli. Kui liikmesriigi pädev asutus teatab taotlejale 60 päeva jooksul alates registreerimisvormi kättesaamisest, et kavatseb teha kontrolli, ei alusta taotleja tegevust enne, kui liikmesriigi pädev asutus on taotlejale teatanud, et tegevust võib alustada. Kui liikmesriigi pädev asutus ei ole 60 päeva jooksul alates registreerimisvormi kättesaamisest taotlejale teatanud, et kavatseb teha kontrolli, võib taotleja tegevust alustada.

5. Lõikes 1 osutatud isikud edastavad igal aastal liikmesriigi pädevale asutusele elektrooniliselt loetelu registreerimisvormil esitatud teabes toimunud muudatustest. Viivitamata tuleks teatada kõigist muudatustest, mis võivad mõjutada toodetavate, imporditavate või turustatavate toimeainete kvaliteeti või ohutust.

6. Liikmesriigi pädev asutus sisestab lõike 2 kohaselt esitatud teabe artikli 188 lõikes 15 osutatud liidu andmebaasi.

Artikkel 158

Toimeainete importimise tingimused

1. Liikmesriigid võtavad asjakohased meetmed tagamaks, et nende territooriumil toimuv toimeainete, sealhulgas ekspordiks ettenähtud toimeainete tootmine, import ja turustamine vastab artikli 160 kohaselt vastu võetud delegeeritud õigusaktides sätestatud hea tootmistava ja heale turustamistava põhimõtetele.

2. Toimeaineid võib importida ainult juhul, kui on täidetud järgmised tingimused:

a) toimeained on toodetud kooskõlas hea tootmistava põhimõtetega, mis on vähemalt samaväärsed liidus artikli 160 kohaselt kehtestatud põhimõtetega, ning

b) toimeainetega on kaasas eksportiva kolmanda riigi pädeva asutuse väljastatud kirjalik kinnitus selle kohta, et

   i) eksporditava toimeaine tootmiskohas kohaldatavad hea tootmistava põhimõtted on vähemalt samaväärsed liidus artikli 160 kohaselt sätestatud põhimõtetega;

   ii) asjaomase tootmiskoha suhtes kohaldatakse korrapärast, ranget ja läbipaistvat kontrolli ja rakendatakse tõhusalt head tootmistava, sealhulgas tehakse korduvaid ja etteteatamata kontrolle, et tagada rahvatervise kaitse vähemalt liiduga samaväärsel tasemel, ning

   iii) nõuete rikkumisega seotud teabe ilmnemisel edastab eksportiv kolmas riik selle teabe põhjendamatu viivituseta liidule.

3. Lõike 2 punktis b sätestatud tingimusi ei kohaldata, kui eksportiv riik on kantud artikli 159 lõikes 2 osutatud loetellu.

4. Liikmesriigi pädev asutus võib lõike 2 punktis b sätestatud tingimustest loobuda ajavahemikuks, mis ei ületa artikli 188 lõike 13 kohaselt välja antud hea tootmistava sertifikaadi kehtivusaega, kui liikmesriigi pädev asutus on tootmiskohta, kus toimeainet ekspordiks toodetakse, kontrollinud ja leidnud, et see on artikli 160 kohaselt sätestatud hea tootmistava põhimõtetega kooskõlas.

Artikkel 159

Kolmandatest riikidest imporditud toimeained

1. Kolmanda riigi nõudel hindab komisjon, kas kõnealuse riigi õigusraamistik, mida kohaldatakse liitu eksporditavate toimeainete suhtes, ning vastav kontrolli- ja täitmistegevus tagavad liiduga samaväärsel tasemel rahvatervise kaitse.

Hindamine viiakse läbi elektrooniliselt esitatud asjakohaste dokumentide läbivaatamise vormis ning juhul, kui ei ole kehtestatud artikli 153 lõikes 2 osutatud korda, mis reguleerib kõnealust tegevusvaldkonda, hõlmab hindamine kolmanda riigi õigussüsteemi kohapealset läbivaatamist ja vajaduse korral kolmandas riigis asuva ühe või mitme toimeainet tootva tootmiskoha vaatlusega kontrolli.

2. Komisjon võib lõikes 1 osutatud hindamise põhjal võtta vastu rakendusakte, et lisada kolmas riik loetellu ja kohaldada teises lõigus sätestatud nõudeid. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

Kolmanda riigi hindamisel lõike 1 kohaselt võtab komisjon arvesse järgmist:

a) riigis kehtestatud hea tootmistava normid;

b) hea tootmistava nõuetele vastavuse kontrollimise korrapärasus;

c) hea tootmistava rakendamise tõhusus;

d) nõuetele mittevastavate toimeainete tootjate kohta kolmanda riigi edastatud teabe korrapärasus ja kiirus.

3. Komisjon kontrollib korrapäraselt, kas lõikes 1 sätestatud tingimused on täidetud. Esimene kontroll toimub hiljemalt kolm aastat pärast kolmanda riigi lisamist lõikes 2 osutatud loetellu.

4. Komisjon teeb lõikes 1 osutatud hindamise ja lõikes 3 osutatud kontrolli koostöös ravimiametiga ja liikmesriikide pädevate asutustega.

3.jagu

Hea tootmistava ja hea turustamistava põhimõtted

Artikkel 160

Ravimite ja toimeainete suhtes kohaldatavad normid

~~Komisjon võib~~***Komisjonil on õigus*** võtta kooskõlas ~~artikli 214 lõikega 2~~***artikliga 215*** vastu ~~rakendusakte~~***delegeeritud õigusakte***, et täiendada käesolevat direktiivi, täpsustades järgmist: **[ME 279]**

a) ravimite hea tootmistava ja hea turustamistava põhimõtted, mida vajaduse korral täiendatakse erimeetmetega, mida kohaldatakse eelkõige ravimivormide, ravimite või tootmise suhtes kooskõlas hea tootmistava põhimõtetega;

b) toimeainete hea tootmistava ja hea turustamistava põhimõtted;

ba) meetmed ravimite tootmise negatiivse keskkonnamõju vähendamiseks. **[ME 280]**

Vajaduse korral täpsustatakse neid põhimõtteid kooskõlas muude liidu õigusraamistiku alusel kehtestatud hea tava põhimõtetega.

Artikkel 161

Abiainete suhtes kohaldatavad normid

Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi seoses artikli 147 lõikes 2 osutatud ametliku riskihindamisega, mida kasutatakse abiainete asjakohase hea tootmistava kindlakstegemiseks. Kõnealuses riskihindamises võetakse arvesse teiste asjakohaste kvaliteedisüsteemide nõudeid, samuti abiainete päritolu ja nende kavandatavat kasutusala ning varasemaid kvaliteedivigu.

XII peatükk

Hulgimüük ja kaugmüük

1.jagu

Ravimite hulgimüük ja vahendamine

Artikkel 162

Ravimite hulgimüük

1. Ilma et see piiraks artikli 5 kohaldamist, võtavad liikmesriigid kõik asjakohased meetmed tagamaks, et nende territooriumil turustatakse ainult selliseid ravimeid, millele on antud müügiluba kooskõlas liidu õigusega.

2. Hulgimüügi ning ladustamise korral peab ravimitel olema kas tsentraliseeritud müügiluba või riiklik müügiluba.

3. Turustajad, kes kavatsevad importida ravimit teisest liikmesriigist, teavitavad müügiloa hoidjat ja selle liikmesriigi pädevat asutust, kuhu ravimit imporditakse, oma kavatsusest seda ravimit importida.

4. Riikliku müügiloa saanud ravimite puhul ei piira lõikes 3 osutatud liikmesriigi pädeva asutuse teavitamine asjaomase liikmesriigi õigusaktidega kehtestatud täiendavaid menetlusi ega liikmesriigi pädevale asutusele teate läbivaatamise eest makstavaid tasusid.

5. Tsentraliseeritud müügiloa saanud ravimite puhul esitab turustaja lõikes 3 osutatud teate ravimiametile, kes vastutab liidu ravimialastes õigusaktides ja müügilubades sätestatud tingimuste täitmise kontrollimise eest. Selle kontrolli eest tuleb ravimiametile tasu maksta.

Artikkel 163

Ravimite hulgimüügi luba

1. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus võtab kõik asjakohased meetmed tagamaks, et ravimite hulgimüügiks nõutakse ravimite hulgimüüjana tegutsemise luba (edaspidi „hulgimüügiluba“). Hulgimüügiloale märgitakse ruumid, ~~ravimid~~***ravimi-kategooriad*** ja hulgimüügitoimingud, mille suhtes luba kehtib.

2. Kui isikud, kellel on luba või õigus üldsusele ravimeid tarnida, võivad liikmesriigi õigusaktide alusel tegelda ka hulgimüügiga, nõutakse neilt lõikega 1 ettenähtud luba.

3. Artikli 142 kohaselt nõutava tootmisloaga kaasneb luba tegeleda kõnealuse tootmisloaga hõlmatud ravimite hulgimüügiga. Hulgimüügiluba ei vabasta artiklis 142 sätestatud kohustusest omada tootmisluba ja järgida sellekohaseid tingimusi, isegi kui tootmis- või imporditegevus on teisejärguline.

4. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus sisestab hulgimüügilubasid käsitleva teabe artikli 188 lõikes 15 osutatud liidu andmebaasi.

5. Selle liikmesriigi pädev asutus, kes andis hulgimüügiloa seoses oma territooriumil asuvate ruumidega, tagab, et isikuid, kellel on ravimite hulgimüüjana tegutsemise luba, ja nende ruume kontrollitakse asjakohase sagedusega.

Hulgimüügiloa andnud liikmesriigi pädev asutus peatab või tühistab loa, kui artiklis 162 sätestatud loa andmise tingimused ei ole enam täidetud. Sellisel juhul teavitab liikmesriik sellest põhjendamatu viivituseta teisi liikmesriike ja komisjoni.

6. Kui liikmesriigi pädev asutus leiab, et artiklis 162 sätestatud hulgimüügiloa andmise tingimused ei ole teise liikmesriigi pädeva asutuse antud hulgimüügiloa puhul täidetud, teavitab ta sellest põhjendamatu viivituseta komisjoni ja teise liikmesriigi pädevat asutust. Teise liikmesriigi pädev asutus võtab meetmed, mida ta peab vajalikuks, ning teatab nendest meetmetest ja nende põhjustest komisjonile ning esimese liikmesriigi pädevale asutusele.

Artikkel 164

Hulgimüügiloale esitatavad nõuded

1. Taotlejad esitavad hulgimüügiloa saamiseks taotluse elektrooniliselt asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

2. Lõikes 1 osutatud taotlus sisaldab järgmisi andmeid:

a) kinnitus ja tõend selle kohta, et taotlejate käsutuses on ravimite nõuetekohase säilitamise ja turustamise tagamiseks sobivad ja piisavad ruumid, sisseseade ja vahendid;

b) kinnitus ja tõend selle kohta, et taotlejate käsutuses on asjaomase liikmesriigi õigusaktidega ettenähtud tingimustele vastavad asjakohase väljaõppe saanud töötajad ja eelkõige vastutav pädev isik;

c) lubadus täita artikliga 166 neile pandud kohustusi.

Artikkel 165

Hulgimüügiloa andmine

1. Asjaomase liikmesriigi pädeva asutuse ametlikud esindajad teevad kontrolli, et kinnitada artikli 164 kohaselt esitatud andmete õigsust.

Kui andmete õigsus on esimese lõigu kohaselt kinnitatud, annab liikmesriigi pädev asutus hiljemalt 90 päeva jooksul pärast artikli 164 kohaselt esitatud taotluse kättesaamist hulgimüügiloa või keeldub selle andmisest.

2. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus võib nõuda, et taotleja esitaks elektrooniliselt kogu vajaliku teabe hulgimüügiloa andmiseks vajalike üksikasjade kohta. Sellisel juhul lõikes 1 sätestatud tähtaeg peatatakse, kuni nõutav lisateave on esitatud.

3. Liikmesriigi pädev asutus võib anda tingimusliku hulgimüügiloa.

4. Hulgimüügiluba kehtib ainult loas nimetatud ruumide suhtes.

Artikkel 166

Hulgimüügiloa hoidja kohustused

1. Liikmesriigid tagavad, et

a) hulgimüügiloa hoidja käsutuses on töötajad, kes vastavad liikmesriigis hulgimüügi suhtes kehtivatele õiguslikele nõuetele;

b) hulgimüügiloa hoidja võimaldab liikmesriigi pädeva asutuse ametlikele esindajatele igal ajal juurdepääsu artikli 164 lõike 2 punktis a osutatud ruumidele, sisseseadele ja vahenditele;

c) hulgimüügiloa hoidja hangib oma ravimivarud, sealhulgas finantstehingute teel, üksnes isikutelt, kellel on liidus hulgimüügiluba või artikli 163 lõikes 3 osutatud tootmisluba;

d) hulgimüügiloa hoidja tarnib ravimeid, sealhulgas finantstehingute teel, ainult isikutele, kes on ise hulgimüügiloa hoidjad või kellel on luba või õigus tarnida ravimeid üldsusele;

e) hulgimüügiloa hoidja veendub, et saadud ravimid ei ole võltsitud, kontrollides selleks välispakendil asuvaid turvaelemente kooskõlas artikli 67 lõike 2 teise lõigu kohaselt vastu võetud delegeeritud õigusaktides sätestatud nõuetega;

f) hulgimüügiloa hoidjal on olemas hädaolukorra lahendamise kava, millega tagatakse ravimi tõhus turult kõrvaldamine vastavalt pädevate asutuste korraldusele või koostöös asjaomase ravimi tootja või müügiloa hoidjaga;

g) hulgimüügiloa hoidja peab arvestust, registreerides saadud, väljasaadetud või vahendatud ravimite kohta vähemalt järgmise teabe:

   i) ravimi vastuvõtmise, väljasaatmise või vahendamise kuupäev;

   ii) ravimi nimetus;

   iii) saadud, tarnitud või vahendatud ravimi kogus;

   iv) vastavalt asjaoludele kas ravimi tarnija või kaubasaaja nimi ja aadress;

   v) ravimipartii number vähemalt nende ravimite puhul, millel on artiklis 67 osutatud turvaelemendid;

h) hulgimüügiloa hoidja hoiab punktis g osutatud andmeid liikmesriikide pädevatele asutustele kontrollimiseks kättesaadavana viie aasta jooksul;

i) hulgimüügiloa hoidja järgib artiklis 160 sätestatud ravimite hea turustamistava põhimõtteid;

j) hulgimüügiloa hoidja haldab kvaliteedisüsteemi, milles on esitatud tema tegevusega seotud vastutusalad, protsessid ja riskijuhtimismeetmed;

k) hulgimüügiloa hoidja teatab viivitamata liikmesriigi pädevale asutusele ja vajaduse korral müügiloa hoidjale saadud või talle pakutud ravimitest, mille kohta ta teeb kindlaks või kahtlustab, et need on võltsitud;

l) hulgimüügiloa hoidja tagab pidevalt konkreetse geograafilise piirkonna vajadustele vastava piisava ravimivaliku asjakohase ja jätkuva tarnimise ning tarnib nõutavad kogused kogu kõnealuse piirkonna ulatuses mõistliku aja jooksul, mis määratakse kindlaks liikmesriigi õigusaktidega;

m) hulgimüügiloa hoidja teeb tarnekindluse alast koostööd ***kõigi asjaomaste sidusrühmadega, sealhulgas*** müügiloa hoidjate ja liikmesriikide pädevate asutustega. **[ME 282]**

2. Kui ravim on saadud teiselt hulgimüüjalt, kontrollivad ravimit omandavad hulgimüügiloa hoidjad seda, kas tarniv hulgimüüja järgib hea turustamistava põhimõtteid. Seejuures kontrollitakse, kas tarnival hulgimüüjal on hulgimüügiluba või artikli 163 lõikes 3 osutatud tootmisluba.

3. Kui ravim on saadud tootjalt või importijalt, peavad hulgimüügiloa hoidjad veenduma, et tootjal või importijal on tootmisluba.

4. Kui ravim on saadud ravimite vahendamise teel, kontrollivad hulgimüügiloa hoidjad, kas ravimi vahendaja vastab artiklis 171 sätestatud nõuetele.

Artikkel 167

Ravimite tarnimise kohustus

1. Liikmesriigid ei kehtesta seoses ravimite tarnimisega apteekritele või isikutele, kellel on luba või õigus ravimeid üldsusele tarnida, samuti teise liikmesriigi antud hulgimüügiloa hoidjatele rangemaid kohustusi, eelkõige avaliku teenindamise kohustusi, kui need, mille nad on kehtestanud isikutele, kellele nad ise on andnud loa tegutseda samases tegevusvaldkonnas.

2. Liikmesriigis turule lastud ravimi hulgimüüjad tagavad oma vastutuse piires selle ravimi asjakohase ja katkematu tarnimise apteekidele või isikutele, kellel on luba ravimeid tarnida, nii et patsientide vajadused asjaomases liikmesriigis oleksid kaetud.

3. Lisaks peavad käesoleva artikli kohaldamise korraldused olema rahvatervise kaitse seisukohalt põhjendatud ja proportsionaalsed kaitse eesmärgiga vastavalt aluslepingu sätetele, eriti nendele, mis puudutavad kaupade vaba liikumist ja konkurentsi.

Artikkel 168

Tarnitud ravimite saatedokumendid

1. Volitatud hulgimüüja ~~peab lisama~~***esitab*** igale ravimitarnele, mis läheb isikule, kellel on luba või õigus ravimeid asjaomases liikmesriigis üldsusele tarnida, dokumendi, ***mille võib esitada elektroonilisel kujul ja*** mis võimaldab kindlaks teha järgmist: **[ME 283]**

a) tarne kuupäev;

b) ravimi nimetus ja ravimivorm;

c) tarnitud ravimi kogus;

d) ravimi tarnija ja kaubasaaja nimi ja aadress;

e) ravimipartii number vähemalt nende ravimite puhul, millel on artiklis 67 osutatud turvaelemendid.

2. Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et isikud, kellel on luba või õigus ravimeid üldsusele tarnida, suudaksid esitada teabe, mis võimaldab jälgida iga ravimi tarneahelat.

Artikkel 169

Hulgimüügi suhtes kehtivad riiklikud nõuded

Käesoleva peatüki kohaldamine ei takista liikmesriikide kehtestatud rangemate nõuete kohaldamist järgmiste ravimite või ainete hulgimüügi suhtes:

a) narkootilised ja psühhotroopsed ained;

b) verest saadud ravimid;

c) immunoloogilised ravimid ja

d) radiofarmatseutikumid.

Artikkel 170

Hulgimüük kolmandatesse riikidesse

Kolmandatesse riikidesse suunatud ravimite hulgimüügi korral ei kohaldata artiklit 162 ega artikli 166 lõike 1 punkti c.

Kui hulgimüüjad tarnivad ravimeid kolmandates riikides asuvatele isikutele, tagavad nad, et tarned tehakse üksnes isikutele, kellel on asjaomase kolmanda riigi kohaldatavate õigus- ja haldusnormide kohaselt luba või õigus võtta vastu hulgimüügiks või üldsusele tarnimiseks ettenähtud ravimeid.

Artiklit 168 kohaldatakse ravimite tarnimisel kolmandates riikides asuvatele isikutele, kellel on luba või õigus ravimeid üldsusele tarnida.

Artikkel 171

Ravimite vahendamine

1. Ravimeid vahendavad isikud tagavad, et vahendatavatel ravimitel on kehtiv müügiluba.

Ravimeid vahendavatel isikutel on liidus alaline aadress ja kontaktandmed, et tagada, et liikmesriikide pädevatel asutustel on nende täpsed identifitseerimis- ja asukohaandmed ning et need asutused saavad nendega teavet vahetada ja nende tegevuse järelevalvet teha.

Ravimite vahendamise suhtes kohaldatakse mutatis mutandis artikli 166 lõike 1 punktides e–j sätestatud nõudeid.

2. Isikud võivad ravimeid vahendada ainult juhul, kui nad on registreeritud selle liikmesriigi pädevas asutuses, kus on nende lõike 1 teises lõigus osutatud alaline aadress. Need isikud esitavad pädevale asutusele registreerimiseks elektrooniliselt vähemalt oma nime, ärinime ja alalise aadressi. Nad teatavad liikmesriigi pädevale asutusele elektrooniliselt viivitamata nende andmete kõigist muudatustest.

Liikmesriigi pädev asutus sisestab esimeses lõigus osutatud teabe avalikku registrisse.

3. Artiklis 160 osutatud põhimõtted peavad sisaldama erisätteid vahendamise kohta.

4. Artiklis 188 osutatud kontrollimise eest vastutab ravimeid vahendava isiku registreerinud liikmesriik.

Kui ravimeid vahendav isik ei järgi käesolevas artiklis sätestatud nõudeid, võib liikmesriigi pädev asutus otsustada selle isiku lõikes 2 osutatud registrist kustutada. Sellisel juhul teatab liikmesriigi pädev asutus sellest kõnealusele isikule.

2.jagu

Kaugmüük üldsusele

Artikkel 172

Kaugmüügile esitatavad üldnõuded

1. Ilma et see piiraks selliste siseriiklike õigusaktide kohaldamist, millega keelatakse retseptiravimite kaugmüük üldsusele infoühiskonna teenuste vahendusel, tagavad liikmesriigid, et ravimeid pakutakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis (EL) 2015/1535 (millega nähakse ette tehnilistest standarditest ja eeskirjadest ning infoühiskonna teenuste eeskirjadest teatamise kord) ([52]) määratletud infoühiskonna teenuste vahendusel üldsusele kaugmüügi teel järgmistel tingimustel:

a) füüsilisele või juriidilisele isikule, kes pakub ravimeid, on antud luba või õigus tarnida ravimeid üldsusele, sealhulgas ka kaugmüügi teel, vastavalt kõnealuse füüsilise või juriidilise isiku asukohaliikmesriigi õigusele***, ning täidab vajaduse korral käesoleva artikli lõikes 2 osutatud tingimusi***; **[ME 284]**

b) punktis a osutatud isik on teatanud oma asukohaliikmesriigile vähemalt järgmised andmed:

   i) nimi või ärinimi ja alaline tegevuskoht, kust asjaomaseid ravimeid tarnitakse;

   ii) infoühiskonna teenuste vahendusel üldsusele ravimite kaugmüügi teel pakkumise alguskuupäev;

([52]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 9. septembri 2015. aasta direktiiv (EL) 2015/1535, millega nähakse ette tehnilistest eeskirjadest ning infoühiskonna teenuste eeskirjadest teatamise kord (ELT L 241, 17.9.2015, lk 1).

iii) sel eesmärgil kasutatava veebisaidi aadress ja kogu veebisaidi identifitseerimiseks vajalik teave;

iv) kui see on asjakohane, nende ravimite IV peatüki kohane retsepti alusel väljastamise staatus, mida pakutakse infoühiskonna teenuste vahendusel üldsusele kaugmüügi teel.

Kõnealust teavet ajakohastatakse vajaduse korral;

c) ravimid on kooskõlas sihtliikmesriigi õigusaktidega vastavalt artikli 5 lõikele 1;

d) ilma et see piiraks Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2000/31/EÜ ([53]) sätestatud teabenõudeid, peab veebisait, millel ravimeid pakutakse, sisaldama vähemalt järgmist:

i) liikmesriigi pädeva asutuse või punkti b kohaselt teavitatud asutuse kontaktandmed;

ii) link artiklis 174 osutatud asukohaliikmesriigi veebisaidile;

iii) artiklis 173 osutatud ühine logo, mis on selgelt esitatud sellise veebisaidi igal veebilehel, mis on seotud ravimite pakkumisega üldsusele kaugmüügi teel. Ühisel logol on link artikli 174 lõike 1 punktis c osutatud loetelus sisalduva isiku kirjele.

2. Liikmesriigid võivad kehtestada rahvatervise kaitsel põhinevaid tingimusi nende territooriumil toimuva jaemüügi suhtes, mille puhul ravimeid pakutakse üldsusele kaugmüügi teel infoühiskonna teenuste vahendusel.

3. Ilma et see piiraks direktiivi 2000/31/EÜ ja käesolevas jaos sätestatud nõuete kohaldamist, võtavad liikmesriigid vajalikud meetmed, et tagada tõhusate, proportsionaalsete ja hoiatavate karistuste kohaldamine muude kui lõikes 1 osutatud isikute suhtes, kes pakuvad ravimeid üldsusele kaugmüügi teel infoühiskonna teenuste vahendusel ja kes tegutsevad asjaomase liikmesriigi territooriumil.

Artikkel 173

Ühisele logole esitatavad nõuded

1. Kehtestatakse ühine logo, mis on kogu liidus äratuntav ning võimaldab kindlaks teha kaugmüügi teel üldsusele ravimeid pakkuva isiku asukohaliikmesriigi. Kõnealune logo esitatakse artikli 172 lõike 1 punkti d kohaselt nähtaval kohal veebisaitidel, millel pakutakse ravimeid üldsusele kaugmüügi teel.

2. Selleks, et ühtlustada ühise logo toimimine, võtab komisjon vastu rakendusaktid seoses järgmisega:

a) tehnilised, elektroonilised ja krüptograafilised nõuded, mis võimaldavad kindlaks teha ühise logo ehtsuse;

b) ühise logo kujundus.

Neid rakendusakte muudetakse vajaduse korral, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut. Kõnealused rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud menetlusega.

Artikkel 174

Üldsusele kaugmüügi kohta antav teave

1. Iga liikmesriik loob veebisaidi, millel esitatakse vähemalt järgmine teave:

a) teave liikmesriikide õigusaktide kohta, mida kohaldatakse seoses ravimite pakkumisega kaugmüügi teel üldsusele infoühiskonna teenuste vahendusel, sealhulgas teave asjaolu kohta, et ravimite liigitus ja nende tarnetingimused võivad liikmesriigiti erineda;

([53]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 8. juuni 2000. aasta direktiiv 2000/31/EÜ infoühiskonna teenuste teatavate õiguslike aspektide, eriti elektroonilise kaubanduse kohta siseturul (direktiiv elektroonilise kaubanduse kohta) (EÜT L 178, 17.7.2000, lk 1).

b) teave ühise logo eesmärgi kohta;

c) ravimeid infoühiskonna teenuste vahendusel kaugmüügi teel üldsusele pakkuvate isikute loetelu vastavalt artiklile 172 ja nende veebisaitide aadressid;

d) taustteave üldsusele infoühiskonna teenuste vahendusel ebaseaduslikult tarnitavate ravimitega seotud ohtude kohta.

Kõnealune veebisait peab sisaldama ka linki lõikes 2 osutatud veebisaidile.

2. Ravimiamet loob veebisaidi, millel antakse lõike 1 esimese lõigu punktides b ja d osutatud teavet ja teavet liidu õigusaktide kohta, mida kohaldatakse võltsitud ravimitele, ning avaldatakse lingid lõikes 1 osutatud liikmesriikide veebisaitidele. Ravimiameti veebisaidil märgitakse selgelt, et liikmesriikide veebisaidid sisaldavad teavet nende isikute kohta, kellel on asjaomases liikmesriigis luba või õigus tarnida ravimeid üldsusele kaugmüügi teel.

3. Komisjon viib koostöös pädevate asutustega läbi või edendab üldsusele suunatud teabekampaaniaid võltsitud ravimitest tulenevate ohtude kohta. Nende kampaaniatega suurendatakse tarbijate teadlikkust kaugmüügi teel ebaseaduslikult tarnitavate ravimitega seotud ohtudest ning lõigetes 1 ja 2 osutatud ühise logo ja veebisaitide toimimisest.

XIII peatükk

Reklaam

Artikkel 175

Ravimireklaami määratlus

1. Käesolevas peatükis hõlmab mõiste „ravimireklaam“ kõiki ravimite koduuksel propageerimise viise, klientide värbamist või ravimite väljakirjutamise, tarnimise, müügi ja tarbimise edendamiseks ettenähtud meelitusvahendeid.

Eelkõige hõlmab see järgmist:

a) üldsusele suunatud ravimireklaam;

b) neile isikutele suunatud ravimireklaam, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, manustada või tarnida;

c) ravimiesindajate külaskäigud isikute juurde, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada;

d) raviminäidiste andmine;

e) meelitusvahendid ravimite väljakirjutamiseks või tarnimiseks kingitusena või rahalise või mitterahalise hüvitise või preemia ~~pakkumise või lubamisena, välja arvatud siis, kui nende tegelik koguväärtus on minimaalne~~***pakkumine või lubamine***; **[ME 285]**

f) sponsorlus seoses müügiedendusalaste kohtumistega, kus osalevad isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida;

g) sponsorlus seoses teaduskongressidega, kus osalevad isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, eelkõige selliste üritustega seotud reisi- ja majutuskulude tasumine;

h) ravimitega seotud reklaam, milles ei viidata konkreetsetele ravimitele.

2. Käesolev peatükk ei hõlma järgmist:

a) märgistused ja pakendi infolehed, mille suhtes kohaldatakse VI peatükki;

b) teatava ravimiga seotud konkreetsele küsimusele vastamiseks vajalik kirjavahetus, millele võidakse lisada materjal, mis ei ole müügiedenduslik;

c) faktilised teadaanded ja võrdlusmaterjalid, mis on seotud näiteks pakendi muutuste, ravimiga seotud üldiste ettevaatusabinõude hulka kuuluvate kõrvaltoime hoiatuste, kaubakataloogide ja hinnakirjadega, tingimusel et need ei sisalda väiteid ravimite kohta;

d) inimeste tervist või haigusi käsitlev teave, tingimusel et selles puudub isegi kaudne viide ravimitele.

Artikkel 176

Ravimireklaami käsitlevad üldsätted

1. Liikmesriigid keelavad kõigi selliste ravimite reklaamimise, millele ei ole antud müügiluba.

2. Ravimireklaami kõik osad peavad olema kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud andmetega.

3. Ravimireklaam

a) peab soodustama ravimi mõistlikku kasutamist, esitledes seda objektiivselt ja ilma selle omadusi liialdamata;

b) peab olema täpne ja kontrollitav ega tohi olla eksitav;

ba) ei tohi põhjustada ravimi ülemäärast või kuritahtlikku kasutamist. **[ME 286]**

4. Keelatud on igasugune reklaam, mille eesmärk on negatiivselt esile tõsta mõnda teist ravimit. Keelatud on ka reklaam, mis viitab sellele, et ravim on ohutum või tõhusam kui teine ravim, välja arvatud juhul, kui seda tõendab ja toetab ravimi omaduste kokkuvõte ***asjaomaste näidustuste ja patsientide populatsiooni kohta***. **[ME 287]**

Artikkel 177

Ravimireklaami piirangud

1. Liikmesriigid keelavad järgmiste ravimite reklaamimise üldsusele:

a) ravimid, mis on kooskõlas IV peatükiga saadaval ainult retseptiga;

b) ravimid, mis sisaldavad rahvusvaheliste konventsioonide kohaselt psühhotroopseks või narkootiliseks aineks liigitatud aineid;

ba) on antibiootikumid või antimikroobikumid, mille puhul on kindlaks tehtud artikli 51 lõikes 1a osutatud antimikroobikumiresistentsuse risk. **[ME 288]**

2. Ravimeid võib üldsusele reklaamida, kui need on oma koostise ja otstarbe poolest ette nähtud ja kavandatud kasutamiseks vajaduse korral apteekri nõuandel, ilma et ~~arst~~***tervishoiutöötaja*** sekkuks diagnoosimise, ravimi väljakirjutamise või ravi jälgimise eesmärgil. **[ME 289]**

3. Liikmesriigid võivad keelustada oma territooriumil hüvitatavate ravimite reklaamimise üldsusele.

4. Lõikes 1 nimetatud keeldu ei kohaldata vaktsineerimiskampaaniate suhtes, ~~mida viib läbi ravimitööstus ja~~ mille on heaks kiitnud liikmesriikide pädevad asutused. **[ME 290]**

5. Lõikes 1 osutatud keelu kohaldamine ei piira direktiivi 2010/13/EL artikli 21 kohaldamist.

6. Liikmesriigid keelavad ravimitööstusel jaotada ravimeid müügiedenduse eesmärgil otse üldsusele.

Artikkel 178

Üldsusele suunatud reklaam

1. Ilma et see piiraks artikli 177 kohaldamist, peab kogu üldsusele suunatud ravimireklaam

a) olema korraldatud selliselt, et sõnumist ilmneb selgesti selle reklaamieesmärk ja et toode on selgesti määratletud ravimina;

b) sisaldama järgmist miinimumteavet:

i) ravimi nimetus ja üldnimetus, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet;

ii) ravimi nõuetekohaseks kasutamiseks ***ja kõrvaldamiseks*** vajalik teave; **[ME 291]**

iii) selgesti loetav üleskutse lugeda hoolikalt olenevalt asjaoludest kas pakendi infolehel või välispakendil olevaid juhiseid ***ning küsida lisateavet arstilt või apteekrilt***. **[ME 292]**

2. Liikmesriigid võivad otsustada, et olenemata lõikest 1 võib üldsusele suunatud ravimireklaam sisaldada ainult ravimi või selle toimeaine nimetust või kaubamärki, kui see on ette nähtud vaid meelespidamiseks.

2a. Komisjon võtab kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusaktid, et täiendada käesolevat direktiivi, täpsustades nõudeid seoses ravimite otsese ja kaudse reklaamiga sotsiaalmeedia ja muude meediaplatvormide kaudu ning kuulsuste ja mõjutajate tootepaigutusega. **[ME 293]**

Artikkel 179

Üldsusele suunatud reklaami piirangud

1. Üldsusele suunatud ravimireklaam ei tohi sisaldada materjali, mis

a) jätab mulje, et meditsiinilist konsultatsiooni ega kirurgilist operatsiooni ei ole vaja, pakkudes eelkõige diagnoosi või ravi posti teel;

b) kinnitab, et ravimi kasutamisel on tagatud selle toime, sellega ei kaasne kõrvaltoimeid ning et kõnealuse ravimi toime on parem või sama hea kui mõne teise ravi või ravimi toime;

c) kinnitab, et inimese tervist saab parandada ravimi manustamisega;

d) kinnitab, et ravimi võtmata jätmine võib mõjutada inimese tervist;

e) on ette nähtud ainult või peamiselt lastele;

f) viitab soovitustele, mida on andnud teadlased, tervishoiutöötajad või sellised isikud, kes ei kuulu kumbagi eespool nimetatud rühma, kuid kes oma tuntuse tõttu võivad soodustada ravimite tarbimist;

g) kinnitab, et ravim on toit, kosmeetikatoode või muu tarbekaup;

h) kinnitab, et ravimi ohutus või tõhusus tuleneb selle looduslikkusest ***või mittekeemilisusest***; **[ME 294]**

i) võib haigusloo kirjeldamise või üksikasjaliku esitamisega viia eksliku isediagnoosimiseni;

j) viitab sobimatul, hirmutaval või eksitaval viisil väidetavale paranemisele;

k) kasutab sobimatuid, hirmutavaid või eksitavaid piltkujutisi, mis käsitlevad inimorganismis haigusest või vigastusest tingitud muutusi või ravimi toimet inimorganismile või mõnele selle osale.

2. Lõike 1 punktis d sätestatud keeldu ei kohaldata artikli 177 lõikes 4 osutatud vaktsineerimiskampaaniate suhtes.

Artikkel 180

Neile isikutele suunatud reklaam, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, manustada või tarnida

1. Kõik ravimireklaamid, mis on suunatud isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, manustada või tarnida, peavad sisaldama järgmist:

a) ravimi omaduste kokkuvõttega kooskõlas olev oluline teave;

b) ravimi retsepti alusel väljastamise staatus.

Liikmesriigid võivad ka nõuda, et reklaam sisaldaks müügi- või soovituslikku hinda eri esitusviiside puhul ning sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimusi.

2. Liikmesriigid võivad otsustada, et olenemata lõikest 1 võib ravimireklaam, mis on suunatud isikutele, kelle on õigus ravimeid välja kirjutada, manustada või tarnida, sisaldada ainult ravimi nimetust või olemasolu korral selle rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust või kaubamärki, kui see on ette nähtud ainult meelespidamiseks.

Artikkel 181

Ravimite väljakirjutamise, manustamise või tarnimise õigust omavatele isikutele suunatud reklaami toetavad dokumendid

1. Kõik ravimiga seotud dokumendid, mis selle müügiedenduse raames saadetakse isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, manustada või tarnida, peavad sisaldama vähemalt artikli 180 lõikes 1 loetletud andmeid ja neis peab olema märgitud dokumendi koostamise või viimase muutmise kuupäev.

2. Lõikes 1 osutatud dokumentides sisalduv teave peab olema õige, ajakohane, kontrollitav ja piisavalt täielik, et selle saajal oleks võimalik kujundada oma arvamus asjaomase ravimi raviväärtuse kohta.

3. Meditsiiniajakirjadest või muudest teadustöödest lõikes 1 osutatud dokumentides kasutamiseks võetud tsitaadid, tabelid ja muud näidismaterjalid tuleb esitada nõuetekohaselt ning näidata täpselt ära nende allikad.

Artikkel 182

Ravimiesindajatega seotud kohustused

1. Ravimiesindajad palganud ettevõte annab neile nõuetekohase väljaõppe ja ravimiesindajatel peavad olema piisavad teaduslikud teadmised, et nad suudaksid esitada pakutavate ravimite kohta täpset ja võimalikult täielikku teavet. Ravimiesindajate esitatav teave peab olema kooskõlas artikliga 176.

2. Iga külastuse ajal annavad ravimiesindajad külastatavatele isikutele või teevad neile kättesaadavaks kõigi tutvustatavate ravimite omaduste kokkuvõtted, ja kui liikmesriigi õigusaktid seda lubavad, artikli 180 lõike 1 teises lõigus osutatud üksikasjad hindade kohta ja hüvitamistingimused.

3. Ravimiesindajad edastavad artikli 187 lõikes 1 osutatud teadustalitusele kogu teabe reklaamitavate ravimite kasutamise kohta, osutades eelkõige kõrvaltoimetele, millest külastatud isikud on neile teatanud.

Artikkel 183

Ravimite müügiedendus

1. Kui ravimite müügiedendus on suunatud isikutele, kellel on õigus neid ravimeid välja kirjutada või tarnida, ei tohi neile anda, pakkuda ega lubada kingitusi, rahalisi soodustusi või mitterahalisi hüvitisi~~, välja arvatud juhul, kui need on väikese väärtusega ning seotud arsti- või apteekripraksisega~~. **[ME 295]**

2. Müügiedendusüritustel peab külalislahkus olema alati rangelt põhieesmärgi kohane ega tohi laieneda teistele isikutele peale nende, kelle on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida.

3. Isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, ei tohi küsida ega vastu võtta ühtki lõikega 1 keelatud või lõikega 2 vastuolus olevat meelitusvahendit.

4. Lõigetes 1, 2 ja 3 sätestatud normid ei mõjuta liikmesriikides kehtivaid meetmeid ega kaubandustavasid, mis puudutavad hindu, marginaale ja allahindlusi.

Artikkel 184

Külalislahkus teadusüritustel

Artikli 183 lõige 1 ei takista otsese või kaudse külalislahkuse osutamist täiesti erialastel või teaduslikel üritustel. Külalislahkus peab alati rangelt piirduma ürituse peamise teaduseesmärgiga. See ei tohi laieneda teistele isikutele peale nende, kelle on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida.

Artikkel 185

Raviminäidiste andmine

1. Erandjuhul võib tasuta raviminäidiseid anda ainult ravimite väljakirjutamise õigusega isikutele järgmistel tingimustel:

a) näidiste arv aasta ja ravimite väljakirjutamise õigusega isiku kohta on piiratud;

b) näidiseid antakse ravimite väljakirjutamise või tarnimise õigusega isiku kirjaliku taotluse alusel, mis peab olema allkirjastatud ja kuupäevastatud;

c) isikutel, kellel on õigus näidiseid tarnida, on olemas piisav kontrolli- ja aruandlussüsteem;

d) näidis ei ole suurem väikseimast turustatavast pakendist;

e) kõigile näidistele tehakse märge „tasuta raviminäidis — mittemüüdav“ või muu sama tähendusega märge;

f) igale näidisele lisatakse ravimi omaduste kokkuvõtte koopia;

g) tarnida ei tohi selliste ravimite näidiseid, mis sisaldavad rahvusvaheliste konventsioonide kohaselt ***antibiootiliseks,*** psühhotroopseks või narkootiliseks aineks liigitatud aineid. **[ME 296]**

2. Erandkorras võib käsimüügiravimite tasuta näidiseid anda ka isikutele, kellel on õigus neid tarnida, kui lõikes 1 sätestatud tingimustest ei tulene teisiti.

3. Liikmesriigid võivad kehtestada täiendavaid piiranguid teatavate ravimite näidiste jaotamisele.

Artikkel 186

Reklaami käsitlevate sätete rakendamine liikmesriikides

1. Liikmesriigid tagavad ravimireklaami järelevalveks piisavad ja tõhusad meetodid. ***Vähemalt üldsusele suunatud reklaami puhul peavad*** sellised meetodid~~, mis võivad põhineda~~ ***põhinema*** eelkontrollisüsteemil~~,~~ ***ning*** peavad tingimata hõlmama õigusnorme, mille kohaselt võivad isikud või organisatsioonid, kellel on liikmesriikide õigusaktide kohaselt õigustatud huvi keelata käesoleva peatükiga vastuolus olev reklaam, võtta sellise reklaami vastu õiguslikke meetmeid või edastada see käsitlemiseks liikmesriigi pädevale asutusele, et see teeks kaebuse kohta otsuse või algataks asjakohase kohtumenetluse. **[ME 297]**

2. Lõikes 1 osutatud õigusnormide kohaselt annavad liikmesriigid kohtutele või pädevatele asutustele järgmised volitused, kui nad peavad selliseid meetmeid kõiki asjaga seotud huve ja eelkõige avalikku huvi arvesse võttes vajalikuks:

a) nõuda eksitava reklaami lõpetamist või algatada selle lõpetamiseks asjakohane kohtumenetlus või

b) kui eksitav reklaam ei ole veel avaldatud, kuid seda kavatsetakse peatselt teha, nõuda selle avaldamise keelamist või algatada selle keelamiseks asjakohane kohtumenetlus.

Liikmesriigid annavad esimese lõigu punktides a ja b osutatud volitused liikmesriikide kohtutele või pädevatele asutustele, isegi kui puuduvad tõendid tegeliku kahjumi või kahju või reklaami tegija kavatsuse või hooletuse kohta.

3. Liikmesriigid näevad ette kiirendatud korra lõikes 2 osutatud meetmete võtmiseks kas ajutistena või lõplikena.

Iga liikmesriik võib otsustada, kumba esimeses lõigus nimetatud kahest võimalusest valida.

4. Liikmesriigid võivad anda liikmesriikide kohtutele või pädevatele asutustele järgmised volitused, eesmärgiga kõrvaldada eksitava reklaami püsiv mõju, kui reklaami lõpetamise kohta on tehtud lõplik otsus:

a) nõuda asjaomase otsuse täielikku või osalist avaldamist vormis, mida nad peavad asjakohaseks;

b) nõuda lisaks paranduse avaldamist.

4a. Liikmesriigid loovad artiklites 175, 177, 180 ja 182–185 osutatud reklaamiga seotud väärtuse üleminekute riikliku läbipaistvusregistri, mis on suunatud isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, ja haldavad seda. Komisjon avaldab oma veebisaidil nimekirja, mis viitab kõikidele riiklikele registritele. **[ME 298]**

4b. Käesoleva artikli lõikes 4a osutatud riiklikud registrid sisaldavad vähemalt järgmist teavet:

a) müügiloa hoidja nimi;

b) selle isiku nimi, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada;

c) asjaomane ravim;

d) artikli 175 lõike 1 teise lõigu punktides b–g ja artiklis 184 osutatud reklaamitegevuse liik;

e) rahaline väärtus. **[ME 299]**

4c. Müügiloa hoidjad kasutavad lõikes 4a osutatud riiklikku läbipaistvusregistrit, et esitada lõikes 4b osutatud teave iga isiku kohta, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada liikmesriigis, kus selline tegevus toimub. **[ME 300]**

5. Lõiked 1– ~~4~~ ***4c*** ei takista iseregulatsiooni organitel ravimireklaami vabatahtlikku kontrollimist ~~ega selliste organite poole pöördumist, kui lisaks lõikes 1 osutatud kohtu- või haldusmenetlustele on võimalik küsimuse menetlemine sellistes organites~~. **[ME 301]**

Artikkel 187

Reklaami käsitlevate sätete rakendamine müügiloa hoidja poolt

1. Müügiloa hoidjad loovad oma ettevõttes või mittetulundusüksuses teadustalituse, mis vastutab neid ravimeid käsitleva teabe eest, mida nad turule lasevad.

2. Müügiloa hoidja

a) hoiab liikmesriikide pädevate asutuste või ravimireklaami järelevalve eest vastutavate organite jaoks alles või edastab neile kõigi oma ettevõttest või mittetulundusüksusest pärit reklaamide näidised ning selgituse, milles on nimetatud isikud, kellele reklaam on suunatud, reklaami levitamismeetod ja esimese levitamise kuupäev;

b) tagab, et tema ettevõtte või mittetulundusüksuse ravimireklaam vastab käesoleva peatüki nõuetele;

c) kontrollib, et tema ettevõtte või mittetulundusüksuse heaks töötavad ravimiesindajad on saanud asjakohase väljaõppe ja täidavad neile artikli 182 lõigetega 2 ja 3 pandud kohustusi;

d) annab liikmesriikide pädevatele asutustele või ravimireklaami järelevalve eest vastutavatele organitele nende kohustuste täitmiseks vajalikku teavet ja abi;

da) teatab tegevusest riiklikes registrites, nagu on sätestatud artikli 186 lõikes 4c; **[ME 302]**

e) tagab liikmesriikide pädevate asutuste või ravimireklaami järelevalve eest vastutavate organite tehtud otsuste viivitamatu ja täieliku täitmise.

3. Liikmesriigid ei keela müügiloa hoidjal edendada ravimi müüki koos ühe või mitme tema poolt nimetatud ettevõttega.

XIV peatükk

Järelevalve ja kontrollimine

1.jagu

Järelevalve

Artikkel 188

Järelevalve- ja kontrollisüsteem

1. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus tagab koostöös ravimiametiga ja vajaduse korral teiste liikmesriikidega vastavuse käesoleva direktiivi normidele, nimelt artiklites 160 ja 161 osutatud hea tootmistava ja hea turustamistava põhimõtetele.

Esimese lõigu kohaldamiseks peab liikmesriigi pädeval asutusel olema sisse seatud järelevalvesüsteem, mis hõlmab järgmisi meetmeid:

a) etteteatatud ja vajaduse korral etteteatamata kohapealsed kontrollid;

b) põhjendatud juhtudel kaugkontrollid;

c) nõuetele vastavuse kontrolli meetmed;

d) punktides a, b ja c osutatud meetmete tõhusad järelmeetmed.

2. Asjaomase liikmesriigi pädevad asutused ja ravimiamet vahetavad teavet lõike 1 teise lõigu punktides a ja b osutatud kontrollide kohta, mis on kavandatud või mis on tehtud, ning teevad selliste kontrollide koordineerimisel koostööd.

3. Liikmesriigi pädev asutus tagab, et liikmesriigi pädeva asutuse ametlikud esindajad võtavad lõike 1 teises lõigus osutatud meetmeid järgmiselt:

a) riskil põhineva asjakohase sagedusega liidus või kolmandates riikides asuvate ravimitootjate ruumides või nende tegevuse suhtes, sealhulgas vajaduse korral keskses või detsentraliseeritud tootmiskohas, ning liidus asuvate ravimite hulgimüüjate ruumides või nende tegevuse suhtes;

b) riskil põhineva asjakohase sagedusega liidus või kolmandates riikides asuvate toimeainete tootjate ruumides või nende tegevuse suhtes ning liidus asuvate toimeainete importijate või turustajate ruumides või nende tegevuse suhtes.

4. Lõike 3 punktis b osutatud riskil põhineva asjakohase sageduse määramiseks võib liikmesriigi pädev asutus

a) tugineda usaldusväärsete liiduväliste reguleerivate asutuste kontrolliaruannetele;

b) võtta arvesse seda, kas toimeaine tootja asub kolmandas riigis, mis on kantud artikli 159 lõikes 2 osutatud loetellu.

5. Kui liikmesriigi pädev asutus***, nimelt järelevalveasutus,*** peab seda vajalikuks, eelkõige kui on alust kahtlustada, et käesoleva direktiivi normid, sealhulgas artiklites 160 ja 161 osutatud hea tootmistava ja hea turustamistava põhimõtted ei ole täidetud, ***või riskihindamise põhjal,*** võivad tema ametlikud esindajad võtta lõike 1 teises lõigus osutatud meetmeid järgmiste isikute ruumides või tegevuse suhtes: **[ME 303]**

a) ravimite tootjad või importijad, kes taotlevad tootmis- ja impordiluba, või hulgimüüjad, kes taotlevad hulgimüügiluba;

b) toimeainete tootjad, kes taotlevad registreerimist, või tootmiskohad, mis taotlevad registreerimist detsentraliseeritud tootmiskohana;

c) müügiloa hoidjad;

d) kolmandates riikides asuvad ravimite ***turustajad*** või toimeainete ***tootjad või*** turustajad; **[ME 304]**

e) tema territooriumil või kolmandas riigis asuvad abiainete, funktsionaalsete abiainete, lähteainete või vahesaaduste tootjad;

f) tema territooriumil asuvad abiainete, funktsionaalsete abiainete, lähteainete või vahesaaduste importijad;

g) tema territooriumil asuvad ravimeid vahendavad isikud.

5a. Ravimiamet koostab suunised liidu andmebaasi kasutamise kohta. **[ME 305]**

6. Lõike 1 teises lõigus osutatud meetmeid võib võtta ka liikmesriigi pädeva asutuse, komisjoni või ravimiameti taotluse korral kas liidus või kolmandates riikides või vajaduse korral paludes ametlikul ravimikontrolli laboril või selle liikmesriigi määratud laboril proove analüüsida.

7. Iga liikmesriik tagab, et tema pädevate asutuste ametlikud esindajad on volitatud ja kohustatud tegema üht või mitut järgmist toimingut:

a) kontrollima ravimite, toimeainete või abiainete tootjate tootmis- või kaubandusettevõtteid ning kõiki laboreid, millele tootmisloa hoidja on artikli 8 kohaselt andnud ülesande teha kontrolle;

b) võtma kontrolli käigus või nõudma lõike 1 teises lõigus osutatud meetmete raames proove, sealhulgas vajalikku olulist katsematerjali või reaktiivi, et ametlik ravimikontrolli labor või liikmesriigi määratud labor teeks nende sõltumatu analüüsi;

c) kontrollima müügiloa hoidja või sellise ettevõtja ruume, andmeid, dokumente ja ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut, kellele müügiloa hoidja on andnud ülesandeks teha IX peatükis kirjeldatud toiminguid.

8. Lõike 1 teise lõigu punktides a ja b osutatud kontrollid tehakse kooskõlas artiklis 190 osutatud põhimõtetega.

9. Pärast iga lõigete 3 ja 5 kohaselt tehtud kontrolli väljastab asjaomase liikmesriigi pädev asutus aruande kontrollitud tootmistegevuse vastavuse kohta artiklites 160 ja 161 osutatud heale tootmistavale ja heale turustamistavale.

10. Liikmesriigi pädev asutus, kelle ametlikud esindajad tegid lõigete 3 ja 5 kohaseid kontrolle, edastab oma aruande kavandi kontrollitud üksusele.

11. Enne aruande vastuvõtmist annab liikmesriigi pädev asutus kontrollitud üksusele võimaluse esitada märkusi.

12. Ilma et see piiraks liidu ja kolmandate riikide vahel sõlmitud kokkulepete kohaldamist, võib liikmesriik, komisjon või ravimiamet nõuda, et ravimi või toimeaine tootja, kes asub kolmandas riigis, läbiks käesolevas artiklis osutatud kontrolli.

13. Kui kontrolli tulemused näitavad, et kontrollitud üksus järgib artiklites 160 ja 161 osutatud hea tootmistava või hea turustamistava põhimõtteid, väljastab asjaomase liikmesriigi pädev asutus 90 päeva jooksul pärast lõigete 3 ja 5 kohaselt tehtud kontrolli lõpuleviimist kontrollitud üksusele sertifikaadi, mis kinnitab vastavust heale tootmistavale või heale turustamistavale.

14. Kui lõigete 3, 4 ja 5 kohaselt tehtud kontrolli tulemused näitavad, et kontrollitud üksus ei järgi artiklites 160 ja 161 osutatud hea tootmistava või hea turustamistava põhimõtteid, annab asjaomase liikmesriigi pädev asutus välja teatise mittevastavuse kohta.

15. Liikmesriigi pädev asutus sisestab hea tootmistava või hea turustamistava sertifikaadi asjakohasesse liidu andmebaasi, mida haldab liidu nimel ravimiamet. Artikli 157 kohaselt sisestab liikmesriigi pädev asutus sellesse andmebaasi ka teabe toimeainete importijate, tootjate ja turustajate registreerimise ning detsentraliseeritud tootmistoiminguid tegevate detsentraliseeritud tootmiskohtade registreerimise kohta, sealhulgas nende vastava andmebaasilingi keskse tootmiskoha tootmisloale.

16. Kui lõike 5 kohaselt tehtud kontrolli tulemusena selgub, et kontrollitud üksus ei järgi õiguslikke nõudeid või artiklites 160 ja 161 osutatud hea tootmistava või hea turustamistava põhimõtteid, sisestatakse sellekohane teave lõikes 15 osutatud liidu andmebaasi.

17. Kui lõike 7 punkti c kohase tegevuse tulemusena selgub, et müügiloa hoidja ei järgi ravimiohutuse järelevalvesüsteemi, mida on kirjeldatud ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikus ja IX peatükis, juhib asjaomase liikmesriigi pädev asutus müügiloa hoidja tähelepanu puudustele ja annab müügiloa hoidjale võimaluse esitada märkusi.

Sellisel juhul teavitab asjaomane liikmesriik sellest teisi liikmesriike, ravimiametit ja komisjoni.

Vajaduse korral võtab asjaomane liikmesriik vajalikud meetmed tagamaks, et müügiloa hoidja suhtes kohaldatakse tõhusaid, proportsionaalseid ja hoiatavaid karistusi, nagu on sätestatud artiklis 206.

Artikkel 189

Kontrollialane koostöö

1. Ühe või mitme pädeva asutuse taotluse korral võivad artikli 188 lõigetes 3 ja 5 osutatud kontrolle teha rohkem kui ühe liikmesriigi ametlikud esindajad koos ravimiameti inspektoritega kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 52 lõike 2 punktiga a (edaspidi „ühiskontroll“).

Ühiskontrolli taotluse saanud liikmesriigi pädev asutus teeb kõik mõistlikud jõupingutused sellise taotluse rahuldamiseks ning koordineerib ja toetab asjaomast ühiskontrolli, kui

a) on tõendatud või on alus kahtlustada, et taotluse saanud liikmesriigi territooriumil toimuv tegevus ohustab ühiskontrolli taotleva pädeva asutuse liikmesriigis ravimite ohutust ja kvaliteeti;

b) ühiskontrolli taotleva liikmesriigi pädevad asutused vajavad ühiskontrolli taotluse saanud liikmesriigis olemasolevaid tehnilisi eriteadmisi;

c) taotluse saanud liikmesriigi pädev asutus nõustub, et ühiseks kontrollimiseks on muid mõistlikke põhjuseid, nagu inspektorite koolitamine või hea tava jagamine.

2. Ühiskontrollis osalevad pädevad asutused sõlmivad enne kontrolli kokkuleppe, milles määratakse kindlaks vähemalt järgmine:

a) ühiskontrolli ulatus ja eesmärk;

b) osalevate inspektorite roll kontrolli ajal ja pärast seda, kaasa arvatud kontrolli juhtiva asutuse määramine;

c) iga pädeva asutuse volitused ja kohustused.

3. Ühiskontrollis osalevad pädevad asutused võtavad selle kokkuleppega kohustuse kontrolli tulemused ühiselt kinnitada.

4. Kui ühiskontroll toimub ühes liikmesriikidest, tagab ühiskontrolli juhtiv pädev asutus, et ühiskontroll tehakse kooskõlas selle liikmesriigi õigusaktidega, kus ühiskontroll toimub.

5. Liikmesriigid võivad tavapäraste ühiskontrollide hõlbustamiseks koostada ühiseid kontrolliprogramme. Liikmesriigid võivad selliseid programme läbi viia lõigetes 2 ja 3 osutatud kokkuleppe alusel.

6. Liikmesriigi pädev asutus võib taotleda, et teine pädev asutus võtaks ühe artikli 188 lõigetes 3 ja 5 osutatud kontrollidest enda peale.

7. Liikmesriigi teine pädev asutus teatab taotluse esitanud pädevale asutusele kümne päeva jooksul, kas ta kiidab kontrollitaotluse heaks. Kui ta taotluse heaks kiidab, vastutab ta pädeva asutusena kontrollimise eest käesoleva jao kohaselt.

8. Lõike 6 kohaldamisel ja kui taotlus heaks kiidetakse, esitab taotluse esitanud pädev asutus kontrolliks vajaliku teabe õigeaegselt selle liikmesriigi pädevale asutusele, kes taotluse heaks kiitis.

Artikkel 190

Kontrollisuunised

1. Komisjon võib võtta vastu rakendusakte, et kehtestada põhimõtted, mida kohaldatakse järgmise suhtes:

a) artikli 188 lõikes 1 osutatud järelevalvesüsteem;

b) artikli 189 lõikes 1 osutatud ühiskontrollid;

c) liikmesriikide ja ravimiameti vaheline teabevahetus ja koostöö kontrollide koordineerimisel järelevalvesüsteemi raames ning

d) usaldusväärsed kolmandate riikide reguleerivad asutused.

Esimeses lõigus osutatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 214 lõikes 2 osutatud menetlusega.

2. Liikmesriigid kehtestavad koostöös ravimiametiga artikli 142 lõikes 1 osutatud tootmisloa ja artikli 163 lõikes 1 osutatud hulgimüügiloa, artiklis 188 osutatud aruande ning artikli 188 lõikes 13 osutatud hea tootmistava ja hea turustamistava sertifikaatide vormi ja sisu.

2.jagu

Kontrollimine

Artikkel 191

Ravimite kontroll

Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et ravimi müügiloa hoidja ja vajaduse korral tootmisloa hoidja esitaksid tõendid selle kohta, et ravimit või selle koostisosi ja tootmisprotsessi vaheetappe on kontrollitud kooskõlas I lisas sätestatud meetoditega.

Artikkel 192

Immunoloogiliste ravimite kontrolli aruannete esitamine

Artikli 191 rakendamisel võivad liikmesriigid nõuda, et immunoloogiliste ravimite tootjad esitaksid liikmesriigi pädevale asutusele kõigi kontrolliaruannete koopiad, mille kooskõlas artikliga 153 on allkirjastanud pädev isik.

Artikkel 193

Konkreetsete ravimite partiide kontroll liikmesriikides

1. Liikmesriik võib rahvatervise kaitse huvides pidada vajalikuks nõuda, et järgmiste toodete müügiloa hoidja:

a) elusvaktsiinid,

b) immunoloogilised ravimid, mida kasutatakse imikute või muude riskirühmade esmaseks immuniseerimiseks,

c) immunoloogilised ravimid, mida kasutatakse rahvatervisealaste immuniseerimisprogrammide raames,

d) uued immunoloogilised ravimid või immunoloogilised ravimid, mille tootmisel on kasutatud uut, muudetud või konkreetse tootja jaoks uut tehnoloogiat, üleminekuaja jooksul, mis on tavaliselt näidatud müügiloal,

esitaks enne ravimipartii turule lubamist igast pakendamata või pakendatud ravimipartiist võetud proovid kontrollimiseks ametlikule ravimikontrolli laborile või liikmesriigi määratud laborile, välja arvatud juhul, kui teise liikmesriigi pädev asutus on kõnealust partiid eelnevalt kontrollinud ja tunnistanud selle heakskiidetud spetsifikatsioonidele vastavaks. Sellisel juhul tunnustatakse otse teise liikmesriigi väljastatud vastavusdeklaratsiooni. Liikmesriigid tagavad, et iga selline kontrollimine viiakse lõpule 30 päeva jooksul alates proovide saamisest.

2. Kui liikmesriigi õigusaktides on rahvatervise kaitse huvides nii sätestatud, võivad liikmesriigi pädevad asutused nõuda, et inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite müügiloa hoidja esitaks enne ravimipartii vabasse ringlusse laskmist igast pakendamata või pakendatud ravimipartiist võetud proovid kontrollimiseks ametlikule ravimikontrolli laborile või liikmesriigi määratud laborile, välja arvatud juhul, kui teise liikmesriigi pädevad asutused on kõnealust partiid eelnevalt kontrollinud ning tunnistanud selle heakskiidetud spetsifikatsioonidele vastavaks. ***Sellisel juhul tunnustatakse teise liikmesriigi väljastatud vastavusdeklaratsiooni.*** Liikmesriigid tagavad, et iga selline kontrollimine viiakse lõpule 60 päeva jooksul alates proovide saamisest. **[ME 306]**

Artikkel 194

~~Inimverest või inimese vereplasmast~~***Inimpäritoluga ainetest*** saadud ravimite valmistamise protsessid **[ME 307]**

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed kindlustamaks, et ~~inimverest või inimese vereplasmast~~***inimpäritoluga ainetest*** saadud ravimite valmistamisel kasutatavad tootmis- ja puhastusprotsessid on nõuetekohaselt valideeritud, tagavad ravimipartiide ühetaolisuse***,*** ning kindlustavad tehnoloogia arengutasemele vastavate võimaluste piires ~~selle~~, et ravimis ei esine ~~spetsiifilist viiruslikku saastatust~~***asjakohaseid ohte inimeste tervisele, sealhulgas saasteaineid***. **[ME 308]**

2. Selleks teatavad ravimitootjad liikmesriikide pädevatele asutustele, ~~millist meetodit~~***milliseid meetodeid*** kasutatakse ~~selliste patogeensete viiruste sisalduse vähendamiseks või kõrvaldamiseks, mis võivad inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite kaudu edasi kanduda~~***inimpäritoluga ainete kvaliteedi ja ohutuse tagamiseks, nagu on sätestatud määruses (EL) 2024/1938***. Liikmesriigi pädev asutus võib lasta pakendamata või pakendatud ravimist võetud proove kontrollida riiklikus laboris või selleks määratud laboris kas taotluse läbivaatamise ajal vastavalt artiklile 29 või pärast müügiloa andmist. **[ME 309]**

XV peatükk

Müügilubade piirangud

Artikkel 195

Müügiloa peatamine, tühistamine või selle tingimuste muutmine

1. Liikmesriigi pädev asutus või tsentraliseeritud müügiloa puhul komisjon peatab müügiloa, tühistab selle või muudab seda, kui leitakse, et ravim on kahjulik, ravim ei ole tõhus, ravimi riski-kasu suhe ei ole soodne või ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele. Ravim ei ole tõhus, kui selgub, et kõnealuse ravimiga ei ole võimalik ravitulemusi saavutada.

2. Liikmesriigi pädev asutus või tsentraliseeritud müügiloa puhul komisjon võib müügiloa peatada, selle tühistada või seda muuta, kui on kindlaks tehtud märkimisväärne keskkonna- või rahvaterviserisk ning müügiloa hoidja ei ole seda piisavalt käsitlenud***, ning kui riske ei ole võimalik leevendada artikli 44 lõike 1 esimese lõigu punktis h või artikli 87 lõike 1 esimese lõigu punktis c sätestatud tingimuste kehtestamisega pärast peatamise või muutmise otsust. Iga sellise otsuse tegemisel võetakse arvesse ravimi kliinilist kasu ja patsientide vajadusi, sealhulgas kättesaadavaid alternatiivseid raviviise.*** **[ME 310]**

3. Müügiloa võib peatada, tühistada või seda muuta ka juhul, kui taotluse toetamiseks artiklite 6, 9–14 või I–V lisa kohaselt esitatud andmed on väärad või neid ei ole muudetud kooskõlas artikliga 90 või kui artiklites 44, 45 ja 87 osutatud tingimused ei ole täidetud või kui artiklis 191 osutatud kontrolli ei ole tehtud.

4. Lõiget 2 kohaldatakse ka juhul, kui ravimi tootmine ei toimu kooskõlas I lisa kohaselt esitatud andmetega või kui kontrollimine ei toimu kooskõlas I lisa kohaselt kirjeldatud kontrollimeetoditega.

5. Liikmesriigi pädev asutus või tsentraliseeritud müügiloa puhul komisjon peatab või tühistab ühe preparaadikategooria või kõigi preparaatide müügiloa, kui mõni artiklis 143 sätestatud nõue on täitmata.

Artikkel 196

Ravimi tarnimise keeld või ravimi turult kõrvaldamine

1. Ilma et see piiraks artiklis 195 sätestatud meetmete kohaldamist, võtab liikmesriigi pädev asutus ja tsentraliseeritud müügiloa puhul komisjon kõik vajalikud meetmed, et tagada ravimi tarnimise keelustamine ja ravimi turult kõrvaldamine, kui ollakse seisukohal, et

a) ravim on kahjulik;

b) ravim ei ole tõhus;

c) ravimi riski-kasu suhe ei ole soodne;

d) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele;

e) ravimit või selle koostisosi ega tootmisprotsessi vaheetappe ei ole kontrollitud või mõni muu tootmisloa andmisega seotud nõue või kohustus on täitmata või

f) kindlaks on tehtud keskkonnale või keskkonna kaudu rahvatervisele avalduv märkimisväärne risk, mida müügiloa hoidja ei ole piisavalt käsitlenud ***artikli 44 lõike 1 esimese lõigu punktis h või artikli 87 lõike 1 esimese lõigu punktis c sätestatud tingimuste kehtestamisega; iga sellise otsuse tegemisel võetakse arvesse ka ravimi kliinilist kasu ja patsientide vajadusi, sealhulgas kättesaadavaid alternatiivseid raviviise.*** **[ME 311]**

2. Liikmesriigi pädev asutus või tsentraliseeritud müügiloa puhul komisjon võib piirata ravimi tarnimise keelu või selle turult kõrvaldamise ainult nende partiidega, mille üle on tekkinud vaidlus.

3. Liikmesriigi pädev asutus või tsentraliseeritud müügiloa puhul komisjon võib ravimi puhul, mille tarnimine on keelatud või mis on turult kõrvaldatud kooskõlas lõigetega 1 ja 2, võimaldada erandlikel asjaoludel üleminekuajal ravimi tarnimist patsientidele, keda juba ravitakse asjaomase ravimiga.

Artikkel 197

Oletatavalt võltsitud ravimid ja oletatavate kvaliteedivigadega ravimid

1. Liikmesriikidel peab olema sisse seatud süsteem, mille eesmärk on ära hoida oletatavalt tervisele ohtlike ravimite jõudmine patsientideni.

2. Lõikes 1 osutatud süsteem hõlmab oletatavalt võltsitud ravimeid ning oletatavate kvaliteedivigadega ravimeid puudutavate teadete saamist ja menetlemist. Süsteem hõlmab ka kõigi tarneahela oluliste osalejate käest ravimite tagasikutsumist müügiloa hoidjate poolt või ravimite turult kõrvaldamist liikmesriikide pädevate asutuste või tsentraliseeritud müügiloa puhul komisjoni korraldusel nii tavapärasel tööajal kui ka väljaspool seda. Samuti võimaldab süsteem ravimite tagasikutsumist neid tooteid saanud patsientide käest, vajaduse korral tervishoiutöötajate abiga.

3. Kui kõnealune ravim võib kujutada endast olulist riski rahvatervisele, edastab selle liikmesriigi pädev asutus, kus see ravim esmalt identifitseeriti, põhjendamatu viivituseta kiirhoiatussüsteemi teate kõigile liikmesriikidele ja kõigile tarneahelas osalejatele asjaomases liikmesriigis. Kui selline ravim on arvatavasti jõudnud patsientideni, avaldatakse 24 tunni jooksul kiireloomulised avalikud teated, et see ravim patsientide käest tagasi kutsuda. Teated sisaldavad piisavat teavet oletatava kvaliteedivea või võltsimise ning sellega kaasnevate ohtude kohta.

Artikkel 198

Tootmisloa peatamine või tühistamine

Lisaks artiklis 196 sätestatud meetmetele võib liikmesriigi pädev asutus peatada ravimite tootmise või kolmandatest riikidest importimise või tühistada ühe preparaadikategooria või kõigi preparaatide müügiloa, kui artiklite 144, 147, 153 ja 191 nõuded ei ole täidetud.

Artikkel 199

Keeldumine, peatamine või tühistamine direktiivi piires

1. Ravimi müügiloa andmisest keeldutakse ja see peatatakse või tühistatakse ainult käesolevas direktiivis ettenähtud alustel.

2. Ravimite tootmise ja kolmandatest riikidest importimise peatamise ning ravimite tarnimise keelamise või turult kõrvaldamise otsuse võib teha ainult artikli 195 lõikes 5 ja artiklis 196 ettenähtud alustel.

XVI peatükk

Üldsätted

Artikkel 200

Liikmesriikide pädevad asutused

1. Liikmesriigid määravad pädevad asutused, kes täidavad käesolevast direktiivist tulenevaid ülesandeid.

2. Liikmesriigid kindlustavad piisavate rahaliste vahendite olemasolu, et tagada pädevatele asutustele käesoleva direktiiviga ja [muudetud määrusega (EÜ) nr 726/2004] nõutava tegevuse jaoks vajalikud töötajad ja muud vahendid***, sealhulgas asjakohane digitaristu***. **[ME 312]**

3. Liikmesriikide pädevad asutused teevad käesolevast direktiivist ja [muudetud määrusest (EÜ) nr 726/2004] tulenevate ülesannete täitmisel omavahel ning ravimiameti ja komisjoniga koostööd, et tagada nõuetekohane kohaldamine ja täitmine. Liikmesriikide pädevad asutused edastavad üksteisele kogu vajaliku teabe.

4. Liikmesriigi pädev asutus võib töödelda terviseandmeid, mis on pärit muudest allikatest kui kliinilised uuringud***, sealhulgas reaalandmeid***, et toetada oma rahvatervisealaste ülesannete täitmist ning eelkõige ravimite hindamist ja järelevalvet, parandada teadusliku hindamise usaldusväärsust või kontrollida taotleja või müügiloa hoidja väiteid. **[ME 313]**

Käesoleva direktiivi kohase isikuandmete töötlemise suhtes kohaldatakse vastavalt olukorrale määruseid (EL) 2016/679 ja (EL) 2018/1725.

Artikkel 201

Koostöö muude asutustega

1. Liikmesriigid tagavad käesoleva direktiivi kohaldamisel, et kui ravimi õigusliku staatuse kohta tekib küsimusi, mis puudutavad nende seost inimpäritolu ainetega, nagu on osutatud määruses (EL) nr [inimpäritolu ainete määrus], konsulteerivad liikmesriikide pädevad asutused ***ravimiametiga ja*** kõnealuse määruse alusel loodud asjaomaste asutustega. **[ME 314]**

2. Liikmesriigid võtavad käesoleva direktiivi kohaldamisel kõik vajalikud meetmed, et tagada koostöö ravimitega tegelevate pädevate asutuste ja tolliasutuste vahel.

2a. Õiguskindluse ja valdkondadevahelise koostöö parandamiseks korraldab komisjon vajaduse korral ameti ja muude liidu õigusaktide alusel loodud asjaomaste nõuandvate ja reguleerivate asutuste ühiskoosolekuid, et hinnata käesoleva direktiivi kohaldamisel toodete regulatiivse staatusega seotud esilekerkivaid suundumusi ja küsimusi ning jõuda kokkuleppele ühistes regulatiivse staatuse põhimõtetes. Ühiskohtumiste kokkuvõtted ja järeldused, sealhulgas iga asjaomase asutuse arvamused ja järeldused, tehakse üldsusele kättesaadavaks. **[ME 315]**

Artikkel 202

Liikmesriikide teabevahetus ravimite tootmislubade või hulgimüügilubade teemal

1. Liikmesriigid võtavad kõik asjakohased meetmed tagamaks, et asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused annavad üksteisele artiklites 142 ja 163 osutatud lubadele, artikli 188 lõikes 13 osutatud sertifikaatidele või müügilubadele kehtestatud nõuete täitmise tagamiseks vajalikku teavet.

2. Põhjendatud taotluse korral saadavad liikmesriigid teise liikmesriigi pädevatele asutustele või ravimiametile artiklis 188 osutatud aruande elektrooniliselt.

3. Artikli 188 lõike 13 või artikli 188 lõike 14 kohaselt tehtud otsused kehtivad kogu liidus.

4. Erandjuhtudel, kui liikmesriik ei saa rahvatervisega seotud põhjustel artikli 188 lõike 1 kohase kontrolli tulemusena saadud järeldustega nõustuda, teavitab kõnealune liikmesriik põhjendamatu viivituseta sellest komisjoni ja ravimiametit. Ravimiamet teavitab sellest asjaomaseid liikmesriike.

5. Kui komisjoni nendest lahkarvamustest teavitatakse, võib ta pärast asjaomaste liikmesriikidega konsulteerimist paluda algse kontrolli teinud inspektorilt uue kontrolli tegemist; inspektorit võib abistada veel kaks inspektorit liikmesriikidest, mis ei ole vaidluse osalised.

Artikkel 203

Teave muude tarnimiskeelu või müügiloa suhtes võetud meetmete kohta

1. Iga liikmesriik võtab kõik asjakohased meetmed tagamaks, et ravimiametile tehakse põhjendamatu viivituseta teatavaks müügiloa andmise, selle andmisest keeldumise või tühistamise otsused ning otsused, millega tühistatakse müügiloa andmisest keeldumise või selle tühistamise, ravimi tarnimise keelamise või turult kõrvaldamise otsus, koos selliste otsuste aluseks olevate põhjendustega.

2. Lisaks [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 116 kohasele teavitamisele teatab müügiloa hoidja põhjendamatu viivituseta, kui selline teatatud meede põhineb mõnel artiklis 195 või artikli 196 lõikes 1 sätestatud alusel.

3. Müügiloa hoidja esitab lõike 2 kohase teate ka siis, kui meede võetakse kolmandas riigis ja see võetakse mõnel artiklis 195 või artikli 196 lõikes 1 sätestatud alusel.

4. Müügiloa hoidja teavitab ka ravimiametit, kui lõikes 2 või 3 osutatud meede on võetud mõnel artiklis 195 või artikli 196 lõikes 1 nimetatud alusel.

5. Ravimiamet edastab lõike 4 kohaselt saadud teated põhjendamatu viivituseta kõigile liikmesriikidele.

6. Liikmesriigid tagavad, et asjakohane teave lõigete 1 ja 2 kohaselt võetud meetmete kohta, mis võivad mõjutada rahvatervise kaitset kolmandates riikides, edastatakse põhjendamatu viivituseta Maailma Terviseorganisatsioonile ning koopia sellest teabest saadetakse ravimiametile.

7. Ravimiamet avaldab igal aastal nende ravimite loetelu, millele on liidus müügiloa andmisest keeldutud, mille müügiluba on liidus tühistatud või peatatud, mille tarnimine on keelatud või mis on turult kõrvaldatud, sealhulgas sellise meetme põhjused.

Artikkel 204

Müügilubasid käsitlevatest otsustest teatamine

1. Kõik käesolevas direktiivis nimetatud otsused, mille on teinud liikmesriigi pädev asutus, peavad olema üksikasjalikult põhjendatud.

2. Asjaomasele isikule teatatakse sellisest otsusest ning tema edasikaebeõigusest ja edasikaebamise tähtaegadest vastavalt kehtivatele õigusaktidele.

3. Müügiloa andmise või tühistamise otsused tehakse üldsusele kättesaadavaks.

Artikkel 205

Ravimile müügiloa andmine rahvatervisega seotud põhjustel

1. Teises liikmesriigis III peatüki alusel loa saanud ravimi müügiloa või menetluses oleva müügiloa taotluse puudumise korral võib liikmesriik rahvatervisega seotud õigustatud põhjustel lubada nimetatud ravimi turule lasta.

2. Kui liikmesriik seda võimalust kasutab, võtab ta vajalikud meetmed, et tagada käesoleva direktiivi nõuete, eriti IV, VI, IX, XIII ja XIV peatükis ning artiklis 206 sätestatud nõuete täitmine. Liikmesriigid võivad otsustada, et artikli 74 lõikeid 1–3 ei kohaldata lõike 1 alusel müügiloa saanud ravimite suhtes.

3. Enne sellise müügiloa väljastamist

a) teavitab liikmesriik müügiloa hoidjat liikmesriigis, kus asjaomane ravim on müügiloa saanud, ettepanekust anda käesoleva artikli alusel asjaomasele ravimile müügiluba;

b) võib liikmesriik nõuda, et asjaomase liikmesriigi pädev asutus esitaks selle ravimi artikli 43 lõikes 5 osutatud hindamisaruande ja kehtiva müügiloa koopia. Kui seda nõutakse, esitab asjaomase riigi pädev asutus 30 päeva jooksul alates nõude saamisest kõnealuse ravimi hindamisaruande ja müügiloa koopia.

4. Komisjon loob lõike 1 alusel müügiloa saanud ravimite avaliku registri. Liikmesriigid teavitavad komisjoni kõigi ravimite müügilubade väljastamisest või lõppemisest lõike 1 alusel, teatades ka müügiloa hoidja nime või ärinime ja alalise aadressi. Komisjon muudab asjakohaselt ravimite registrit ja teeb registri oma veebisaidil kättesaadavaks.

Artikkel 206

Karistused

1. Liikmesriigid kehtestavad karistusnormid, mida kohaldatakse käesoleva direktiivi alusel vastu võetud siseriiklike õigusnormide rikkumise korral, ning võtavad kõik vajalikud meetmed kõnealuste normide rakendamise tagamiseks. Karistused peavad olema tõhusad, proportsionaalsed ja hoiatavad. Liikmesriigid teavitavad komisjoni viivitamata kõnealustest normidest ja meetmetest ning kõigist nende hilisematest muudatustest.

Kõnealused karistused ei tohi olla leebemad kui need, mida kohaldatakse samalaadsete ja sama oluliste siseriiklike õigusnormide rikkumise suhtes.

1a. Rikkumiste eest määratavate karistuste liigi ja taseme kindlaksmääramisel võtavad liikmesriikide pädevad asutused nõuetekohaselt arvesse konkreetse rikkumise kõiki asjakohaseid asjaolusid ja järgmist:

a) rikkumise laad, raskusaste ja ulatus;

b) asjaolu, kas rikkumine oli korduv või ühekordne;

c) asjakohasel juhul asjaolu, kas rikkumine pandi toime tahtlikult või hooletusest;

d) rikkumise toime pannud isiku võetud meetmed tekitatud kahju leevendamiseks või heastamiseks;

***e) pädevate asutustega tehtava koostöö tase rikkumise heastamiseks ja rikkumise võimaliku kahjuliku mõju leevendamiseks.* [ME 316]**

2. Lõike 1 esimeses lõigus osutatud normid käsitlevad muu hulgas järgmist:

a) võltsitud ravimite tootmine, turustamine, vahendamine, import ja eksport ning võltsitud ravimite kaugmüük üldsusele;

b) mittevastavus käesoleva direktiivi sätetele, mis käsitlevad toimeainete tootmist, turustamist, importi ja eksporti;

c) mittevastavus käesoleva direktiivi sätetele, mis käsitlevad abiainete kasutamist;

d) mittevastavus käesoleva direktiivi sätetele, mis käsitlevad ravimiohutuse järelevalvet;

e) mittevastavus käesoleva direktiivi sätetele, mis käsitlevad reklaami;

***ea) mittevastavus artiklis 58a sätestatud kohustustele, mille korral määratakse mõjusad, proportsionaalsed ja hoiatavad rahalised karistused.* [ME 317]**

3. Karistuste puhul võetakse vajaduse korral arvesse riski, mida ravimite võltsimine endast rahvatervisele kujutab.

Artikkel 207

Kasutamata või aegunud ravimite kogumine ***ja käitlemine*** **[ME 318]**

Liikmesriigid tagavad kasutamata või aegunud ravimite jaoks sobivate ~~kogumissüsteemide~~***kogumis- ja käitlussüsteemide*** olemasolu ***ning et kogutud ravimeid käideldakse nõuetekohaselt ja ilma, et toimuks nende tehniliselt välditavat lekkimist keskkonda***. **[ME 319]**

1a. Hiljemalt... [18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] koostavad liikmesriigid riiklikud kavad, milles sisalduvad meetmed, mille eesmärk on

a) jälgida kasutamata ja aegunud ravimite nõuetekohase ja ebaõige kõrvaldamise määra;

b) teavitada üldsust keskkonnariskidest, mis on seotud ravimite, eelkõige artikli 22 lõikes 2 osutatud aineid sisaldavate ravimite ebaõige kõrvaldamisega;

c) teavitada tervishoiutöötajaid keskkonnariskidest, mis on seotud kasutamata või aegunud ravimite, eelkõige artikli 22 lõikes 2 osutatud aineid sisaldavate ravimite ebaõige kõrvaldamisega;

d) suurendada kasutamata või aegunud ravimite nõuetekohase kõrvaldamise määra, ning

e) määrata lõikes 1 osutatud kogumissüsteemide eest vastutavad avaliku või erasektori osalejad või mõlemad. **[ME 320]**

1b. Liikmesriigid esitavad riiklikud kavad komisjonile. **[ME 321]**

Artikkel 208

Huvide deklaratsioon

1. Sõltumatuse ja läbipaistvuse kindlustamiseks tagavad liikmesriigid, et lubade väljastamise eest vastutava pädeva asutuse töötajatel ning ravimite lubade väljastamise ja järelevalvega seotud ettekandjatel ja ekspertidel ei ole ravimitööstuses ***otseseid ega kaudseid*** rahalisi või muid huve, mis võiksid nende erapooletust ***ja sõltumatust*** mõjutada. Need isikud esitavad igal aastal oma majanduslike huvide deklaratsiooni ***ning ajakohastavad seda kord aastas ja vastavalt vajadusele***. ***Deklaratsioon tehakse taotluse korral kättesaadavaks.*** **[ME 322]**

2. Lisaks tagavad liikmesriigid, et pädev asutus teeb üldsusele kättesaadavaks oma töökorra ja oma komiteede***, sealhulgas nende töörühmade ja eksperdirühmade*** töökorra ning koosolekute päevakorrad**,** ja protokollid, millele on lisatud vastuvõetud otsused, hääletamise üksikasjad ja selgitused hääletamise kohta, sealhulgas vähemuse arvamused. **[ME 323]**

XVII peatükk

Erisätted Küprose, Iirimaa, Malta ja Ühendkuningriigi kohta seoses Põhja-Iirimaaga

Artikkel 209

Sätted Ühendkuningriigi kohta seoses Põhja-Iirimaaga

1. Erandina artiklist 5 võivad Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused lubada ajutiselt tarnida Põhja-Iirimaa patsientidele ravimit, mis kuulub [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artikli 3 lõigetes 1 ja 2 osutatud kategooriatesse, kui on täidetud järgmised tingimused:

a) Ühendkuningriigi pädev asutus on andnud asjaomasele ravimile müügiloa Ühendkuningriigi nende osade jaoks, mis ei ole Põhja-Iirimaa;

b) asjaomane ravim tehakse patsientidele või lõpptarbijatele kättesaadavaks üksnes Põhja-Iirimaa territooriumil ja seda ei tehta kättesaadavaks üheski liikmesriigis.

Ajutine müügiluba kehtib maksimaalselt kuus kuud.

Olenemata kindlaksmääratud kehtivusajast kaotab ajutine müügiluba kehtivuse, kui asjaomasele ravimile on antud müügiluba vastavalt [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklile 13 või kui sellise müügiloa andmisest on vastavalt nimetatud artiklile keeldutud.

2. Erandina artikli 56 lõikest 4 võivad Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused anda müügiloa

a) taotlejatele, kelle asukoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa;

b) müügiloa hoidjatele, kelle asukoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kooskõlas III peatüki 3. ja 4. jaos sätestatud vastastikuse tunnustamise või detsentraliseeritud menetlusega.

Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused võivad pikendada müügilubasid, mis on antud enne 20. aprilli 2022, müügiloa hoidjate puhul, kelle asukoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

3. Erandina artikli 33 lõigetest 1, 3 ja 4 ning artikli 35 lõikest 1 ei pea juhul, kui müügiloa taotlus esitatakse ühes või mitmes liikmesriigis ja Põhja-Iirimaa tarvis Ühendkuningriigis või kui see esitatakse Põhja-Iirimaa tarvis Ühendkuningriigis sellise ravimi jaoks, mida liikmesriigis juba uuritakse või millele on juba luba antud, taotlust Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa tarvis vastavalt III peatüki 3. ja 4. jaole esitama, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) Ühendkuningriigile (seoses Põhja-Iirimaaga) annab müügiloa Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus vastavalt liidu õigusele ning vastavus liidu õigusele on tagatud kõnealuse müügiloa kehtivusaja jooksul;

b) ravimid, millele on andnud loa Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus, tehakse patsientidele või lõpptarbijatele kättesaadavaks üksnes Põhja-Iirimaa territooriumil ja neid ei tehta kättesaadavaks üheski liikmesriigis.

4. Sellise ravimi müügiloa hoidja, millele on juba antud Põhja-Iirimaa tarvis müügiluba Ühendkuningriigi jaoks vastavalt III peatüki 3. ja 4. jaole enne 20. aprilli 2022, võib kõrvaldada Põhja-Iirimaa tarvis Ühendkuningriigi jaoks antud müügiloa vastastikuse tunnustamise menetlusest või detsentraliseeritud menetlusest ning esitada selle ravimi müügiloa taotluse Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavatele pädevatele asutustele vastavalt lõikele 1.

5. Seoses artiklis 8 osutatud kvaliteedikontrolliga, mida tehakse Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, selliste artikli 211 lõikes 9 osutatud loetellu kantud ravimite suhtes, millele komisjon ei ole luba andnud, võivad Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused juhtumipõhist hindamist tegemata otsustada, et tegemist on põhjendatud juhtumiga artikli 8 punkti b tähenduses, tingimusel et

a) iga ravimipartii vabastab kasutamiseks pädev isik liidus või Põhja-Iirimaal asuvas tegevuskohas või pädev isik Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, asuvas tegevuskohas, kes kohaldab artiklis 153 sätestatud kvaliteedistandarditega samaväärseid kvaliteedistandardeid;

b) ettevõtte üle, mille kolmas isik on määranud kvaliteedikontrolli tegema, teeb järelevalvet Ühendkuningriigi pädev asutus, sealhulgas kohapealse kontrolli tegemise teel;

c) kui ravimipartii vabastab kasutamiseks pädev isik, kelle asu- või tegevuskoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kinnitab tootmisloa hoidja, et 20. aprillil 2022 ei ole tema käsutuses pädevat isikut, kelle asu- või tegevuskoht oleks liidus.

6. Erandina artikli 142 lõikest 1 lubavad Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused artikli 163 lõikes 1 osutatud hulgimüügiloa hoidjatel, kellel ei ole asjakohast tootmisluba, importida ravimeid Ühendkuningriigi nendest osadest, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) ravimid on läbinud kvaliteedikontrolli kas liidus, nagu on sätestatud artikli 153 lõikes 3, või Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kooskõlas artikli 8 punktiga b;

b) ravimipartiid on kasutamiseks vabastanud pädev isik liidus kooskõlas artikli 153 lõikega 1 või ravimite puhul, millele on loa andnud Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused, Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kohaldades artikli 153 lõikes 1 sätestatud kvaliteedistandarditega samaväärseid kvaliteedistandardeid;

c) asjaomasele ravimile on kooskõlas liidu õigusega andnud müügiloa liikmesriigi pädev asutus või komisjon või Põhja-Iirimaal turule lastavate ravimite puhul Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus;

d) ravimid tehakse kättesaadavaks üksnes patsientidele või lõpptarbijatele liikmesriigis, kuhu ravimid imporditakse, või kui need imporditakse Põhja-Iirimaale, tehakse need kättesaadavaks üksnes Põhja-Iirimaa patsientidele või lõpptarbijatele;

e) ravimid on varustatud artiklis 67 osutatud turvaelementidega.

7. Ravimipartiide puhul, mis eksporditakse liikmesriigist Ühendkuningriigi nendesse osadesse, mis ei ole Põhja-Iirimaa, ning imporditakse seejärel Põhja-Iirimaale, ei nõuta importimisel artikli 153 lõike 1 esimeses ja teises lõigus osutatud kontrolli, kui need partiid on läbinud sellise kontrolli mõnes liikmesriigis enne eksportimist Ühendkuningriigi nendesse osadesse, mis ei ole Põhja-Iirimaa, ja kui neile on lisatud artikli 153 lõike 1 kolmandas lõigus osutatud kontrolliaruanded.

8. Kui tootmisloa annab Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus, võib artikli 151 lõikes 1 osutatud pädev isik asuda ja tegutseda Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa. Käesolev lõige ei kehti olukordades, kus tootmisloa hoidja käsutuses on juba selline pädev isik, kelle asu- ja tegevuskoht on liidus 20. aprillil 2022.

9. Erandina artikli 99 lõikest 5, kui müügiloa annab Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus, võib artikli 99 lõike 4 punktis a osutatud pädev isik asuda ja tegutseda Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa. Käesolevat lõiget ei kohaldata, kui müügiloa hoidja käsutuses on juba selline pädev isik, kelle asu- ja tegevuskoht on liidus 20. aprillil 2022.

10. Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused avaldavad oma veebisaidil nende ravimite loetelu, mille suhtes nad on kohaldanud või kavatsevad kohaldada käesolevas artiklis sätestatud erandeid, ning tagavad, et loetelu ajakohastatakse ja hallatakse sõltumatult vähemalt iga kuue kuu tagant.

Artikkel 210

Ühendkuningriigis täidetavad õigusnormidele vastavusega seotud ülesanded

1. Komisjon jälgib pidevalt Ühendkuningriigis toimuvat, mis võib mõjutada kaitsetaset seoses artikli 99 lõikes 4, artikli 151 lõikes 3, artikli 211 lõigetes 1, 2, 5 ja 6 ning artikli 209 lõigetes 6 ja 7 osutatud regulatiivsete ülesannetega, mida täidetakse Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, võttes eelkõige arvesse järgmisi elemente:

a) normid, millega reguleeritakse müügilubade andmist, müügiloa hoidja kohustusi, tootmislubade andmist, tootmisloa hoidja kohustusi, pädevate isikute tegevust ja nende kohustusi, kvaliteedikontrolli, ravimipartii vabastamist kasutamiseks ning ravimiohutuse järelevalvet vastavalt Ühendkuningriigi õigusele;

b) kas Ühendkuningriigi pädevad asutused tagavad oma territooriumil punktis a osutatud õigusnormide tõhusa täitmise, muu hulgas nende territooriumil asuvate müügiloa hoidjate, tootmisloa hoidjate ja hulgimüüjate suhtes tehtavad kontrollid ja auditid ning kohapealsed kontrollid tegevuskohtades seoses punktis a osutatud regulatiivsete ülesannetega.

2. Kui komisjon leiab, et rahvatervise kaitse tase, mille Ühendkuningriik tagab ravimite tootmist, turustamist ja kasutamist käsitlevate normidega ning nende normide tõhusa täitmisega, ei ole enam sisuliselt samaväärne sellega, mis on tagatud liidus, või kui komisjonil puudub piisav teave, et hinnata, kas Ühendkuningriik on taganud sisuliselt samaväärne rahvatervise kaitse taseme, peaks komisjon Ühendkuningriiki kirjaliku teatega sellest teavitama ning esitama üksikasjaliku põhjenduse.

Komisjon alustab kuue kuu jooksul pärast esimese lõigu kohaselt esitatud kirjalikku teadet Ühendkuningriigiga konsultatsioone, et lahendada olukord, mis tingis selle kirjaliku teate esitamise. Põhjendatud juhtudel võib komisjon seda tähtaega pikendada kolme kuu võrra.

3. Kui lõike 2 esimese lõigu kohaselt esitatud kirjaliku teate aluseks olnud olukorda ei ole lõike 2 teises lõigus osutatud tähtaja jooksul lahendatud, on komisjonil õigus võtta vastu delegeeritud õigusakt, millega muudetakse või täiendatakse lõikes 1 osutatud sätteid, mille kohaldamine peatatakse.

4. Kui lõikes 3 osutatud delegeeritud õigusakt on vastu võetud, lõpetatakse delegeeritud õigusakti jõustumisele järgneva kuu esimesel päeval nende lõike 1 sissejuhatavas osas osutatud sätete kohaldamine, mis on delegeeritud õigusaktis täpsustatud.

5. Kui olukord, mis vastavalt lõikele 3 oli aluseks delegeeritud õigusakti vastuvõtmisele, on lahendatud, võtab komisjon vastu delegeeritud õigusakti, milles täpsustatakse peatatud sätted, mida hakatakse uuesti kohaldama. Sel juhul hakatakse käesoleva lõike alusel vastu võetud delegeeritud õigusaktis täpsustatud sätteid uuesti kohaldama käesolevas lõikes osutatud delegeeritud õigusakti jõustumisele järgneva kuu esimesel päeval.

Artikkel 211

Küprose, Iirimaa ja Malta suhtes kuni 31. detsembrini 2024 kohaldatavad sätted

1. Erandina artikli 56 lõikest 4 võib müügiloa anda kooskõlas III peatüki 3. ja 4. jaos sätestatud vastastikuse tunnustamise või detsentraliseeritud menetlusega müügiloa hoidjatele, kelle asukoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Kuni 31. detsembrini 2024 võivad Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused pikendada müügilube, mis on antud enne 20. aprilli 2022 müügiloa hoidjatele, kelle asukoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Müügiload, mille on esimese ja teise lõigu kohaselt andnud või pikendatud Küprose, Iirimaa või Malta pädevad asutused, kaotavad kehtivuse hiljemalt 31. detsembril 2026.

2. Seoses artiklis 8 osutatud kvaliteedikontrolliga, mida tehakse Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, selliste lõikes 9 osutatud loetellu kantud ravimite suhtes, millele komisjon ei ole luba andnud, võivad Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused kuni 31. detsembrini 2024 juhtumipõhist hindamist tegemata otsustada, et tegemist on põhjendatud juhtumiga artikli 8 punkti b tähenduses, tingimusel et

a) iga ravimipartii vabastab kasutamiseks pädev isik liidus või Põhja-Iirimaal asuvas tegevuskohas või pädev isik Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, asuvas tegevuskohas, kes kohaldab artikli 153 lõikes 1 sätestatud kvaliteedistandarditega samaväärseid kvaliteedistandardeid;

b) ettevõtte üle, mille kolmas isik on määranud kvaliteedikontrolli tegema, teeb järelevalvet Ühendkuningriigi pädev asutus, sealhulgas kohapealse kontrolli tegemise teel;

c) kui ravimipartii vabastab kasutamiseks pädev isik, kelle asu- või tegevuskoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kinnitab tootmisloa hoidja, et 20. aprillil 2022 ei ole tema käsutuses pädevat isikut, kelle asu- või tegevuskoht oleks liidus.

3. Erandina artikli 142 lõikest 1 lubavad Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused artikli 163 lõikes 1 osutatud hulgimüügiloa hoidjatel, kellel ei ole asjakohast tootmisluba, importida ravimeid Ühendkuningriigi nendest osadest, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) ravimid on läbinud kvaliteedikontrolli kas liidus, nagu on sätestatud artikli 153 lõikes 3, või Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kooskõlas artikli 8 punktiga b;

b) ravimipartiid on kasutamiseks vabastanud pädev isik liidus kooskõlas artikli 153 lõikega 1 või ravimite puhul, millele on loa andnud Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavad pädevad asutused, Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kohaldades artikli 153 lõikes 1 sätestatud kvaliteedistandarditega samaväärseid kvaliteedistandardeid;

c) asjaomasele ravimile on kooskõlas liidu õigusega andnud müügiloa liikmesriigi pädev asutus või komisjon või Põhja-Iirimaal turule lastavate ravimite puhul Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus;

d) ravimid tehakse kättesaadavaks üksnes patsientidele või lõpptarbijatele liikmesriigis, kuhu ravimid imporditakse, või kui need imporditakse Põhja-Iirimaale, tehakse need kättesaadavaks üksnes Põhja-Iirimaa patsientidele või lõpptarbijatele;

e) ravimid on varustatud artiklis 67 osutatud turvaelementidega.

Artikli 166 lõike 1 punkti b ei kohaldata impordi suhtes, mis vastab esimeses lõigus sätestatud tingimustele.

4. Ravimipartiide puhul, mis eksporditakse liikmesriigist Ühendkuningriigi nendesse osadesse, mis ei ole Põhja-Iirimaa, ning imporditakse seejärel kuni 31. detsembrini 2024 Küprosele, Iirimaale või Maltale, ei nõuta importimisel artikli 153 lõike 1 esimeses ja teises lõigus osutatud kontrolli, kui need partiid on läbinud sellise kontrolli mõnes liikmesriigis enne eksportimist Ühendkuningriigi nendesse osadesse, mis ei ole Põhja-Iirimaa, ja kui neile on lisatud artikli 153 lõike 1 kolmandas lõigus osutatud kontrolliaruanded.

5. Erandina artikli 205 lõikest 1 võivad Küprose ja Malta pädevad asutused müügiloa või menetluses oleva müügiloa taotluse puudumise korral lubada rahvatervisega seotud õigustatud põhjustel kuni 31. detsembrini 2024 lasta oma riigi turule ravimi, millele on antud müügiluba Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Samuti võivad Küprose ja Malta pädevad asutused jätta jõusse või pikendada kuni 31. detsembrini 2024 artikli 205 lõike 1 kohaselt enne 20. aprilli 2022 antud müügilube, millega lubatakse lasta nende riigi turule ravim, millele on antud müügiluba Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Esimese või teise lõigu kohaselt antud, pikendatud või kehtima jäetud müügiload ei kehti pärast 31. detsembrit 2026.

6. Erandina artikli 56 lõikest 4 võivad Malta ja Küprose pädevad asutused anda lõikes 5 osutatud müügiload müügiloa hoidjatele, kelle asukoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

7. Kui Küprose või Malta pädevad asutused annavad lõikes 5 osutatud müügiloa või pikendavad seda, tagavad nad vastavuse käesoleva direktiivi nõuetele.

8. Enne lõike 5 kohase müügiloa andmist teevad Küprose või Malta pädevad asutused järgmist:

a) teavitavad Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, asuvat müügiloa hoidjat ettepanekust anda asjaomasele ravimile müügiluba või pikendada müügiluba vastavalt lõigetele 5–8;

b) võivad nõuda Ühendkuningriigi pädevalt asutuselt asjakohast teavet asjaomase ravimi müügiloa kohta.

9. Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused avaldavad oma veebisaidil nende ravimite loetelu, mille suhtes nad on kohaldanud või kavatsevad kohaldada käesolevas artiklis sätestatud erandeid, ning tagavad, et loetelu ajakohastatakse ja hallatakse sõltumatult vähemalt iga kuue kuu tagant.

Artikkel 212

Küprose, Iirimaa, Malta või Põhja-Iirimaa turule lastud ravimite suhtes kohaldatavad erandid

Artikli 211 lõigetes 1 ja 6, artiklis 8, artikli 209 lõigetes 6 ja 7, artikli 153 lõikes 3, artikli 99 lõikes 4 ja artikli 211 lõikes 5 sätestatud erandid ei mõjuta käesoleva direktiiviga müügiloa hoidjale kehtestatud kohustusi tagada Küprose, Iirimaa, Malta või Põhja-Iirimaa turule lastud ravimi kvaliteet, ohutus ja tõhusus.

XVIII peatükk

Lõppsätted

Artikkel 213

Lisade muutmine

Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 215 vastu delegeeritud õigusakte, millega muudetakse I–VI lisa, et kohandada neid teaduse ja tehnika arenguga, ning muuta artiklit 22 seoses kõnealuse artikli lõigetes 2, 3, 4 ja 6 sätestatud keskkonnariski hindamise nõuetega.

Artikkel 214

Inimtervishoius kasutatavate ravimite alaline komitee

1. Komisjoni abistab inimtervishoius kasutatavate ravimite alaline komitee. See komitee on komitee määruse (EL) nr 182/2011 tähenduses.

2. Käesolevale lõikele viitamise korral kohaldatakse määruse (EL) nr 182/2011 artiklit 5.

3. Kui komitee arvamus saadakse kirjaliku menetluse teel ja viidatakse käesolevale lõikele, siis lõpetatakse see menetlus ilma tulemust saavutamata ainult siis, kui komitee esimees arvamuse esitamisele seatud tähtaja jooksul nii otsustab.

4. Inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee töökord***, koosolekutel osalevate üksuste nimekirjad, koosolekute päevakorrad ja koosolekute protokollid koos tehtud otsustega ning vajaduse korral hääletuste üksikasjad ja selgitused hääletamise kohta, sealhulgas vähemuse arvamused,*** tehakse üldsusele kättesaadavaks. **[ME 324]**

5. Inimtervishoius kasutatavate ravimite alaline komitee tagab, et tema töökorda kohandatakse vajadusega teha ravimid patsientidele kiiresti kättesaadavaks, ning võtab arvesse talle III peatüki kohaselt pandud ülesandeid ja artiklis 42 sätestatud menetlust.

Artikkel 215

Delegeeritud volituste rakendamine

1. Komisjonile antakse õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte käesolevas artiklis sätestatud tingimustel.

2. Artikli 4 lõikes 2, artikli 24 lõikes 5, artikli 25 lõikes 9, artikli 26 lõikes 3, artikli 28 lõigetes 2 ja 3, artikli 27 lõikes 3, artikli 63 lõikes 5, artikli 65 lõikes 2, artikli 67 lõikes 2, artikli 88 lõikes 1, artikli 92 lõikes 4, artikli 126 lõikes 1, artikli 150 lõikes 3, artikli 153 lõikes 4, artiklis 161, artikli 210 lõikes 4 ja artiklis 213 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile viieks aastaks alates [väljaannete talitus: palun sisestada käesoleva direktiivi jõustumise kuupäev]. Komisjon esitab delegeeritud volituste kohta aruande hiljemalt üheksa kuud enne viieaastase tähtaja möödumist. Volituste delegeerimist pikendatakse automaatselt samaks ajavahemikuks, välja arvatud juhul, kui Euroopa Parlament või nõukogu esitab selle suhtes vastuväite hiljemalt kolm kuud enne iga ajavahemiku lõppemist.

Artikli 210 lõigetes 3 ja 5 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile määramata ajaks alates [väljaannete talitus: palun sisestada käesoleva direktiivi jõustumise kuupäev].

3. Euroopa Parlament ja nõukogu võivad artikli 4 lõikes 2, artikli 24 lõikes 5, artikli 25 lõikes 9, artikli 26 lõikes 3, artikli 27 lõikes 3, artikli 28 lõigetes 2 ja 3, artikli 63 lõikes 5, artikli 65 lõikes 2, artikli 67 lõikes 2, artikli 88 lõikes 1, artikli 92 lõikes 4, artikli 126 lõikes 1, artikli 150 lõikes 3, artikli 153 lõikes 4, artiklis 161, artikli 210 lõikes 4 ja artiklis 213 osutatud volituste delegeerimise igal ajal tagasi võtta. Tagasivõtmise otsusega lõpetatakse kõnealuses otsuses nimetatud volituste delegeerimine. Otsus jõustub järgmisel päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas* või otsuses nimetatud hilisemal kuupäeval. See ei mõjuta juba jõustunud delegeeritud õigusaktide kehtivust.

4. Enne delegeeritud õigusakti vastuvõtmist konsulteerib komisjon kooskõlas 13. aprilli 2016. aasta institutsioonidevahelises parema õigusloome kokkuleppes sätestatud põhimõtetega iga liikmesriigi määratud ekspertidega.

5. Niipea kui komisjon on delegeeritud õigusakti vastu võtnud, teeb ta selle samal ajal teatavaks Euroopa Parlamendile ja nõukogule.

6. Artikli 6 lõike 2, artikli 26 lõike 3, artikli 24 lõike 5, artikli 28 lõigete 2 ja 3, artikli 27 lõike 3, artikli 63 lõike 5, artikli 65 lõike 2, artikli 67 lõike 2, artikli 88 lõike 1, artikli 92 lõike 4, artikli 126 lõike 1, artikli 150 lõike 3, artikli 153 lõike 4, artikli 161, artikli 210 lõike 4 ja artikli 213 alusel vastu võetud delegeeritud õigusakt jõustub üksnes juhul, kui Euroopa Parlament ega nõukogu ei ole kahe kuu jooksul pärast õigusakti teatavakstegemist esitanud selle suhtes vastuväiteid või kui Euroopa Parlament ja nõukogu on enne selle tähtaja möödumist komisjonile teatanud, et nad ei kavatse vastuväiteid esitada. Euroopa Parlamendi või nõukogu algatusel pikendatakse seda tähtaega kahe kuu võrra.

Artikkel 216

Aruanne

1. Hiljemalt [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub kümme aastat pärast 18 kuu möödumist käesoleva direktiivi jõustumisest] esitab komisjon Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande käesoleva direktiivi kohaldamise kohta, lisades sellele hinnangu direktiivi eesmärkide täitmise ja selle rakendamiseks vajalike vahendite kohta***, sealhulgas seoses regulatiivsete andmekaitse perioodide läbivaadatud raamistikuga***. **[ME 325]**

1a. Hiljemalt... [kaks aastat pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] esitab komisjon Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande, milles hinnatakse homöopaatiliste ravimite raamistiku asjakohasust, eelkõige rahvatervise ja patsientide kaitse aspekte. Sellele aruandele lisatakse vajaduse korral seadusandlik ettepanek. **[ME 326]**

Artikkel 216a

Ravimitega seotud teadusuuringute, innovatsiooni ja tootmise edendamine liidus

1. Komisjon kehtestab lõikes 2 sätestatud aruandes avaldatud tulemuste põhjal strateegia ravimitega seotud teadusuuringute, innovatsiooni ja tootmise edendamiseks liidus. Liikmesriike ergutatakse strateegias osalema.

2. Hiljemalt... [kaks aastat pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] esitab komisjon mõjuhinnangu, milles hinnatakse võimalikke meetmeid, mida tuleb rakendada liidu ja liikmesriikide tasandil, et edendada esmatähtsate ravimitega seotud teadusuuringuid, innovatsiooni ja tootmist liidus. Aruandes hinnatakse selliste meetmete mõju, nagu:

a) liidus teadusuuringute ja innovatsiooni edendamisele suunatud rahastamine ning tõuke- ja tõmbestiimulid, sealhulgas prekliiniliste ja kliiniliste teadusuuringute ja innovatsiooni avaliku ja erasektori rahastamine;

b) avaliku ja erasektori partnerlused teadusuuringute ja innovatsiooni valdkonnas;

c) avalik-õiguslikele teadus- ja innovatsiooniüksustele antav regulatiivne toetus;

d) stiimulid esmatähtsate ravimite tootmiseks liidus.

***Kõik kavandatavad meetmed peavad olema kooskõlas liidu strateegilise autonoomia arenguga ravimite valdkonnas.* [ME 327]**

Artikkel 217

Kehtetuks tunnistamine

1. Direktiiv 2001/83/EÜ tunnistatakse kehtetuks alates [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva].

2. Direktiiv 2009/35/EÜ tunnistatakse kehtetuks alates [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva].

3. Viiteid kehtetuks tunnistatud direktiividele 2001/83/EÜ ja 2009/35/EÜ käsitatakse viidetena käesolevale direktiivile. Viiteid kehtetuks tunnistatud direktiivile 2001/83/EÜ loetakse vastavalt VIII lisa vastavustabelile.

Artikkel 218

Üleminekusätted

1. Enne [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] direktiivi 2001/83/EÜ artikli 19 kohaselt valideeritud ravimite müügiloa taotluste menetlused, mis on [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub päev enne 18 kuu möödumist käesoleva direktiivi jõustumise kuupäevast] pooleli, viiakse lõpule kooskõlas artikliga 29.

2. Enne [väljaannete talitus, palun lisada kuupäev: 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 29, 30, 31 ja 107i alusel algatatud menetlused, mis on [väljaannete talitus, palun lisada kuupäev: üks päev enne 18 kuu möödumist käesoleva direktiivi jõustumise kuupäevast] pooleli, viiakse lõpule kooskõlas kõnealuse direktiivi artiklitega 32–34 või artikliga 107k selle [väljaannete talitus, palun lisada kuupäev: üks päev enne 18 kuu möödumist käesoleva direktiivi jõustumise kuupäevast] kohaldatavas redaktsioonis.

3. Käesolevat direktiivi kohaldatakse ka ravimite suhtes, millele on direktiivi 2001/83/EÜ kohaselt antud müügiluba enne [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva].

Käesolevat direktiivi kohaldatakse ka homöopaatiliste ravimite ja traditsiooniliste taimsete ravimite registreeringu suhtes, mis on tehtud kooskõlas direktiiviga 2001/83/EÜ enne [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva].

4. Erandina VI peatükist võib jätkata direktiivi 2001/83/EÜ kohaselt enne [väljaannete talitus, palun lisada kuupäev: 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] turule lastud ravimite turul kättesaadavaks tegemist kuni [väljaannete talitus, palun lisada kuupäev: viis aastat pärast seda, kui on möödunud 18 kuud käesoleva direktiivi jõustumise kuupäevast], tingimusel et need vastavad direktiivi 2001/83/EÜ V jaotises esitatud märgistust ja pakendi infolehte käsitlevatele nõuetele nende [väljaannete talitus, palun lisada kuupäev: üks päev enne 18 kuu möödumist käesoleva direktiivi jõustumise kuupäevast] kohaldatavas redaktsioonis.

5. Erandina artiklist 81 kohaldatakse originaalravimite suhtes, mille müügiloa taotlus on esitatud enne [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva], direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 10 sätestatud andmekaitseperioode käsitlevaid sätteid nende [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva] kohaldatavas redaktsioonis kuni [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva].

6. Erandina lõikest 3 ei kohaldata artiklis 57 osutatud aruandekohustusi ravimite suhtes, millele on direktiivi 2001/83/EÜ kohaselt antud müügiluba enne [väljaannete talitus: palun lisada kuupäev, mis saabub 18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva].

Artikkel 219

Ülevõtmine

1. Liikmesriigid jõustavad käesoleva direktiivi järgimiseks vajalikud õigus- ja haldusnormid hiljemalt [18 kuud pärast käesoleva direktiivi jõustumise kuupäeva]. Liikmesriigid edastavad kõnealuste normide teksti viivitamata komisjonile.

2. Kui liikmesriigid need meetmed vastu võtavad, lisavad nad nendesse meetmetesse või nende meetmete ametliku avaldamise korral nende juurde viite käesolevale direktiivile. Samuti lisavad liikmesriigid märkuse, et kehtivates õigus- ja haldusnormides esinevaid viiteid käesoleva direktiiviga kehtetuks tunnistatud direktiividele käsitatakse viidetena käesolevale direktiivile. Sellise viitamise viisi ja kõnealuse märkuse sõnastuse näevad ette liikmesriigid.

3. Liikmesriigid edastavad komisjonile käesoleva direktiiviga reguleeritavas valdkonnas nende poolt vastu võetud põhiliste normide teksti.

Artikkel 220

Jõustumine

Käesolev direktiiv jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas.*

Artikkel 221

Adressaadid

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

…,

Euroopa Parlamendi	*nimel Nõukogu nimel*
president	*eesistuja*

I lisa

TEAVE, MILLELE TAOTLUSES OSUTATAKSE

1) Taotleja ja vajaduse korral tootja nimi või ärinimi ja alaline elu- või asukoht.

2) Ravimi nimetus.

3) Ravimi kõikide koostisosade kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed, kaasa arvatud viide selle Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud rahvusvahelisele mittekaubanduslikule nimetusele (INN), kui see on ravimil olemas, või viide aine vastavale keemilisele nimetusele.

4) Artiklites 22 ja 23 sätestatud nõuete kohane keskkonnariski hindamine.

5) Geneetiliselt muundatud organisme sisaldava või nendest koosneva, inimtervishoius kasutatava ravimi korral keskkonnariski hindamine, milles tehakse kindlaks ja iseloomustatakse võimalikke ohte inimeste tervisele, loomadele ja keskkonnale. Hindamine viiakse läbi kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 8 kirjeldatud elementidega ning vastavalt käesoleva direktiivi II lisas esitatud nõuetele, lähtuvalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ ([1]) II lisas esitatud põhimõtetest ja võttes arvesse ravimite eripära.

6) Tootmismeetodi kirjeldus.

7) Näidustused, vastunäidustused ja kõrvaltoimed.

8) Annustamine, ravimivorm, manustamisviis ja eeldatav säilimisaeg.

9) Kõikide ravimi säilitamisel, patsientidele manustamisel ja jäätmete kõrvaldamisel võetavate ettevaatus- ja ohutusabinõude põhjendused ning ravimiga kaasnevate võimalike keskkonnariskide ilmingud.

10) Tootja kasutatud kontrollimeetodite kirjeldus.

11) Kirjalik kinnitus, et ravimi tootja on artikli 160 kohase auditi teel teinud kindlaks, et toimeaine tootja on järginud hea tootmistava põhimõtteid. Kirjalik kinnitus sisaldab viidet auditi toimumise kuupäevale ning kinnitust, et auditi tulemuse kohaselt vastab tootmine hea tootmistava põhimõtetele.

12) Järgmiste katsete ja uuringute tulemused:

   a) farmatseutilised (füüsikalis-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) katsed,

   b) mittekliinilised (toksikoloogilised ja farmakoloogilised) katsed,

   c) kliinilised uuringud.

13) Muudest kliiniliste andmete allikatest (mittesekkuvad kliinilised uuringud, registrid) saadud tõendid, kui see on asjakohane.

([1]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiiv 2001/18/EÜ geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta ja nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta (EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1).

14) Kokkuvõte taotleja ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kohta, milles peavad olema järgmised elemendid:

a) tõend selle kohta, et taotleja kasutab ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku teenuseid,

b) liikmesriigid, kus on pädeva isiku asu- ja tegevuskoht,

c) pädeva isiku kontaktandmed,

d) taotleja allkirjastatud avaldus selle kohta, et taotlejal on vajalikud vahendid, et täita VI peatükis loetletud ülesandeid ja kohustusi,

e) viide asjaomase ravimi ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku asukohale.

15) Riskijuhtimissüsteemi kirjeldav riskijuhtimiskava, mille taotleja koostab asjaomase ravimi jaoks, koos kokkuvõttega.

16) Kinnitus selle kohta, et väljaspool Euroopa Liidu piire läbi viidud kliinilised uuringud vastavad määruse (EL) nr 536/2014 eetikanõuetele.

17) Ravimi omaduste kokkuvõte vastavalt artiklile 62, ravimi välispakendi makett IV lisas kirjeldatud andmetega ja esmapakendi makett artiklis 66 sätestatud andmetega, koos artiklile 64 vastava infolehega.

18) Dokument selle kohta, et tootjal on õigus oma riigis ravimeid valmistada.

19) Koopiad järgmistest dokumentidest:

a) müügiluba, mis on saadud teises liikmesriigis või kolmandas riigis, et lasta ravim turule, kokkuvõte ohutusandmetest, olemasolu korral perioodilistes ajakohastatud ohutusaruannetes ja võimalike kõrvaltoimete aruannetes leiduvatest andmetest, ning nende liikmesriikide nimekiri, kus vaadatakse läbi käesoleva direktiivi kohaselt esitatud müügiloataotlusi;

b) ravimi omaduste kokkuvõte, mille taotleja on esitanud kooskõlas artikliga 62 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 43, ning infoleht, mis on esitatud kooskõlas artikliga 64 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 76;

c) liidus või kolmandas riigis müügiloa andmisest keeldumise otsuse üksikasjad ja selle põhjendused.

20) Koopia dokumendist, mis tõendab ravimi nimetamist harvikravimiks, nagu on määratletud [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 63, ning millega on kaasas ravimiameti asjakohase arvamuse koopia.

21) Kui taotlus on esitatud antimikroobikumi kohta, peab taotlus sisaldama ka järgmist:

a) antimikroobikumiresistentsuse vältimise ***ja juurdepääsu*** kava, milles on esitatud eelkõige: **[ME 328]**

i) teave riskivähendusmeetmete kohta, mida võetakse, et piirata ravimi kasutamise, retsepti alusel väljastamise ja manustamisega seotud antimikroobikumiresistentsuse teket;

ii) selgitus, kuidas müügiloa hoidja kavatseb asjaomase antimikroobikumi suhtes avalduvat resistentsust jälgida ning pädevale asutusele sellekohaseid aruandeid esitada;

iia) teave juurdepääsu edendamise strateegia meetmete kohta, sealhulgas kavandatud tootmisahela võimsus; **[ME 329]**

iib) teave meetmete kohta, millega tagatakse müügilubade õigeaegne laekumine peamistele territooriumidele, ning **[ME 330]**

iic) teave haldustegevuse ja juurdepääsu tõhususe jälgimise meetmete kohta. **[ME 331]**

b) artiklis 58 sätestatud, teabele esitatavate erinõuete kirjeldus;

c) üksikasjad tavapärasele annustamisele ja ravi kestusele vastava pakendisuuruse kohta.

22) Kui müügiloataotlus esitatakse radionukliidi generaatori turustamiseks, peab taotlus lisaks vastavusele artiklites 6 ja 9 sätestatud nõuetele sisaldama ka järgmist:

a) süsteemi üldine kirjeldus ning süsteemi nende koostisosade üksikasjalik kirjeldus, mis võivad mõjutada tütarnukliidpreparaadi koostist või kvaliteeti, ning

b) eluaadi või sublimaadi kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed.

23) Heade tootmistavade sertifikaadid.

II lisa

RAVIMITE KATSETAMISEGA SEOTUD ANALÜÜTILISED, FARMAKOLOOGILIS-TOKSIKOLOOGILISED JA KLIINILISED STANDARDID NING PROTOKOLLID

SISUKORD

I osa Standarditud nõuded müügiloa taotlemiseks

1. Moodul 1: haldusteave

1.1. Sisukord

1.2. Taotluse vorm

1.3. Kokkuvõte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta

1.3.1. Ravimi omaduste kokkuvõte

1.3.2. Märgistus ja infoleht

1.3.3. Maketid ja näidised

1.3.4. Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimite omaduste kohta

1.4. Teave ekspertide kohta

1.5. Erinõuded mitmesuguste taotluste liikide puhul

1.6. Keskkonnaohu hindamine

2. Moodul 2: kokkuvõtted

2.1. Ammendav sisukord

2.2. Sissejuhatus

2.3. Ülevaade kvaliteedist

2.4. Mittekliiniline ülevaade

2.5. Kliiniline ülevaade

2.6. Mittekliiniline kokkuvõte

2.7. Kliiniline kokkuvõte

3. Moodul 3: Keemia-, farmaatsia- või bioloogiaalane teave keemilisi ja/või bioloogilisi toimeaineid sisaldavate ainete kohta

3.1. Vorm ja esitus

3.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

3.2.1. Toimeaine(d)

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess

3.2.1.3. Toimeaine(te) iseloomustus

3.2.1.4. Toimeaine(te) kontroll

3.2.1.5. Etalonid või etalonained

3.2.1.6. Toimeaine pakend ja sulgemine

3.2.1.7. Toimeaine(te) püsivus

3.2.2. Valmisravim

3.2.2.1. Valmisravimi kirjeldus ja koostis

3.2.2.2. Farmatseutiline arendus

3.2.2.3. Valmisravimi tootmisprotsess

3.2.2.4. Abiainete kontroll

3.2.2.5. Valmisravimi kontroll

3.2.2.6. Etalonid või etalonmaterjalid

3.2.2.7. Valmisravimi pakend ja sulgemine

3.2.2.8. Valmisravimi püsivus

4. Moodul 4: mittekliinilised andmed

4.1. Vorm ja esitus

4.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

4.2.1. Farmakoloogia

4.2.2. Farmakokineetika

4.2.3. Toksikoloogia

5. Moodul 5: kliiniliste uuringute andmed

5.1. Vorm ja esitus

5.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

5.2.1. Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed

5.2.2. Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed

5.2.3. Farmakokineetilised uuringud inimesel

5.2.4. Farmakodünaamilised uuringud inimesel

5.2.5. Efektiivsuse ja ohutuse uuringud

5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

5.2.5.2. Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed

5.2.6. Turustamisjärgsete kogemuste aruanded

5.2.7. Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad

II osa: Müügiloa taotluse eritoimikud ja nõuded

1. Väljakujunenud meditsiiniline kasutus

2. Olemuselt sarnased ravimid

3. Eriolukordade puhul nõutav lisateave

4. Sarnased biopreparaadid

5. Kindlates kombinatsioonides kasutatavad ravimid

6. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumentatsioon

7. Segatüüpi müügiloataotlused

III osa: Erilaadsed ravimid

1. Biopreparaadid

1.1. Vereplasmast saadud ravimid

1.2. Vaktsiinid

2. Radiofarmatseutikumid ja prekursorid

2.1. Radiofarmatseutikumid

2.2. Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks

3. Homöopaatilised ravimid

4. Taimsed ravimid

5. Harva kasutatavad ravimid

IV osa. Uudsed ravimid
1. Sissejuhatus
2. Mõisted
2.1. Geeniteraapia ravim
2.2. Somaatilise rakuteraapia ravim
3. Erinõuded seoses mooduliga 3
3.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded
3.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded
3.2.1. Sissejuhatus valmistoode, toimeaine ja lähteained
3.2.1.1. Geeniteraapia ravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust
3.2.1.2. Geeniteraapia ravimid, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud rakke
3.2.2. Erinõuded
3.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded
3.3.1. Sissejuhatus lõpptoode, toimeaine ja lähteained
3.3.2. Erinõuded
3.3.2.1. Lähteained
3.3.2.2. Tootmisprotsess
3.3.2.3. Identifitseerimiseks vajalikud omadused ja kontrollistrateegia
3.3.2.4. Abiained
3.3.2.5. Arendamisega seotud uuringud
3.3.2.6. Etalonained
3.4. Seadmeid sisaldavate uudsete ravimitega seotud erinõuded
3.4.1. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7 osutatud uudsed ravimid, mis sisaldavad seadmeid
3.4.2. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis d osutatud kombineeritud uudsed ravimid
4. Erinõuded seoses mooduliga 4
4.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded
4.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded
4.2.1. Farmakoloogia
4.2.2. Farmakokineetika
4.2.3. Toksikoloogia
4.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded
4.3.1. Farmakoloogia
4.3.2. Farmakokineetika
4.3.3. Toksikoloogia
5. Erinõuded seoses mooduliga 5
5.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded
5.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded
5.2.1. Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud
5.2.2. Inimesel korraldatavad farmakodünaamilised uuringud
5.2.3. Ohutusuuringud

5.3. Somaatilise rakuteraapia ravimitega seotud erinõuded

5.3.1. Somaatilise rakuteraapia ravimid, mille puhul ravimi toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega

5.3.2. Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvus, püsivus ja sulandumine genoomi

5.3.3. Ohutusuuringud

5.4. Koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

5.4.1. Farmakokineetilised uuringud

5.4.2. Farmakodünaamilised uuringud

5.4.3. Ohutusuuringud

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted

1) Artikli 8 või artikli 10 lõike 1 kohase müügiloa taotlusele lisatud andmed ja dokumendid esitatakse vastavalt käesolevas lisas sätestatud nõuetele ning järgivad komisjoni poolt Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 2.B köites („Teadanne inimtervishoius kasutatavate ravimite müügiloa taotlejatele. Toimiku esitus ja sisu. Ühine tehniline dokument (CTD)“) avaldatud juhiseid.

2) Andmed ja dokumendid esitatakse viie moodulina. Moodulis 1 antakse Euroopa Ühenduses nõutavad haldusandmed; moodul 2 sisaldab teavet kvaliteedi kohta, kliiniliste ja mittekliiniliste uuringute kokkuvõtted; moodul 3 annab keemia-, farmakoloogia- ja bioloogiaalast teavet; moodul 4 esitab mittekliinilised uuringud ja moodul 5 kliiniliste uuringute aruanded. Need esitusnõuded on ühised kõigis ICH ([1]) piirkondades (Euroopa Ühenduses, Ameerika Ühendriikides, Jaapanis). Nimetatud viis moodulit esitakse rangelt kehtiva vormi, sisu ja eespool viidatud 2 B köites („Teadanne taotlejatele“) üksikasjalikult kirjeldatud nummerdamissüsteemi järgi.

3) Euroopa Ühenduse ühise tehnilise dokumendi esitusnõudeid kohaldatakse iga liiki müügiloataotluste suhtes, olenemata rakendatavast menetlusest (s.o tsentraliseeritud, vastastikusel tunnustamisel rajanev või siseriiklik) ja sellest, kas seda rakendatakse täielikult või lühendatud kujul. Neid kohaldatakse ka kõigi tooteliikide suhtes, mis sisaldavad uusi keemilisi ühendeid (NCE), radiofarmatseutikume, vereplasmasaadusi, vaktsiine, taimseid ravimeid jne.

4) Müügiloataotluse toimikut koostades juhinduvad taotlejad ka Ravimpreparaatide komitee vastu võetud ja Euroopa Ravimihindamisameti (EMEA) avaldatud inimtervishoius kasutatavate ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alastest teaduslikest suunistest, samuti teistest ühenduse farmaatsiaalastest suunistest, mis komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade eri köidetes.

5) Kvaliteeti (keemiline, farmatseutiline ja bioloogiline) käsitleva toimikuosa puhul tuleb kasutada kõiki monograafiaid, kaasa arvatud üldmonograafiad ja Euroopa Farmakopöa üldpeatükid.

6) Tootmisprotsess peab vastama komisjoni direktiivi 91/356/EMÜ (millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite hea tootmistava (GMP) põhimõtted ja suunised) ([2]) nõuetele ning GMP põhimõtetele ja suunistele, mis komisjon on avaldanud „Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade“ 4. köites.

7) Taotluses esitatakse kogu asjaomase ravimi hindamiseks vajalik teave olenemata sellest, kas see on ravimi suhtes soodne või ebasoodne. Asjakohased üksikasjad esitatakse eelkõige ravimi mittetäielike või lõpetamata farmakoloogilis-toksikoloogiliste või kliiniliste katsetuste või uuringute kohta ja/või taotlusega hõlmamata ravinäidustustesse puutuvate lõpetatud uuringute kohta.

8) Kõik Euroopa Ühenduses läbi viidud kliinilised katsetused peavad vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes) ([3]) nõuetele. Et Euroopa Ühenduses kasutamiseks mõeldud ravimite Euroopa Ühenduses tehtud kliinilisi uuringuid saaks taotluse hindamisel arvesse võtta, tuleb need kavandada, läbi viia ja neist aru anda vastavalt asjakohastele headele kliinilistele tavadele ja eetilistele põhimõtetele, juhindudes direktiivi 2001/20/EÜ sätetega samaväärsetest printsiipidest. Uuringud

([1]) Inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvaheline konverents.
([2]) EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.
([3]) EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.

viiakse läbi näiteks kooskõlas Helsingi deklaratsioonis sätestatud eetilised põhimõtetega.

9) Mittekliinilised (farmakoloogilis-toksikoloogilised) katsetused viiakse läbi vastavalt nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ (heade laboratooriumitavade põhimõtete kohaldamist ja nende keemiliste ainete testimise ajal kasutamise kontrolli käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta) ([4]) ja 88/320/EMÜ (heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta) ([5]) sätestatud häid laboritavasid käsitlevatele põhimõtetele.

10) Liikmesriigid tagavad samuti, et kõik loomkatsed viiakse läbi kooskõlas nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiiviga 86/609/EMÜ katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitsega seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta.

11) Et aidata kaasa kasulikkuse/ohtlikkuse hindamisele, esitatakse pädevale asutusele igasugune esialgses taotluses märkimata uus teave ning ravimijärelevalve teel saadud teave. Pärast müügiloa andmist esitatakse pädevale asutusele komisjoni määruste (EÜ) nr 1084/2003 ([6]) ja (EÜ) nr 1085/2003 ([7]) nõuete kohaselt, või vajaduse korral siseriiklike sätete ning komisjoni avaldatud „Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade“ 9. köite nõuete kohaselt igasugused muutused toimiku andmetes.

Lisa on jaotatud neljaks osaks:

— I osa kirjeldab taotluse vorminõudeid, toote omaduste kokkuvõtet, märgistuse, infolehe ja esituse nõudeid standarditud taotluse puhul (moodulid 1–5).

— II osa näeb ette erandi „Eritaotlused“, s.o väljakujunenud meditsiinilise kasutuse, sarnaste toodete, kindlaks kujunenud ravimikombinatsioonide, sarnaste biopreparaatide, eriliste asjaolude või segatüüpi taotluse puhuks (osaliselt bibliograafial ning osaliselt tegelikel uuringutel põhinevad).

— III osa käsitleb eritaotluste nõudeid biopreparaatide puhul (plasma põhitoimik; vaktsiiniantigeeni põhitoimik), radiofarmatseutikumide, homöopaatiliste ravimite, taimsete ravimite ja harvakasutatavate ravimite puhul.

— IV osa pealkirjaga „Kõrgtehnoloogilised ravimid“ käsitleb erinõudeid geeniteraapia ravimite korral (milles kasutatakse autoloogseid või allogeenseid inimgeene või ksenogeenset süsteemi), loomse või inimpäritoluga rakuteraapia ravimite ning ksenogeense transplantatsiooni ravimite korral.

I OSA

STANDARDITUD NÕUDED MÜÜGILOA TAOTLEMISEKS

1. MOODUL 1: HALDUSTEAVE

1.1. **Sisukord**

Esitatakse müügiloa taotlemise toimiku moodulite 1–5 ammendav sisukord.

1.2. **Taotluse vorm**

Taotluse objektiks oleva ravimi kohta märgitakse selle nimetus ja toimeaine või -ainete nimetus või nimetused, ravimvorm, manustamisviis, toimeainekogus ja lõplik esitusviis, k.a pakendid.

([4]) EÜT L 15, 17.1.1987, lk 29.
([5]) EÜT L 145, 11.6.1988, lk 35.
([6]) Vt käesoleva *Euroopa Liidu Teataja* lk 1.
([7]) Vt käesoleva *Euroopa Liidu Teataja* lk 1.

Märgitakse taotleja nimi ja aadress, samuti tootjate nimed ja aadressid ning eri tootmisetappide toimumiskohad (sh valmisravimi ja toimeainete(te) tootja(d)) ning vajaduse korral importija nimi ja aadress.

Taotleja märgib, millist liiki taotlusega on tegemist ja millised näidised on sellele lisatud.

Haldusandmetele lisatakse artiklis 40 määratletud tootmisloa koopia, loa andnud riikide loetelu, liikmesriikide poolt heakskiidetud kokkuvõtete koopiad ravimite omaduste kohta vastavalt artiklile 11 ja nende riikide loetelu, kellele taotlus on esitatud.

Nagu osutatud taotluse vormis, peab taotleja märkima muu hulgas üksikasjad taotluse objektiks oleva ravimi kohta, taotluse õigusliku aluse, müügiloa ja tootmisettevõtte soovitatava omaniku, harvakasutatavate ravimite staatusega seotud teabe, teadusliku hinnangu ja pediaatrilise arenduskava.

1.3. **Kokkuvõte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta**

1.3.1. *Ravimi omaduste kokkuvõte*

Taotleja esitab artikli 11 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

1.3.2. *Märgistus ja infoleht*

Esitatakse ettepanek sise- ja välispakendi märgistuse ja infolehe sisu kohta. Need peavad olema kooskõlas kohustuslike elementide loeteluga, mis on toodud inimtervishoius kasutatavate ravimite märgistust (artikkel 63) ja infolehti (artikkel 59) käsitlevas V jaotises.

1.3.3. *Maketid ja näidised*

Peale selle esitab taotleja asjaomase ravimi sise- ja välispakendi näidised või maketid, märgistuse ja infolehed.

1.3.4. *Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimite omaduste kohta*

Koos taotluse juurde kuuluva haldusteabega esitab taotleja artiklite 11 ja 21 kohased koopiad kõigist ravimi omaduste kokkuvõtetest, mis on liikmesriikide poolt heaks kiidetud, ning loetelu riikidest, kus taotlus on sisse antud.

1.4. **Teave ekspertide kohta**

Vastavalt artikli 12 lõikele 2 peavad eksperdid esitama üksikasjalikud aruanded oma tähelepanekutest dokumentide kohta ning müügiloa taotlusse, eriti moodulitesse 3, 4 ja 5 (vastavalt keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalane dokumentatsioon, mittekliiniliste uuringute dokumentatsioon ning kliiniliste uuringute dokumentatsioon) kuuluvate andmete kohta. Ekspertide aruanne sisaldab kriitilist hinnangut ravimi kvaliteedi ning loomade ja inimestega tehtud uuringute kohta ning kõiki hindamisega seotud asjakohaseid andmeid.

Need nõuded täidetakse kvaliteeti käsitleva, mittekliinilise (andmed loomadega tehtud katsetest) ja kliinilise ülevaate esitamisega, mis paigutatakse müügiloa taotluse toimiku moodulisse 2. Moodulis 1 esitatakse ekspertide allkirjadega deklaratsioon koos lühikese ülevaatega nende hariduskäigust, praktilisest ettevalmistusest ja kogemustest. Ekspertidel peab olema sobiv tehniline või kutsealane kvalifikatsioon. Tehakse teatavaks eksperdi ja taotleja kutsealane seotus.

1.5. **Erinõuded mitmesuguste taotluse liikide puhul**

Erinõudeid mitmesugustele taotluse liikidele käsitletakse käesoleva lisa II osas.

1.6. **Keskkonnaohu hindamine**

Vajadusel sisaldavad müügiloa taotlused ohu hindamist, mis annab ülevaate ravimi kasutamise ja kõrvaldamisega seotud ohtudest keskkonnale ning sisaldab ettepanekut asjakohase märgistuse kohta. Antakse ülevaade GMOsid (geneetiliselt muundatud organisme) sisaldavate või neist koosnevate ravimite (muundatud organismide tahtliku keskkonda viimist käsitleva ning nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistava Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiivi 2001/18/EÜ ([8]) artikli 2 tähenduses) keskkonda viimisega seotud ohtudest.

Keskkonnaohtlikkusega seotud teave paigutatakse mooduli 1 juurde liite kujul.

See teave esitatakse direktiivi 2001/18/EÜ sätete kohaselt, võttes arvesse kõiki komisjon poolt seoses nimetatud direktiivi rakendamisega avaldatud suunisdokumente.

Teave sisaldab:

— sissejuhatust;

— koopiat igast pädeva ametiasutuse väljastatud kirjalikust loast või lubadest geneetiliselt muudetud organismide tahtlikuks keskkonda viimiseks katse- või arenduseesmärgil, nagu on sätestatud direktiivi 2001/18/EÜ B osas;

— direktiivi 2001/18/EÜ II–IV lisas nõutud teavet, kaasa arvatud avastamis- ja identifitseerimismeetodid ning GMO kordumatu kood, lisaks igasugune keskkonnaohu hindamiseks vajalik täiendav teave GMO või asjaomase toote kohta;

— keskkonnaohu hindamise aruannet, mis on koostatud direktiivi 2001/18/EÜ III ja IV lisas kindlaksmääratud teabe põhjal ja kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisaga;

— eespool nimetatud teabest ja keskkonnaohu hindamisest olenevalt järeldusi, milles esitatakse asjakohane riskijuhtimise strateegia, mis GMOst ja kõnesolevast tootest lähtudes vajadusel hõlmavad müügijärgse järelevalve kava ning mis tahes konkreetsete üksikasjade kindlakstegemist, mis peavad olema esitatud kokkuvõttes toote omaduste, märgistuse ja infolehe kohta;

— asjakohaseid meetmeid avalikkuse teavitamiseks.

Lisatakse koostaja allkiri ja koostamise kuupäev, teave koostaja hariduskäigu, praktilise väljaõppe ja töökogemuste kohta ning koostaja ja taotleja seotuse kohta.

2. MOODUL 2: KOKKUVÕTTED

Selle mooduli eesmärk on kokku võtta müügiloa taotluse toimiku moodulites 3, 4 ja 5 sisalduvad keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed, mittekliinilised andmed ja kliinilised andmed ning esitada käesoleva direktiivi artiklis 12 kirjeldatud aruanded/ülevaated.

Tuuakse välja kriitilised seisukohad koos analüüsidega. Esitatakse tabelitega täiendatud faktikokkuvõtted. Neis aruannetes antakse ristviited tabelitele või moodulis 3 (keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed), moodulis 4 (mittekliinilised andmed) ja moodulis 5 (kliinilised andmed) esitatud põhilistele dokumentidele.

Moodulis 2 sisalduv teave esitatakse vastavalt „Teadaande taotlejatele“ köites 2 antud vormi, sisu ja nummerdamist kirjeldavatele juhistele. Ülevaated ja kokkuvõtted peavad vastama alljärgnevalt sätestatud peamistele põhimõtetele ja nõuetele.

2.1. **Ammendav sisukord**

Moodul 2 sisaldab moodulites 2–5 esitatud teadusalase dokumentatsiooni sisukorda.

([8]) EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1.

2.2. **Sissejuhatus**

Esitatakse teave taotluse objektiks oleva ravimi farmakoloogilise rühma, toimemehhanismi ja kavandatava kliinilise kasutuse kohta.

2.3. **Ülevaade kvaliteedist**

Kvaliteediülevaates esitatakse ülevaatlikult keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaste andmetega seotud teave.

Tõstetakse esile kvaliteediga seotud olulisi kriitilisi näitajaid ja küsimusi, antakse põhjendused juhtumitele, mil pole järgitud asjakohaseid suuniseid. See dokument järgib moodul 3 teemat ja toob välja vastavad üksikasjalikud andmed.

2.4. **Mittekliiniline ülevaade**

Nõutav on ravimi loomkatsete ja in vitro katsetuste terviklik ja kriitiline hindamine. Arutletakse katsetuste strateegia üle, esitatakse selle põhjendused ja asjakohastest suunistest kõrvalekaldumise põhjused.

Välja arvatud biopreparaatide puhul, esitatakse hinnang lisandite ja laguproduktide sisalduse kohta ning prognoositakse nende võimalikku farmakoloogilist ja toksikoloogilist mõju. Kajastatakse mittekliinilistes katsetes kasutatud ühendi ning turustatava toote vaheliste farmakodünaamika, keemilise vormi ja lisanditesisalduse erinevuste võimalikke tagajärgi.

Biopreparaatide puhul hinnatakse mittekliinilistes uuringutes ja kliinilistes uuringutes kasutatud materjali ning turustatava toote võrreldavust.

Uued abiained peavad läbima ohutuse erihindamise.

Määratletakse ravimi mittekliinilistes katsetustes tõestatud omadused ja arutletakse ohutusalaste tähelepanekute tagajärgede üle kavatsetava kasutusviisi puhul inimestel.

2.5. **Kliiniline ülevaade**

Kliiniline ülevaade peab andma kliinilises kokkuvõttes ja moodulis 5 sisalduvate kliiniliste andmete kriitilise analüüsi. Esitatakse lähenemisviis ravimi kliinilisele arendusele, kaasa arvatud uuringute kavandamine, nendega seotud otsustused ning nende läbiviimise käik.

Esitatakse lühike ülevaade kliinilistest tähelepanekutest, sealhulgas tähtsad kitsendused ning kliinilistel uuringutel põhinev kasulikkuse ja ohtude hinnang. Tõlgendatakse viisi, kuidas efektiivsuse ja ohutuse alased tähelepanekud toetavad kavandatavaid annuseid ja kasutusnäidustusi ning hinnatakse, kuidas toote omaduste kokkuvõte ja muud käsitlusviisid aitavad kasulikkust optimeerida.

Selgitatakse arenduses käsitletud efektiivsuse või ohutuse küsimusi ja lahendamata probleeme.

2.6. **Mittekliiniline kokkuvõte**

Esitatakse loomadel ja in vitro läbi viidud farmakoloogiliste, farmakokineetiliste ja toksikoloogiliste uuringute tulemused ning kirjalikud tabelite vormis kokkuvõtted järgmises järjestuses:

— Sissejuhatus

— Kirjalik farmakoloogiline kokkuvõte

— Farmakoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik farmakokineetiline kokkuvõte

— Farmakokineetiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik toksikoloogiline kokkuvõte

— Toksikoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

2.7. **Kliiniline kokkuvõte**

Esitatakse üksikasjalik faktiline kokkuvõte moodulis 5 sisalduvast kliinilisest teabest ravimi kohta. See hõlmab kõigi biofarmatseutiliste, kliinilise farmakoloogia alaste ning kliinilise efektiivsuse ja ohutuse alaste uuringute tulemusi. Tuleb anda ülevaade igast üksikuuringust.

Kokkuvõtlik kliiniline teave esitatakse järgmises järjestuses:

— Kokkuvõte biofarmaatsia alastest uuringutest ja nendega seotud analüüsimeetoditest

— Kokkuvõte kliinilis-farmakoloogilistest uuringutest

— Kokkuvõte kliinilise tõhususe kohta

— Kokkuvõte kliinilise ohutuse kohta

— Ülevaated üksikuuringutest

3. MOODUL 3: KEEMIA-, FARMAATSIA- JA BIOLOOGIAALANE TEAVE KEEMILISI JA/VÕI BIOLOOGILISI TOIMEAINEID SISALDAVATE AINETE KOHTA

3.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 3 üldine plaan on järgmine:

— Sisukord

— Andmekorpus

— *Toimeaine*

Üldine teave

— Nimetused

— Struktuur

— Üldomadused

Tootmine

— Tootja(d)

— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus

— Materjalide kontroll

— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll

— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

— Tootmisprotsessi arendus

Iseloomustus

— Struktuuri ja muude omaduste selgitused

— Lisandid

Toimeaine kontroll

— Spetsifikaat

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Partiide kaupa tehtavad analüüsid

— Spetsifikaadi põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused

— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus

— Andmed püsivuse kohta

— *Valmisravim*

Ravimi kirjeldus ja koostis

Farmatseutiline arendus

— Ravimi koostisosad
  — Toimeaine
  — Abiained
— Ravim
  — Koostise arendus
  — Üledoosid
  — Füüsikalis-keemilised ja bioloogilised omadused
— Tootmisprotsessi arendus
— Pakendite sulgemise süsteem
— Mikrobioloogilised täiendid
— Vastavus

Tootmine

— Tootja(d)
— Partii koostis
— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus
— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll
— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

Abiainete kontroll

— Spetsifikaadid
— Analüüsi käik
— Analüüsivõtete valideerimine
— Spetsifikaatide põhjendus
— Inim- või loomse päritoluga abiained
— Uued abiained

Valmisravimi kontroll

— Spetsifikaadid
— Analüüsi käik
— Analüüsivõtete valideerimine
— Partiide kaupa tehtavad analüüsid
— Lisandite iseloomustus
— Spetsifikaatide põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused
— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus
— Andmed püsivuse kohta

— *Liited*
  — Rajatised ja sisseseade (üksnes biopreparaatide puhul)
  — Juhuslike lisandite ohutuse hinnang
  — Abiained

— *Täiendav Euroopa* Ühenduse *teave*

— Ravimi tootmisprotsessi valideerimise skeem

— Meditsiiniseade

— Vastavussertifikaadid

— Ravimid, mis sisaldavad või mille tootmisel kasutatakse loomse ja/või inimpäritoluga materjale (TSE menetlus)

— Viited kirjandusele

3.2. **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

1) Esitatavad keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed peavad sisaldama nii toimeaine kui valmisravimi osas kogu asjakohast teavet järgmiste punktide kohta: arendus, tootmisprotsess, iseloomustus ja omadused, kvaliteedikontrolli toimingud ja nõuded, püsivus ning koostise kirjeldus ja valmisravimi esitus.

2) Teave esitatakse kahes peamises jaos, millest üks käsitleb vastavalt toimeainet või toimeaineid ja teine valmisravimit.

3) Käesolevas moodulis antakse lisaks üksikasjalik teave toimeaine(te) tootmiseks kasutava(te) lähte- ja toorainete kohta ja valmistootes sisalduvate abiainete kohta.

4) Kõiki toimeaine ja valmisravimi kontrollimise võtteid ja meetodeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et pädeva asutuse taotlusel oleks võimalik nende kordamise teel teha kontrollkatseid. Kõik katsemenetlused peavad vastama oma aja teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemele ning olema valideeritud; esitatakse valideerimisuuringute tulemused. Kui kasutatakse Euroopa farmakopöas kirjeldatud katsemenetlusi, asendatakse need kirjeldused asjakohaste ja üksikasjalike viidetega monograafiatele ja üldpeatükkidele.

5) Euroopa farmakopöa monograafiaid kohaldatakse kõigi selles loetletud ainete, preparaatide ja ravimvormide suhtes. Teiste ainete puhul võib iga liikmesriik nõuda oma riikliku farmakopöa kasutamist.

Kuid juhul, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud lähteaine on toodetud viisil, mis võib jätta lisandeid, mida ei ole farmakopöa monograafia alusel kontrollitud, tuleb teatavaks teha kõnealused lisandid ning nende suurimad lubatud piirnormid ning esitada sobiva katsemenetluse kirjeldus. Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon osutub aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa omanikult asjakohasemaid spetsifikatsioone. Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa omanik esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed oletatava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

Euroopa farmakopöas kirjeldatud analüüsimenetluste kasutamisel asendatakse see kirjeldus igas asjakohases jaos asjaomase üksikasjaliku viitega monograafia(te)le ja üldpeatükile.

6) Juhul, kui lähteainet, toorainet, toimeainet või abiainet või -aineid ei ole kirjeldatud Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine. Sellisel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse monograafias sisalduvate analüüsimenetluste valideerimine ning tõlge.

7) Kui toimeaine ja/või lähte- ja tooraine või abiaine(d) esinevad mõnes Euroopa farmakopöa monograafias, võib taotleja taotleda vastavussertifikaati, mis, juhul kui selle on välja andnud Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraat, esitatakse käesoleva mooduli asjakohases jaos. Need Euroopa farmakopöa monograafiale vastavuse sertifikaadid võivad asendada vastava jao käesolevas moodulis kirjeldatud andmeid. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tootmisprotsessi ei ole muudetud pärast vastavussertifikaadi saamist Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt.

8) Täpselt määratletud toimeaine korral võib toimeaine tootja või taotleja esitada:

i) tootmisprotsessi üksikasjaliku kirjelduse;

ii) kvaliteedikontrolli tootmise ajal; ja

iii) protsessi valideerimise, mille toimeaine tootja annab eraldi dokumendina toimeaine põhitoimiku kujul vahetult pädevale asutustele.

Sel juhul esitab tootja taotlejale siiski kõik andmed, mida taotleja võib vajada ravimi eest vastutuse võtmisel. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata. Sellist muutmistaotlust tõendavad dokumendid ja andmed esitatakse pädevatele asutustele; need dokumendid ja andmed edastatakse ka taotlejale, kui need puudutavad toimeaine põhitoimiku avatud osa.

9) Loomade spongioosse entsefalopaatia edasikandumise vältimise erimeetmed (mäletsejalistelt saadud materjalide puhul): taotleja peab igas tootmisprotsessi järgus tõendama kasutatavate materjalide vastavust „Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks“ ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*. Vastavust nimetatud juhistele saab tõendada üksnes Euroopa Ravimikvaliteedi Direktoraadi välja antud asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadiga või siis vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

10) Esitatakse võimalikest juhuslikest lisanditest (viiruslikest või mitteviiruslikest) tuleneva ohu hindamist käsitlev teave, mis on sätestatud asjakohastes juhistes või Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias ja üldpeatükis.

11) Kirjeldatakse asjakohase üksikasjalikkusega mis tahes eriseadeldisi ja sisseseadet, mida võidakse kasutada mõnes ravimi tootmisprotsessi järgus või kontrolltoimingute käigus.

12) Kui toode kuulub käesoleva direktiivi kohaldamisalasse kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2017/745(9) artikli 1 lõike 8 teise lõiguga või artikli 1 lõike 9 teise lõiguga, peab müügiloa toimik sisaldama toote seadme-osa kohta kõnealuse määruse I lisas sätestatud üldiste ohutus- ja toimivusnõuete suhtes tehtud vastavushindamise tulemusi (kui need on kättesaadavad), mis sisalduvad tootja ELi vastavusdeklaratsioonis või teavitatud asutuse väljastatud vastavas sertifikaadis, mille alusel tootja võib meditsiiniseadmele kinnitada CE-märgise. ([9])

([9]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 5. aprilli 2017. aasta määrus (EL) 2017/745, milles käsitletakse meditsiiniseadmeid, millega muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ, määrust (EÜ) nr 178/2002 ja määrust (EÜ) nr 1223/2009 ning millega tunnistatakse kehtetuks nõukogu direktiivid 90/385/EMÜ ja 93/42/EMÜ (ELT L 117, 5.5.2017, lk 1).

Kui toimik ei sisalda esimeses lõigus osutatud vastavushindamise tulemusi ja kui seadme eraldi kasutamise korral peab vastavalt määrusele (EL) 2017/745 vastavushindamises osalema teavitatud asutus, nõuab asutus, et taotleja esitab seadme-osa kõnealuse määruse I lisas sätestatud asjakohastele üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele vastavuse kohta arvamuse, mille on koostanud teavitatud asutus, mis on vastavalt kõnealusele määrusele määratud seda tüüpi seadet hindama.

3.2.1. *Toimeaine(d)*

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja tooraine tekohta

a) Esitatakse teave toimeaine nimetuste kohta, kaasa arvatud soovituslik rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN), nimetus Euroopa farmakopöas ning vajadusel keemilised nimetused.

Samuti esitatakse struktuurivalem, sealhulgas nii suhteline kui absoluutne stereokeemiline valem, molekulivalem ja suhteline molekulmass. Biopreparaatide puhul tuleb vajadusel esitada aminohapete järjestuse skeem ja suhteline molekulmass.

Esitatakse loetelu toimeaine füüsikalis-keemilistest ja muudest asjakohastest omadustest, biopreparaatide puhul kaasa arvatud bioloogiline aktiivsus.

b) Käesolevas lisas kasutatav mõiste lähtematerjalid tähistab kõiki materjale, millest toodetakse või ekstraheeritakse toimeainet.

Biopreparaatide puhul tähistab lähtematerjal mis tahes bioloogilise päritoluga materjali, näiteks mikroorganisme, taimseid või loomseid kudesid või organeid, inim- või loomse päritoluga rakke või vedelikke (kaasa arvatud veri ja vereplasma) ja biotehnoloogilisi rakustruktuure (rekombinantsed või mitterekombinantsed rakusubstraadid, kaasa arvatud tüvirakud).

Biopreparaat on toode, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline aine on aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi katseid tootmisprotsessi ja selle kontrolliga. Biopreparaatideks loetakse järgmisi tooteid: immunoloogilised ravimid ning inimese verest ja inimese vereplasmast saadud ravimid vastavalt artikli 1 lõigete 4 ja 10 määratlustele; ravimid, mis kuuluvad määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osa reguleerimisalasse; kõrgtehnoloogilised ravimid käesoleva lisa IV osa määratluses.

Mis tahes muid toimeaine(te) valmistamiseks või ekstraheerimiseks kasutatavad aineid, millest toimeainet otseselt ei eraldata, näiteks reaktiive, kasvusubstraate, vasikaloote seerumit, lisaaineid, kromatograafias kasutatavaid puhvreid jne loetakse toormaterjalideks.

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess

a) Toimeaine tootmise protsessi kirjeldus annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine tootmisega. Et tootmisprotsessi ja selle kontrolli piisavalt kirjeldada, tuleb esitada ameti avaldatud juhistes sätestatud asjakohane teave.

b) Loetletakse kõik toimeaine(te) tootmiseks vajalikud materjalid, näidates, millises tootmisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrolli kohta. Esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavandatud kasutusviisi kohastele standarditele.

Loetletakse toormaterjalid ning dokumenteeritakse andmed nende kvaliteedi ja kontrollimise kohta.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad ning kõik tootmise ja katsetamisega seotud kavandatavad tootmiskohad ja -rajatised.

c) Biopreparaatide puhul kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

Lähtematerjalide päritolu ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse.

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peavad taotlejad tõestama, et toimeaine vastab „Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks“ ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Rakupankade kasutamisel tõendatakse, et rakuomadused on püsinud muutumatuna tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.

Külvimaterjale, rakupanku, seerumi- ja plasmasegusid ning muid bioloogilise päritoluga aineid ja võimaluse korral nende lähtematerjale kontrollitakse juhuslike lisandite suhtes.

Kui potentsiaalsete haigusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida seejärel tuleb kinnitada.

Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine külvipartiide süsteemil ja loodud rakupankadel. Bakteri- ja viirusevaktsiinide puhul on vaja nakkusetekitaja omadused külvides tõestada. Lisaks sellele on elusvaktsiinide puhul vaja külvides tõestada omaduste nõrgenemise püsivus; kui see ei ole piisav, esitatakse ka tõendusmaterjal nõrgenemise kohta tootmisjärgus.

Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul kirjeldatakse lähtematerjali päritolu ja kriteeriume ning kogumis-, transportimis- ja säilitamismenetlusi ja dokumenteeritakse need.

Kirjeldatakse tootmisrajatisi ja -sisseseadet.

d) Vajadusel esitatakse igas kriitilises järgus tehtud kontrollkatsed ja heakskiitmiskriteeriumid, teave kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning tootmisprotsessi valideerimise ja/või hindamise uuringud.

e) Kui potentsiaalsete nakkusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat materjali ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida on vaja kinnitada viirusohutuse hindamist käsitlevas jaos.

f) Esitatakse toimeaine tootmisprotsessis ja/või tootmispaigas arenduse käigus tehtud muudatuste kirjeldused.

3.2.1.3. T o i m e a i n e (t e) i s e l o o m u s t u s

Esitatakse toimeaine struktuuri ja muid omadusi selgitavad andmed.

Esitatakse mis tahes füüsikalis-keemilistel ja/või immunokeemilistel ja/või bioloogilistel meetoditel põhinevate toimeainete struktuuri kinnitus ning teave lisandite kohta.

3.2.1.4. T o i m e a i n e (t e) k o n t r o l l

Esitatakse üksikasjalik teave toimeainete tavapäraseks kontrollimiseks kasutatavate spetsifikatsioonide, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta ning spetsifikatsioonide valiku põhjendus.

Esitatakse arenduse käigus toodetud üksikpartiide kontrolli tulemused.

3.2.1.5. E t a l o n i d v õ i e t a l o n a i n e d

Märgitakse etalonpreparaadid või standardid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult. Vajaduse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonmaterjale.

3.2.1.6. T o i m e a i n e p a k e n d j a s u l g e m i n e

Esitatakse toimeaine pakendi ja sulgemissüsteemi(de) kirjeldus ja nende spetsifikatsioonid.

3.2.1.7. T o i m e a i n e (t e) p ü s i v u s

a) Võetakse kokku läbiviidud uuringud, kasutatud protokollid ja uuringute tulemused.

b) Asjakohases vormis tuuakse ära püsivusalaste uuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks kasutatud analüüsivõtete kohta ja nende võtete valideerimise kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgse püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

3.2.2. *Valmisravim*

3.2.2.1. V a l m i s r a v i m i k i r j e l d u s j a k o o s t i s

Esitatakse valmisravimi kirjeldus ja selle koostis. See teave peab sisaldama ravimvormi ja koostise kirjeldust koos valmisravimi kõigi koostisosade loeteluga, nende sisaldusega ühes ühikus ja igaühe funktsiooniga järgmiste ainete puhul:

— toimeaine(d),

— abiainete komponendid, olenemata nende olemusest ja kasutatud kogusest, k.a värvained, säilitusained, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid, aromaatained jne,

— neelamiseks või muul viisil patsiendile manustamiseks mõeldud ravimite kattekomponendid, nt kapslid, želatiinkapslid, rektaalselt manustatavad kapslid, kaetud tabletid, kilekattega tabletid jne),

— kõnealustele andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi ja vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamis- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa.

Olenemata artikli 8 lõike 3 punkti c sätete kohaldamisest, on ravimikomponentide kirjeldamisel kasutatavad tavamõisted järgmised:

— Euroopa farmakopöasse või sealt puudumise korral mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul: asjaomase monograafia põhinimetus koos viitega asjaomasele farmakopöale;

— muude ainete puhul Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN) või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,

— värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt nõukogu 12. detsembri 1977. aasta direktiivile 78/25/EMÜ ravimites lubatud värvaineid käsitlevate liikmesriikide eeskirjade ühtlustamise kohta ([10]) ja/või Euroopa Parlamendi ja nõukogu 30. juuni 1994. aasta direktiivile 94/36/EÜ toiduainetes kasutatavate värvainete kohta ([11]).

Ravimite toimeainete kvantitatiivsete andmete esitamisel on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja täpsustada selle massi või bioloogilise aktiivsuse ühikute arvu kas iga toimeaine doosiühiku või massi- või mahuühiku kohta.

Ühendites või derivaatides esinevate toimeainete puhul märgitakse kogus üldmassina ja vajaduse korral molekuli aktiivosa või -osade massina.

([10]) EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18.
([11]) EÜT L 237, 10.9.1994, lk 13.

Ravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liikmesriigis müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, esitatakse toimeaine kvantitatiivsed andmed süstemaatiliselt molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud ravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa molekulaarselt määratleda. Kui Maailma Terviseorganisatsioon on määratlenud rahvusvahelise bioloogilise aktiivsuse ühiku, siis kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav.

3.2.2.2. F a r m a t s e u t i l i n e a r e n d u s

See peatükk on pühendatud arendusalastele uuringutele, mida tehakse annustamise, tootmisprotsessi, koostise, pakendite sulgemise süsteemi, mikrobioloogiliste täienduste ja kasutamisjuhendi kooskõlla viimiseks müügiloa taotluse toimikus märgitud kavatsetava kasutusviisiga.

Peatükis kirjeldatavad uuringud erinevad spetsifikatsioonide järgi tehtavatest kontrollkatsetest. Osutatakse ja kirjeldatakse koostise ja töötlemisvõtete kriitilised näitajad, mis võivad mõjutada partii reprodutseeritavust, ravimi efektiivsust ja kvaliteeti. Vajadusel viidatakse toetavatele lisaandmetele müügiloa taotluse mooduli 4 (Mittekliiniliste uuringute andmed) ja mooduli 5 (Kliiniliste uuringute andmed) asjakohastes peatükkides.

a) Dokumenteeritakse toimeaine sobivus abiainetega ning tähtsamad füüsikalis-keemilised näitajad, mis võivad mõjutada valmisravimi efektiivsust või kombineeritud ravimi eri toimeainete omavahelist kokkusobivust.

b) Põhjendatakse abiainete valikut, eriti igaühe otstarbe ja kontsentratsiooni seisukohast.

c) Kirjeldatakse valmistoote arendust, arvestades kavandatavat manustamis- ja kasutamisviisi.

d) Põhjendatakse muudatusi ettenähtud kontsentratsioonis.

e) Kui tegemist on füüsikalis-keemiliste ja bioloogiliste omadustega, osutatakse igale valmistoote efektiivsust mõjutavale näitajale ning dokumenteeritakse need.

f) Kajastatakse tootmisprotsessi valikut ja optimeerimist ning erinevusi põhiliste kliiniliseks katsetamiseks mõeldud partiide tootmises kasutatud protsessi ja kavandatava valmisravimi tootmisprotsessi vahel.

g) Dokumentaalselt kajastatakse valmistoote ladustamiseks, veoks ja kasutamiseks mõeldud pakendamise ja pakendite sulgemise süsteeme. Võib osutuda vajalikuks käsitleda pakendi ja ravimi vahelist võimalikku vastasmõju.

h) Ravimvormi mikrobioloogilised lisandid steriilse ja mittesteriilse toote korral peavad olema kooskõlas Euroopa farmakopöa ettekirjutustega ja nende kohaselt kirjeldatud.

i) Märgistamiseks vajaliku toetava lisateabe andmisel tuleb dokumenteerida valmistoote sobivus lahjendusvedelikega või doseerimisvahenditega.

3.2.2.3. V a l m i s r a v i m i t o o t m i s p r o t s e s s

a) Artikli 8 lõike 3 punkti d kohasele müügiloataotlusele lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

Selleks peab kirjeldus sisaldama vähemalt järgmist:

— valmistamise eri etapid, kaasa arvatud kontrollimisvõtted ja heakskiitmise kriteeriumid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides ebasoovitavaid muutusi,

— pideva tootmise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,

— eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks, kui kasutatakse ebastandardset valmistamisviisi või kui see on ravimi seisukohast äärmiselt oluline,

— steriilsete ravimite puhul kasutatud steriliseerimisprotsesside ja/või aseptiliste meetodite üksikasjad,

— partiide koostamise üksikasjalik skeem.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ning iga tootmise ja katsetamisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.

b) Lisatakse andmed tootmisprotsessi vaheetappidel tootmisprotsessi muutumatuse tagamiseks tehtavate kontrollkatsete kohta.

Sellised katsed on olulised selleks, et kontrollida ravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepaneku rakendada lõpptoote kontrollimisel sellist analüüsimeetodit, mis ei näe ette kõikide toimeainete kontrolli (või kõikide selliste abiainekomponentide kontrolli, millele kehtivad samasugused nõuded kui toimeainetele).

Sama kehtib ka siis, kui lõpptoote kvaliteedi kontroll sõltub tootmisaegsetest kontrollkatsetest, eelkõige sel juhul, kui ravimit määratletakse peamiselt valmistamismeetodi alusel.

c) Esitatakse tootmisprotsessi kriitiliste järkude või katsete valideerimiseks kasutatavate uuringute kirjeldused ja dokumenteeritud tulemused.

3.2.2.4. A b i a i n e t e k o n t r o l l

a) Loetletakse abiainete tootmiseks vajalikud materjalid, näidates, millises tootmisprotsessi staadiumis iga materjali kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavatsetava kasutuse aspektist asjakohastele standarditele.

Värvaine peab igal juhul vastama direktiivide 78/25/EMÜ ja/või 94/36/EÜ nõuetele. Lisaks peab värvaine vastama muudetud direktiivis 95/45/EÜ sätestatud puhtusekriteeriumidele.

b) Iga abiaine kohta antakse üksikasjalik spetsifikatsioon ja selle põhjendus. Kirjeldatakse analüüsivõtteid ja valideeritakse need nõuetekohaselt.

c) Erilist tähelepanu pööratakse inim- või loomse päritoluga abiainetele.

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peab taotleja ka abiainete osas tõendama, et ravimit toodetakse kooskõlas loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate ravimite kaudu kandumise ohu vähendamist käsitlevate suuniste ja nende ajakohastatud variantidega, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Nimetatud juhistele vastavust võib tõendada kas soovitavalt Euroopa farmakopöa transmissiivset spongioosset entsefalopaatiat käsitlevale asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadi esitamisega või seda vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

d) Uued abiained

Abiaine(te) puhul, mida kasutatakse ravimites esimest korda või mida manustatakse uuel teel, esitatakse vastavalt eespool kirjeldatud toimeainet käsitlevale vormile kõik tootmise üksikasjad, iseloomustus, kontrollimine koos ristviidetega nii kliinilistele kui mittekliinilistele toetavatele andmetele ohutuse kohta.

Lisatakse dokument, mis sisaldab üksikasjalikku keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalast teavet. See teave peab olema vormistatud sama skeemi järgi kui toimeaine(te)le pühendatud peatükk moodulis 3.

Teave uute abiainete kohta võib olla esitatud omaette dokumendina eelmistes lõikudes kirjeldatud vormi järel. Kui taotleja ei ole isik, kes toodab uut abiainet, tehakse nimetatud omaette dokument kättesaadavaks taotlejale, kes esitab selle pädevale asutusele.

Lisateave uue abiaine toksilisuseuuringute kohta esitatakse toimiku moodulis 4.

Kliinilised uuringud esitatakse moodulis 5.

3.2.2.5. V a l m i s r a v i m i k o n t r o l l

Lõpptoote kontrollimisel moodustavad ravimipartii kõik ravimvormi ühikud, mis on valmistatud ühesugusest materjali algkogusest ning on läbinud ühed ja samad tootmis- ja/või steriliseerimistoimingud, või pideva tootmisprotsessi korral kõik teatava ajavahemiku jooksul valmistatud ühikud.

Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeainesisalduse suurim lubatud hälve tootmise ajal olla kuni ± 5 %.

Üksikasjalik teave tuleb esitada spetsifikatsioonide (levitamine ja kõlblikkusaeg) ja nende valiku kohta, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta.

3.2.2.6. E t a l o n i d v õ i e t a l o n m a t e r j a l i d

Identifitseeritakse etalonpreparaadid ja valmisravimi kontrollimisel kasutatavad etalonid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult, kui seda pole eelnevalt tehtud toimeainet käsitlevas jaos.

3.2.2.7. V a l m i s r a v i m i p a k e n d j a s u l g e m i n e

Kirjeldatakse pakendeid ja pakendite sulgemise süsteemi, kaasa arvatud kõik esmapakendite materjalid ja nende spetsifikatsioonid. Spetsifikatsioon peab sisaldama nimetust ja kirjeldust. Vajadusel lisatakse farmakopöaga hõlmamata meetodid (koos valideerimisega).

Välispakendite osas, millel puudub seos ravimiga, antakse üksnes lühikirjeldus. Ravimi seisukohast oluliste välispakendite puhul antakse lisateavet.

3.2.2.8. V a l m i s r a v i m i p ü s i v u s

a) Tehakse kokkuvõte läbiviidud uuringuliikidest, kasutatud protokollidest ja uuringute tulemustest.

b) Asjakohases vormis esitatakse püsivusuuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks ja analüüsivõtete valideerimiseks kasutatud analüüsimeetodite kohta; vaktsiinide puhul esitatakse vajadusel ka teave kumulatiivse püsivuse kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

4. MOODUL 4: MITTEKLIINILISED ANDMED

4.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 4 üldine plaan on järgmine:

- Sisukord
- Uuringute aruanded
  - *Farmakoloogia*
    - Esmane farmakodünaamika
    - Teisene farmakodünaamika
    - Ohutusfarmakoloogia
    - Farmakodünaamilised vastasmõjud
  - *Farmakokineetika*
    - Analüüsimeetodid ja valideerimisaruanded
    - Imendumine
    - Jaotumine
    - Ainevahetus
    - Eritumine
    - Farmakokineetilised vastastoimed (mittekliinilised)
    - Muud farmakokineetika-alased uuringud
  - *Toksikoloogia*
    - Ühekordse doosi toksiline toime
    - Kordusdoosi toksiline toime
    - Genotoksilisus
      - In vitro
      - In vivo (sealhulgas toetavad toksikokineetilised hinnangud)
    - Kantserogeensus
      - Pikaajalised uuringud
      - Keskmise- ja lühiajalised uuringud
      - Muud uuringud
    - Paljunemis- ja arenguvõimet kahjustav toksiline toime
      - Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng
      - Embrüonaalne ja looteline areng
      - Sünnieelne ja sünnijärgne areng
      - Uuringud järglastel (noorloomadel) ja/või pärastine hindamine
    - Lokaalne taluvus
  - *Muud toksilisuseuuringud*
    - Antigeensed omadused
    - Immunotoksilisus
    - Toimemehhanismi uuringud
    - Sõltuvus
    - Metaboliidid
    - Lisandid
    - Muu
    - Viited kirjandusele

4.2 **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

1) Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid peavad selgitama:

   a) preparaadi võimalikku mürgisust ning selle mis tahes ohtlikku või soovimatut toksilist toimet, mis võib ilmneda inimtervishoius kasutamiseks kavandatud tingimustes; neid tuleb hinnata seoses asjaomase haigusseisundiga;

   b) preparaadi kvalitatiivseid ja kvantitatiivseid farmakoloogilisi omadusi seoses selle kavandatava kasutamisega inimtervishoius. Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkohaldatavad. Igal vajalikul juhul kasutatakse katsetamisviiside väljatöötamiseks ja tulemuste hindamiseks matemaatilisi ja statistilisi menetlusi.

   Lisaks sellele tuleb arstidele esitada teave preparaadi raviomaduste ja võimaliku toksilisuse kohta.

2) Mõnede biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul võib osutuda vajalikuks käesoleva mooduli nõuete kohandamine üksiktoodetele; seetõttu põhjendab taotleja läbiviidud katsetamiskava.

   Katsetamiskava koostamisel arvestatakse järgmist:

   kõikide katsete kavandamisel, mille puhul on vajalik preparaadi korduv manustamine, võetakse arvesse antikehade võimalikku teket ja nende kaasmõju;

   paljunemisvõimet, embrüo/loote- ja perinataalset mürgistust ning mutageensust ja kantserogeensust käsitlevaid uuringuid. Kui kahtlustatakse toimeainest või -ainetest erinevate komponentide toimet, võib uuringu asemel esitada kinnituse nende eemaldamise kohta.

3) Abiaine esmakordse kasutamise korral farmaatsia valdkonnas uuritakse selle toksikoloogilisi ja farmakokineetilisi omadusi.

4) Kui ravimi säilitamise ajal võib see märkimisväärselt laguneda, tuleb käsitleda laguproduktide toksilisi omadusi.

4.2.1. *Farmakoloogia*

Farmakoloogilisel uuringul võib järgida kaht erinevat lähenemisviisi.

— Esiteks uuritakse ja kirjeldatakse piisavalt kavandatava terapeutilise kasutusega seotud toiminguid. Võimaluse korral kasutatakse tunnustatud ja valideeritud in vivo ja in vitro katseid. Uusi eksperimentaaltehnikaid kirjeldatakse nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik kirjelduse põhjal korrata. Tulemusi väljendatakse kvantitatiivselt (nt doosi-toime, aja-toime jms kõverate abil) ja võrreldakse igal võimalusel sarnase terapeutilise toimega ainet käsitlevate andmetega.

— Teiseks uurib taotleja aine võimalikke soovimatuid farmakodünaamilisi toimeid organismi füsioloogilistele funktsioonidele. Need uuringud viiakse läbi kavatsetavate ja neist kõrgemate terapeutiliste kontsentratsioonidega. Kui ei ole tegemist standardmenetlusega, tuleb katsemeetodeid kirjeldada nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik korrata ning uurija peab tõendama nende kehtivust. Uuritakse igasuguseid oletatavaid muutusi organismi vastustes aine korduvdoosi manustamisele.

  Toimeainete kombinatsioonide uurimise põhjused olla kas farmakoloogilised või tuleneda ravitoimest. Esimesel juhul toob farmakodünaamiline uuring välja need koosmõjud, mis võivad anda kombinatsioonile raviotstarbelise väärtuse. Teisel juhul, kui kombinatsioonile otsitakse teaduslikku põhjendust kliiniliste katsete abil, määratakse uuringuga kindlaks, kas kombinatsiooni loodetavat toimet saab näidata loomadel ning uuritakse vähemalt kõikide kõrvaltoimete osatähtsust.

4.2.2. *Farmakokineetika*

Farmakokineetika uurib toimeaine liikumist organismis ja hõlmab selliste ainete imendumist, jaotumist, metabolismi (biotransformatsiooni) ja eritumist.

Nende etappide uuringuid võib teha füüsikaliste, keemiliste või bioloogiliste meetoditega ja jälgides aine enda tegelikku farmakodünaamilist toimet.

Teavet jaotumise ja organismist väljutamise kohta on vaja kõikidel juhtudel, kui sellised andmed on hädavajalikud inimestele antavate dooside kindlaksmääramiseks, samuti kemoteraapias kasutatavate ainete (antibiootikumid jne) ja selliste ainete puhul, mille kasutamine sõltub muust toimest kui farmakodünaamiline toime (nt paljud diagnostilised reagendid jne).

In vitro uuringute eeliseks võrreldes in vivo loomkatsetega on inimpäritoluga katsematerjalide kasutamise võimalus (proteiinide sidumise võime, metabolism, ravimite vahelised vastasmõjud).

Kõiki farmakoloogilisi toimeaineid on vaja ka farmakokineetiliselt uurida. Käesoleva direktiivi sätete kohaselt uuritud teadaolevate ainete uute kombinatsioonide puhul ei nõuta farmakokineetilisi uuringuid, kui nende tegemata jätmist põhjendavad mürgisusuuringud ja kliinilised katsed.

Farmakokineetiliste uuringute plaan tehakse nii, et see võimaldab loom- ja inimkatsetes saadud andmete võrdlust ja ekstrapoleerimist.

4.2.3. *Toksikoloogia*

a) Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse katse on selliste mürgistuste kvalitatiivne ja kvantitatiivne uuring, mis võivad tuleneda ravimis sisalduva(te) toimeaine(te) ühekordsest manustamisest samasuguses proportsioonis ja füüsikalis-keemilises olekus, nagu need esinevad asjaomases ravimis.

Ühekordse doosi mürgisuse katse viiakse läbi ameti avaldatud asjakohastele juhendite kohaselt.

b) Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse katsete eesmärk on tuua esile kõik vaadeldava toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduva manustamisega kaasnevad füsioloogilised ja/või anatoomilis-patoloogilised muutused ning määrata kindlaks nende seos doosiga.

Üldjuhul on soovitav läbi viia kaks katset: lühiajaline katse, mis kestab kaks kuni neli nädalat, ja pikaajaline katse. Pikaajalise testi kestus sõltub kliinilistest kasutustingimustest. Selle eesmärk on kirjeldada võimalikke ebasoodsaid toimeid, millele tuleks tähelepanu pöörata kliinilistes katsetustes. Katse kestus on määratletud ameti avaldatud asjakohastes juhistes.

c) Genotoksilisus

Mutageense ja klastogeense toime uuringute eesmärk on selgitada välja muutused, mida aine võib tekitada organismi või raku geneetilises materjalis. Mutageensed ained võivad endast kujutada ohtu tervisele, kuna kokkupuude mutageenidega võib esile kutsuda mutatsioone loote arengus, mis omakorda võivad tekitada pärilikke kõrvalekaldeid ja somaatilisi mutatsioone, mis viivad vähi tekkeni. Sellised uuringud on kohustuslikud kõikide uute ainete puhul.

d) Kantserogeensus

Kantserogeensuse väljaselgitamise teste nõutakse tavaliselt järgmistel juhtudel:

1. Kõikide ravimite puhul, mida kavatsetakse kasutada patsientidel pika eluperioodi kestel kas pidevalt või vahelduvalt ja korduvalt.

2. Soovitavalt mõnede ravimite puhul, millel kahtlustatakse kantserogeenset toimet, s.o kantserogeenidega samast grupist või sarnase struktuuriga ravimite puhul, või kui korduvdoosi toksilisuseuuringud on andnud vastavat tõendusmaterjali.

3. Selgelt genotoksilisi ühendeid ei ole vaja uurida, kuna neid peetakse paljude liikide suhtes kantserogeenideks ja see toob vältimatult kaasa ohu ka inimestele. Kui sellist ravimit kavatsetakse pikaajaliselt manustada inimestele, võib osutuda vajalikuks pikaajaline uuring varaste kasvajaliste muutuste koheseks avastamiseks.

e) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime

Naise või mehe organismi reproduktiivse funktsiooni võimalikku kahjustumist ning järglastel ilmnevat kahjulikku mõju uuritakse asjakohaste katsete abil.

Need katsed hõlmavad toime uuringuid seoses täiskasvanud meeste ja naiste reproduktiivse funktsiooniga ning toksiliste ja teratogeensete toimete uuringuid kõikides arengufaasides viljastumisest kuni suguküpsuseni, kaasa arvatud latentsed toimed, kui uuritavat ravimit manustati naistele raseduse ajal.

Nende uuringute ärajätmine peab olema piisavalt põhjendatud.

Ravimi näidustustest olenevalt võivad ravimi manustamisel põhjendatud olla järglaste arengu jälgimisele suunatud lisauuringud.

Embrüo/loote mürgistuse uuringuid viiakse tavaliselt läbi kahe imetajaliigiga, millest üks ei tohiks olla pisinäriline. Perinataalseid ja sünnijärgseid uuringuid tehakse vähemalt ühe liigiga. Kui on teada, et ravimi ainevahetuskäik on teatavate liikide ja inimese puhul ühesugune, on soovitav lisada kõnealused liigid. Samuti on soovitav, et üks liik oleks sama mis kordusdoosi mürgisuse uuringutes.

Testide üksikasjade kavandamisel võetakse arvesse teaduse arengutaset taotluse esitamise ajal.

f) Lokaalne taluvus

Lokaalse taluvuse uuringute eesmärk on välja selgitada, kas kehapiirkonnad, mis võivad ravimiga kokku puutuda selle raviotstarbelisel kasutamisel, taluvad kõnealust ravimit (nii toime- kui ka abiaineid). Katsetamisstrateegiana kasutatakse menetlust, mis võimaldab eristada manustamise mehhaanilist toimet või puhtalt füüsikalis-keemilist toimet toksikoloogilisest või farmakodünaamilisest toimest.

Lokaalse taluvuse katseid tehakse preparaadiga, mis on parajasti väljaarendamisel inimtervishoius kasutamiseks, kasutades kontrollgruppidel lahjendusvahendeid või abiaineid. Vajaduse korral kaasatakse katsetesse positiivsed kontroll-/etalonained.

Lokaalse taluvuse katsete planeerimisel (liigi valik, kestus, manustamissagedus ja -teed ning annused) lähtutakse uuritavast probleemist ja kavandatavatest kliinilistest manustamistingimustest. Vajaduse korral uuritakse kohalike kahjustuste pöörduvust.

Loomkatsed võib asendada valideeritud in vitro katsetega, kui tulemused on ohutushindamise seisukohast võrreldava kvaliteedi ja informatiivsusega.

Välispidiselt kasutatavate kemikaalide puhul (nahale, rektaalselt või vaginaalselt) hinnatakse sensibiliseerivat toimet vähemalt ühes parajasti kättesaadavas katsesüsteemis (katsed merisigadega või kohalike lümfisõlmede kontroll).

5. MOODUL 5: KLIINILISTE UURINGUTE ANDMED

5.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 5 üldine plaan on järgmine:

— Kliiniliste uuringute andmete sisukord

— Kõigi kliiniliste uuringute loetelu tabeli kujul

— Kliinilised uuringud

  — *Biofarmaatsiaalased uuringud*

    — Biosaadavuse uuringud

    — Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringud

    — In vitro ja in vivo katsete vastavuse uuringud

    — Andmed bioloogilis-analüütiliste ja analüütiliste meetodite kohta

— *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetilised uuringud*

  — Vereplasma proteiinide sidumise võime uuringud

  — Maksa metabolismi ja vastasmõjude uuringud

  — Uuringud muudel inimpäritoluga bioloogilistel materjalidel

— *Farmakokineetilised uuringud inimesel*

  — Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud tervetel isikutel

  — Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud haigetel

  — Farmakokineetiliste püsitegurite uuringud

  — Juhuslike farmakokineetiliste tegurite uuringud

  — Elanikkonna farmakokineetilised uuringud

— *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

  — Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud tervetel isikutel

  — Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud haigetel

— *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*

  — Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

  — Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed

  — Rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsi aruanded, kaasa arvatud mis tahes formaalsed kaasnevad analüüsid, meta-analüüsid ja eri teadusharude analüüsid

  — Muude uuringute andmed

— *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

  — Viited kirjandusele

5.2 **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

a) Artikli 8 lõike 3 punkti i ja artikli 10 lõike 1 kohaselt esitatud kliiniliste andmete alusel peab olema võimalik esitada piisavalt põhjendatud ja teaduslikult usaldusväärne arvamus selle kohta, kas ravim vastab müügiloa andmise kriteeriumidele. Seega on oluline, et edastatakse kõik kliiniliste uuringute soodsad ja ebasoodsad tulemused.

b) Kliinilistele uuringutele peavad alati eelnema asjakohased farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid, mis on tehtud loomadega vastavalt käesoleva lisa 4. osa nõuetele. Uurija peab tutvuma farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste uuringute põhjal tehtud järeldustega, mistõttu peab taotleja esitama talle vähemalt uurija brošüüri, mis sisaldab enne kliiniliste uuringute algust teada olnud asjakohast teavet, sh keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaseid andmeid, toksikoloogilisi, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi andmeid loomadel tehtud uuringutest ning varasemate uuringute tulemusi, samuti kavandatud katsetuste olemust, ulatust ja kestust piisavalt põhjendavaid andmeid; nõudmise korral esitatakse täielikud farmakoloogilised ja toksikoloogilised aruanded. Inim- või loomse päritoluga materjalide puhul rakendatakse kõiki olemasolevaid vahendeid nakkusetekitajate leviku välistamiseks enne uuringu alustamist.

c) Müügiloa omanikud peavad korraldama põhilise kliinilise dokumentatsiooni (kaasa arvatud haiguslood, kuid välja arvatud isikute tervisekaardid) säilitamise andmete valdajate poolt:

  — vähemalt 15 aastat pärast katsete lõpetamist või poolelijätmist,

  — või vähemalt kaks aastat pärast viimase müügiloa andmist Euroopa Ühenduses ja kui Euroopa Ühenduses pole lõpetamisel või pooleli olevaid taotlusi,

  — või vähemalt kaks aastat pärast uuritud toote kliinilise arendamise ametlikku katkestamist.

Patsientide tervisekaarte säilitatakse kehtivate õigusaktidega või haigla, asutuse või erapraksise eeskirjadega lubatud maksimumaja jooksul.

Dokumente võib siiski alles hoida ka kauem, kui seda nõutakse õigusaktides või uuringu tellijaga sõlmitud lepingus. Uuringu tellija ülesanne on teavitada haiglat, asutust või erapraksist siis, kui dokumente enam ei vajata.

Uuringu tellija või muu andmevaldaja säilitab kogu uuringuga seotud dokumentatsiooni nii kaua, kuni preparaadi luba kehtib. Selline dokumentatsioon hõlmab: uuringuplaani, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, uuringu tegemise ja juhtimise tingimusi ning üksikasju uuritava preparaadi ja kasutatud võrdlusravimi ja/või platseebo kohta; standardset töökorda; kõiki uuringuplaani ja menetlusi käsitlevaid kirjalikke arvamusi; uurija brošüüri; kõikide uuringus osalejate uuringulugusid; lõpparuannet; kontrollitõendit või -tõendeid, kui see/need on olemas. Uuringu tellija või järgmine omanik säilitab lõpparuannet viis aastat pärast seda, kui ravimi luba on kaotanud kehtivuse.

Lisaks Euroopa Ühenduses tehtud katsetustele korraldab müügiloa omanik dokumentatsiooni arhiveerimise vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ sätetele ja üksikasjalikele rakendussuunistele.

Kõik andmete omanikuõiguse üleminekud dokumenteeritakse.

Asjakohaste asutuste taotluse korral tehakse kõik andmed ja dokumendid kättesaadavaks.

d) Kõikide kliiniliste uuringute andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et oleks võimalik teha objektiivne otsus:

   — uuringuplaan, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, ning uuringu tegemise ja juhtimise tingimused ja uuritavat ravimit käsitlevad üksikasjad,

   — kontrollitõend(id), kui see/need on olemas,

   — uurija(te) nimekiri, kuhu on märgitud uurija nimi, aadress, ametikoht, kvalifikatsioon, teadustöö alased ülesanded, uuringu tegemise koht ja teave iga patsiendi kohta eraldi, k.a kõikide uuringus osalejate uuringulood,

   — lõpparuanne, millele on alla kirjutanud uurija ja millele mitmes keskuses tehtud uuringute puhul on alla kirjutanud kõik uurijad või koordineeriv (juhtiv-) uurija.

e) Eespool nimetatud kliiniliste uuringute üksikasjad esitatakse pädevatele asutustele. Taotleja võib kokkuleppel pädevate asutustega jätta osa kõnealusest teabest esitamata. Nõudmise korral esitatakse viivitamata täielik dokumentatsioon.

   Uurija esitab katsematerjale käsitlevates järeldustes arvamuse tavapärastes tingimustes kasutatava preparaadi ohutuse kohta, selle taluvuse ja efektiivsuse kohta ning kogu kasuliku teabe, mis on seotud näidustuste ja vastunäidustuste, doseerimise ja ravi keskmise kestusega, samuti kõik ravi jooksul võetavad erivettevaatusabinõud ja üledoosi kliinilised sümptomid. Mitmes keskuses tehtud uuringu tulemuste kohta koostatud aruandes esitab juhtivuurija oma järeldustes arvamuse uuritava ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta kõikide keskuste nimel.

f) Kõikide uuringute kohta koostatakse kliiniliste vaatluste kokkuvõte, kuhu märgitakse:

   1) osalenud patsientide arv ja sugu;

   2) uuringu ja võrdlustestidega seotud patsiendirühmade valik ja vanuseline jagunemine;

   3) uuringutelt enne lõppu kõrvaldatud patsientide arv ja kõrvaldamise põhjused;

   4) kui kontrolluuringud viidi läbi eespool nimetatud tingimustel, siis kas kontrollrühm:

      — ei saanud ravi,

      — sai platseebot,

— sai muud teadaoleva toimega ravimit,

— sai mingit muud ravi kui medikamentoosne ravi;

5) vaatlemisel täheldatud ebasoovitavate kõrvaltoimete sagedus;

6) üksikasjad enamohustatud patsientide kohta, nt vanurite, laste ja rasedate kohta ning naiste kohta menstruatsiooni ajal, samuti patsientide kohta, kelle füsioloogiline või patoloogiline seisund nõuab eritähelepanu;

7) efektiivsuse parameetrid või hindamiskriteeriumid ja sellistele parameetritele vastavad tulemused;

8) tulemuste statistiline analüüs, kui seda nõuavad uuringukavad ja asjaomased muutujad.

g) Peale selle esitab uurija alati oma tähelepanekud järgmiste asjaolude kohta:

1) kõik märgid, mis viitavad ravimiga harjumisele, ravimsõltuvusele või raskusele patsiente ravimist võõrutada;

2) tähelepanekud samal ajal manustatavate ravimite koosmõju kohta;

3) teatavate patsientide uuringust väljaarvamise kriteeriumid;

4) kõik uuringu jooksul või sellele järgneval perioodil asetleidnud surmajuhtumid.

h) Uusi ravimikombinatsioone käsitlevad andmed peavad olema identsed uute ravimite kohta nõutud andmetega ja need peavad tõendama kombinatsiooni ohutust ja tõhusust.

i) Andmete täielikku või osalist esitamata jätmist tuleb põhjendada. Kui uuringu käigus ilmnevad ootamatud tulemused, tuleb läbi viia täiendavad prekliinilised toksikoloogilised ja farmakoloogilised katsed, mille tulemusi on vaja analüüsida.

j) Kui ravim on ette nähtud pikaajaliseks manustamiseks, esitatakse kõik korduvale manustamisele järgnevad farmakoloogilise toime muutused ja pikaajalise raviskeemi kindlaksmääramist mõjutavad andmed.

5.2.1. *Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed*

Esitatakse biosaadavuse, võrdleva biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringute, in vitro ja in vivo katsete võrreldavuse uuringute andmed ning bioloogilis-analüütilised ja analüütilised meetodid.

Lisaks sellele hinnatakse biosaadavust sel juhul, kui see on vajalik artikli 10 lõike 1 punktis a nimetatud ravimite bioekvivalentsuse näitamiseks.

5.2.2. *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed*

Käesolevas lisas kasutatud mõiste bioloogiline materjal tähistab mis tahes valke, rakke, kudesid ja sarnaseid inimpäritoluga materjale, mida kasutatakse raviaine omaduste hindamiseks in vitro või ex vivo.

Seepärast esitatakse vereplasma valkude sidumise võime, maksa metabolismi ja toimeainete vastasmõjude uuringute andmed ning muude uuringute andmed, kus kasutatakse inimese bioloogilisi materjale.

5.2.3. *Farmakokineetilised uuringud inimesel*

a) Kirjeldatakse järgmisi farmakokineetilisi omadusi:

— imendumine (kiirus ja ulatus),

— jaotumine,

— ainevahetus,

— eritumine.

Kirjeldatakse olulisi kliinilisi omadusi, k.a kineetiliste andmete mõju eelkõige enamohustatud patsientide doseeringu määramisele, ning inimese ja prekliinilistes uuringutes kasutatud loomaliikide vahelisi erinevusi.

Lisaks standardsetele mitmeproovilistele farmakokineetilistele uuringutele võivad küsimusi püsi- ja juhutegurite osast doosi ja farmakokineetilise reaktsiooni vahekorra kohta selgitada kliiniliste uuringute ajal tehtavad elanikkonna pistelised farmakokineetilised uuringud. Esitatakse farmakokineetiliste ja algtaluvuse uuringute andmed tervetel ja haigetel, püsi- ja juhutegurite mõju hindamise uuringute andmed ja elanikkonna farmakokineetiliste uuringute andmed.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakokineetilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.4. *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

a) Näidatakse tõhususe seost farmakodünaamilise toimega, esitades järgmised üksikasjad:

— doosi ja vastusreaktsiooni seos ning selle kestus,

— doosi põhjendus ja manustamistingimused,

— võimaluse korral toime selgitus.

Kirjeldatakse farmakodünaamilist toimet, mis ei ole seotud efektiivsusega.

Inimestel demonstreeritud farmakodünaamilisest toimest ei piisa selleks, et teha otsuseid konkreetse võimaliku ravitoime kohta.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakodünaamilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.5. *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*

5.2.5.1. Väidetavatelenäidustustelevastavatekontrollitudkliinilisteuuringuteandmed

Tavaliselt tehakse kliinilisi katseid nn kontrollitud kliiniliste katsetena, võimaluse korral juhuslikul valimil ning vajadusel võrdluses platseeboga ja võrdluses tõestatud raviomadustega üldkasutatava ravimiga; kõiki teistsuguseid uuringukavasid on vaja põhjendada. Kontrollrühma ravi on iga kord erinev ja see sõltub eetilistest kaalutlustest ja ravimi terapeutilisest spektrist; seetõttu võib olla mõnel juhul asjakohasem võrrelda uue ravimi efektiivsust platseebo toime asemel pigem tõestatud raviväärtusega ravimi toimega.

1) Võimaluse korral ja eelkõige nende uuringute puhul, kus ei ole võimalik objektiivselt mõõta preparaadi toimet, võetakse meetmeid erapoolikuse vältimiseks, rakendades sh juhu- ja pimemeetodeid.

2) Uuringukava peab sisaldama põhjalikku kirjeldust rakendatavate statistiliste meetodite, patsientide arvu ja nende kaasamise põhjuste kohta (sh uuringu statistilise väärtuse arvutusi), kasutatavat tähtsusastet ning statistilise arvestusüksuse kirjeldust. Erapoolikuse vältimiseks võetavad meetmed, eelkõige juhumeetodid, dokumenteeritakse. Suure hulga isikute kaasamine uuringusse ei asenda täielikult nõuetekohast kontrolluuringut.

Andmed ohutuse kohta vaadatakse läbi komisjoni avaldatud juhiste kohaselt, pöörates erilist tähelepanu doosi muutusest tingitud nähtudele või vajadusele kaasneva ravi järgi, tõsistele soovimatutele kõrvalnähtudele, ravi katkestamisest tingitud nähtudele ja surmajuhtumitele. Kõik enamohustatud patsiendid või grupid tehakse kindlaks ja pööratakse erilist tähelepanu võimalikele ohustatud patsientidele, keda võib olla vähe, näiteks lastele, rasedatele, nõrgestatud organismiga vanuritele, väljendunud ainevahetus- või eritushäiretega inimestele jne. kirjeldatakse ravimi võimalike kasutusviisidega kaasneva ohutushindamise vajalikkust.

5.2.5.2. K o n t r o l l i m a t a k l i i n i l i s t e u u r i n g u t e a n d m e d, r o h k e m k u i ü h e u u r i n g u a n d m e t e a n a l ü ü s i d j a m u u d e k l i i n i l i s t e u u r i n g u t e a n d m e d

Nimetatud andmed esitatakse.

5.2.6. *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

Kui ravimile on teistes riikides juba luba antud, esitatakse teave asjaomase ravimiga ja samasugust toimeainet või samasuguseid toimeaineid sisaldavate ravimitega seotud soovimatute kõrvaltoimete kohta, võimaluse korral seostatuna seal manustatud kogustega.

5.2.7. *Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad*

Kui haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad on esitatud kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste juhistega, siis järjestatakse nad vastavalt kliiniliste uuringute ülevaadetele ja tähistatuna vastavalt neile uuringutele.

II OSA

MÜÜGILOA TAOTLUSE ERITOIMIKUD JA NÕUDED

Mõned ravimid on eriomadustega, mis tingivad kõigi käesoleva lisa I osas müügiloa taotluse toimikule esitatud nõuete kohandamist. Et arvesse võtta neid eriolukordi, peavad taotlejad järgima toimiku asjakohast ja kohandatud esitust.

1. VÄLJAKUJUNENUD MEDITSIINILINE KASUTUS

Ravimite suhtes, mille toimeaine kasutamine on üldlevinud, nagu osutatud artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktis ii, efektiivsus tunnustatud ja ohutuse tase vastuvõetav, kohaldatakse erieeskirju.

Taotleja esitab moodulid 1, 2 ja 3 nagu kirjeldatud käesoleva lisa I osas.

Moodulitele 4 ja 5 lisatakse üksikasjalik teaduslik bibliograafia kliiniliste ja mittekliiniliste omaduste kohta.

Et tõestada väljakujunenud meditsiinilist kasutamist, kohaldatakse järgnevaid erieeskirju.

a) Tegurid, millega tuleb arvestada ravimi koostisosade väljakujunenud meditsiinilise kasutuse tõestamisel, on järgmised:

— aeg, mille jooksul aine on kasutusel olnud,

— aine kasutamise kvantitatiivsed aspektid,

— millisel tasemel pakub aine kasutamine teaduslikku huvi (teaduskirjanduses avaldatud kajastused) ja

— teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

Seetõttu võib „hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse“ kindlaksmääramise aeg olla eri ainete puhul mitmesugune. Kuid mingil juhul ei või ravimi koostisosa „hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse“ kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui ravimi esimesest süstemaatilisest ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses.

b) Taotleja esitatud dokumentatsioon peaks hõlmama kõiki efektiivsushinnangu aspekte ning sisaldama ülevaadet asjakohasest kirjandusest või viitama sellisele kirjandusülevaatele, võttes arvesse müügiloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetav kui ka mittetoetav dokumentatsioon. Eriti on „väljakujunenud meditsiinilise kasutusega“ seoses vaja selgitada, et kontrollimiste ja uuringute kõrval võib bibliograafiline viitamine teistele tõendusallikatele ning mitte katsete ja analüüsidega saadud andmetele (müügijärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotluses rahuldavalt selgitatakse ja põhjendatakse kõnealuste infoallikate kasutamist.

c) Eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

d) Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba.

e) Eriti tähtis on teiste samasuguseid koostisosi sisaldavate preparaatidega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

2. OLEMUSELT SARNASED RAVIMID

a) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil i (olemuselt sarnased ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid, tingimusel, et algse müügiloa omanik on taotlejale andnud nõusoleku teha ristviiteid tema taotluse moodulite 4 ja 5 sisule.

b) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil iii (olemuselt sarnased geneerilised ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid koos biosaadavust ja originaalravimiga bioekvivalentsust näitavate andmetega, kui viimane ei ole biopreparaat (vt II osa, 4, sarnased biopreparaadid).

Nende toodete puhul keskenduvad mittekliinilised/kliinilised ülevaated/kokkuvõtted eriti järgmistele üksikasjadele:

— väidetava sarnase olemuse põhjendused,

— ülevaade toimeainepartiides ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajadusel säilitamise ajal tekkivatest laguproduktidest), mida müügiks kavandatav toode võib sisaldada, koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta,

— bioekvivalentsuse uuringute ülevaade või põhjendus, miks neid uuringuid pole tehtud, kooskõlas juhendiga „Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimine“,

— ajakohastatud andmed avaldatud kirjanduse kohta seoses asjaomase toote ja kõnealuse taotlusega. Sel eesmärgil võib viidata ekspertajakirjades avaldatud artiklitele,

— iga ülevaates sisalduvat väidet toote omaduste kohta, mis pole teada ravimi ja/või vastava ravimgrupi omaduste puhul või kaldub neist omadustest kõrvale, tuleb käsitleda mittekliinilistes/kliinilistes kokkuvõtetes/ülevaadetes ja toetada viidetega avaldatud kirjandusele ja/või tehtud lisauuringutele,

— kui taotleja väidab olemuse sarnasust, peaks ta lubatud toimeaine eri soolade, estrite ja muude derivaatide ohutuse ja efektiivsuse tõendusmaterjalina vajadusel esitama täiendavaid andmeid.

3. ERIOLUKORDADE PUHUL NÕUTAV LISATEAVE

Kui olemuselt sarnase ravimi toimeaine molekul sisaldab sama terapeutilise toimega osa kui algselt lubatud ravimi toimeaine, kuid see on ühendatud teistsuguse soola/estri, kompleksi/derivaadiga, esitatakse tõestusmaterjal selle kohta, et terapeutilise osa farmakokineetikas, farmakodünaamikas ja toksilisuses pole muutusi, mis võiksid mõjutada ohutuse/efektiivsuse näitajaid. Kui see pole nii, vaadeldakse seda ühendit kui uut toimeainet.

Kui ravimit kavatsetakse kasutada teistsugusel raviotstarbel või teistsuguse ravimvormina või manustada teist teed pidi, teistsugustes doosides või teistsuguse skeemi järgi, tuleb esitada asjakohaste toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ja/või kliiniliste uuringute tulemused.

4. SARNASED BIOPREPARAADID

Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti iii sätted ei pruugi olla piisavad biopreparaatide puhul. Kui olemuselt sarnaste (geneeriliste) ravimite puhul nõutav teave ei võimalda tõestada kahe biopreparaadi sarnast olemust, esitatakse lisaandmeid eriti toksikoloogiliste ja kliiniliste näitajate kohta.

Kui käesoleva lisa I osa lõike 3 lõigus 2 määratletud biopreparaadi, mis on sarnane mõne varasema ühenduses müügiloa saanud biopreparaadiga, esitab müügiloa taotlemiseks sõltumatu taotleja pärast andmekaitseperioodi lõppemist, rakendatakse järgmist lähenemisviisi.

— Esitatav teave ei piirdu biosaadavuse ja bioekvivalentsuse andmetega täiendatud moodulitega 1, 2 ja 3 (farmaatsia-, keemia- ja bioloogiaalased andmed). Täiendavate andmete laad ja hulk (s.o toksikoloogilised ja muud mittekliinilised ning asjakohased kliinilised andmed) määratakse igal üksikjuhul kindlaks kooskõlas asjaomaste teaduslike suunistega.

— Biopreparaatide mitmekesisusest tulenevalt nõuab pädev asutus moodulites 4 ja 5 ettenähtud kindlateemalisi uuringuid, võttes arvesse iga üksiku ravimi erilist iseloomu.

Kohaldatavaid üldpõhimõtteid käsitletakse ameti avaldatud juhendis, mis arvestab asjaomase biopreparaadi omadusi. Juhul kui algselt lubatud ravimil on mitmeid näidustusi, tuleb põhjendada väidetavalt sarnase ravimi tõhusust ja ohutust, või vajadusel tõendada seda eraldi seoses iga näidustusega.

5. KINDLATES KOMBINATSIOONIDES KASUTATAVAD RAVIMID

Artikli 10 lõike 1 punktil b põhinevad taotlused seostatakse vähemalt kaht toimeainet sisaldavate uute ravimitega, mis pole varem lubatud kui kindlakskujunenud kombinatsioonides kasutatavad ravimid.

Nende taotluste puhul esitatakse kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi kohta täielik toimik (moodulid 1–5). Vajadusel esitatakse teave tootmiskohtade ja juhuslike lisandite kohta ning ohutushinnang.

6. ERANDLIKEL ASJAOLUDEL ESITATUD TAOTLUSTE DOKUMENTATSIOON

Kui taotleja suudab teatavate näidustuste puhul tõendada, nagu ette nähtud artiklis 22, et tal ei ole võimalik esitada põhjalikke andmeid tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes, sest:

— näidustused, mille jaoks kõnealune preparaat on ette nähtud, esinevad niivõrd harva, et taotlejal ei ole tegelikult võimalik esitada täielikku tõendusmaterjali,

— teaduse hetketase ei võimalda esitada täielikku teavet, või

— sellise teabe kogumine on vastuolus meditsiinieetika üldtunnustatud põhimõtetega,

võidakse anda müügiluba teatavate erikohustuste täitmise tingimusega.

Kohustuste hulka võivad kuuluda järgmised:

— taotleja viib pädeva asutuse kehtestatud aja jooksul läbi kindaksmääratud uuringuprogrammi, mille tulemuste alusel hinnatakse uuesti kasulikkust/ohutust,

— ravimit võib väljastada ainult arstiretsepti alusel ja teatavatel juhtudel võib seda manustada ainult range meditsiinilise järelevalve all, võimaluse korral haiglas, ning radiofarmatseutiliste preparaatide puhul ainult selleks volitatud isiku järelevalve all,

— infolehe ja muu meditsiinilise teabe abil juhitakse arstipraksisega tegeleva isiku tähelepanu asjaolule, et kõnealuse ravimi kohta ei ole veel igakülgseid piisavaid andmeid.

7. SEGATÜÜPI MÜÜGILOATAOTLUSED

Segatüüpi müügiloataotlused on taotlused, mille toimikutes moodulid 4 ja/või 5 koosnevad taotleja poolt läbiviidud piiratud ulatusega mittekliiniliste ja/või kliiniliste uuringute andmetest, mis on kombineeritud bibliograafiliste viidetega. Kõigi teiste moodulite ülesehitus vastab käesoleva lisa I osas toodud kirjeldusele. Pädevad asutused otsustavad nende individuaalsete esitusviiside tunnustamise üksikjuhtumite kaupa.

III OSA

ERILAADSED RAVIMID

Käesolevas osas sätestatakse erinõuded seoses teatavate kindlaksmääratud ravimitega.

13. BIOPREPARAADID

1.1. **Vereplasmast saadud ravimid**

Inimverest või -plasmast saadud toodete puhul ja erandina mooduli 3 sätetest võib „Teabes lähte- ja toormaterjalide kohta“ nimetatud nõuded inimverest/-plasmast saadud lähtematerjalidele asendada käesoleva osa kohaselt sertifitseeritud plasma põhitoimikuga.

a) P õ h i m õ t t e d

Käesolevas lisas kasutatakse mõisteid:

— plasma põhitoimik – omaette dokumentatsioon, mis on lahus müügiloa taotluse toimikust ja kus esitatakse üksikasjalikult igasugune asjakohane teave kogu all-/vahesaaduste tootmiseks lähte-/toormaterjalina kasutatud inimplasma omaduste kohta, abiaine(te) ja toimeaine(te) koostisosade kohta, mis moodustavad osa Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. novembri 2000. aasta direktiivis 2000/70/EÜ (millega muudetakse nõukogu direktiivi 93/42/EÜ inimvere või inimplasma püsivaid derivaate sisaldavate meditsiiniseadmete kohta) ([12]) osutatud ravimitest või meditsiiniseadmetest.

— Kõik inimplasma fraktsioneerimisega/töötlemisega tegelevad keskused või asutused koostavad ja ajakohastavad pidevalt plasma põhitoimikus osutatud asjakohast teavet.

— Plasma põhitoimiku esitab müügiloa taotleja või omanik ametile või pädevale asutusele. Kui isik, kelle valduses on plasma põhitoimik, pole müügiloa taotleja või omanik, tehakse plasma põhitoimik kättesaadavaks müügiloa taotlejale või omanikule, esitamiseks pädevale asutusele. Igal juhul vastutab ravimi eest müügiloa taotleja või omanik.

— Pädev asutus, kes müügiloa taotlust hindab, ootab enne otsuse tegemist, kuni amet annab välja sertifikaadi.

— Igas müügiloa taotluse toimikus, mis sisaldab teavet ravimite inimplasmast saadud koostisosade kohta, tuleb viidata lähte-/toormaterjalina kasutatud plasmale vastavale põhitoimikule.

b) S i s u

Vastavalt artikli 109 sätetele, muudetud direktiiviga 2002/98/EÜ, milles osutatakse doonoritele ja doonorvere kontrollile esitatavatele nõuetele, sisaldab plasma põhitoimik teavet lähte-/toormaterjalina kasutatud plasma kohta eriti järgmistes üksikasjades:

1) Plasma päritolu

   i) Teave keskuste või asutuste kohta, kus plasmat kogutakse, kaasa arvatud nende inspekteerimine ja heakskiitmine, ning epidemioloogilised andmed verega edasikanduvate haiguste kohta;

   ii) teave keskuste või asutuste kohta, kus kontrollitakse doonorverd ja plasmasegusid, kaasa arvatud nende inspekteerimise ja heakskiitmisega seotud staatus;

   iii) vere-/plasmadoonorite valiku/tagasilükkamise kriteeriumid;

   iv) kehtiv süsteem, mis võimaldab jälgida iga üksiku vere- või plasmakoguse kulgemist vere-/plasmakogumisasutusest kuni valmistooteni ja vastupidi.

([12]) EÜT L 313, 13.12.2000, lk 22.

2) Plasma kvaliteet ja ohutus

   i) Vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele;

   ii) vere-/plasmakoguste ja segude kontrollimine haigustekitajate suhtes, kaasa arvatud teave analüüsimeetodite kohta ja plasmasegude puhul ka kasutatavate analüüside valideerimise andmed;

   iii) vere ja plasma kogumiskotikeste tehnilised omadused, kaasa arvatud teave kasutatud antikoagulantide kohta;

   iv) plasma ladustamise ja transportimise tingimused;

   v) menetluskord mis tahes hoiu- või karantiiniperioodi kehtestamiseks üksikutele plasmapartiidele;

   vi) plasmasegu iseloomustus.

3) Plasmast saadud ravimite tootja ja/või plasma fraktsioneerimis-/töötlemisettevõtte ning teiselt poolt vere-/plasmakogumis- ja kontrollimisasutuse vaheliste koostöötingimuste ja kokkulepitud kohustuste kehtiv süsteem.

Lisaks esitatakse plasma põhitoimikus loetelu lubatud või müügiloa taotlemise järgus olevatest ravimitest, mille suhtes plasma põhitoimik kehtib, kaasa arvatud Euroopa Parlamendi ja nõukogu hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes käsitleva direktiivi 2001/20/EÜ artiklis 2 osutatud ravimid.

c) H i n d a m i n e j a s e r t i f i t s e e r i m i n e

— Ravimite puhul, mis pole veel lubatud, esitab müügiloa taotleja pädevale asutusele täieliku toimiku, millega on kaasas eraldi plasma põhitoimik, kui seda pole koostatud varem.

— Plasma põhitoimikut hindab amet tehnilisest ja teaduslikust aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse plasma põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Plasma põhitoimikut ajakohastatakse ja sertifitseeritakse uuesti igal aastal.

— Plasma põhitoimiku sisus tehtud muudatused peavad vastama nõukogu 22. juuli 1993. aasta määruse (EMÜ) nr 2309/93 (milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet) ([13]) reguleerimisalasse jääva müügiloa tingimuste muudatuste läbivaatamist käsitleva komisjoni määrusega (EÜ) nr 542/95 ([14]) sätestatud hindamismenetlusele. Nende muudatuste hindamise tingimused on sätestatud määrusega (EÜ) nr 1085/2003.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)e ravimi(te) plasma põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

— Kui plasma põhitoimik on koostatud üksnes selliste verest/plasmast saadud ravimite kohta, mille müügiks on luba antud üheainsa liikmesriigi piires, hindab plasma põhitoimikut erandina käesoleva punkti teise taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) tehnilisest ja teaduslikust aspektist selle liikmesriigi pädev asutus.

([13]) EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1.
([14]) EÜT L 55, 11.3.1995, lk 15.

1.2. **Vaktsiinid**

Inimtervishoius kasutatavate vaktsiinide puhul, mis põhinevad vaktsiiniantigeeni põhitoimikul, kohaldatakse erandina toimeaineid käsitleva mooduli 3 sätetest järgmisi nõudeid.

Muude vaktsiinide kui inimese gripivaktsiini müügiloa taotluse toimik peab iga vaktsiiniantigeeni kohta sisaldama asjaomase vaktsiini toimeaineks oleva vaktsiiniantigeeni põhitoimikut.

a) P õ h i m õ t t e d

Käesolevas lisas kasutatakse järgmisi mõisteid:

— Vaktsiiniantigeeni põhitoimik – omaette, vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolev dokument, mis sisaldab kogu asjakohast bioloogia-, keemia- ja farmaatsiaalast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub asjaomase ravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine mõne teise või mõnede teiste sama taotleja või loaomaniku poolt esitatud monovalentse(te) ja/või kombineeritud vaktsiini(de) toimiku(te)ga.

— Vaktsiin võib sisaldada üht või mitut eri vaktsiiniantigeeni. Vaktsiinis on nii palju toimeaineid kui mitu vaktsiiniantigeeni selles leidub.

— Kombineeritud vaktsiin sisaldab vähemalt kaht eri vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa või mitme nakkushaiguse ärahoidmiseks.

— Monovalentne vaktsiin on vaktsiin, mis sisaldab üht vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa nakkushaiguse ärahoidmiseks.

b) S i s u

Vaktsiiniantigeeni põhitoimik peab sisaldama järgmist, kvaliteediandmeid käsitleva mooduli 3 asjakohasest osast (Toimeaine) pärinevat käesoleva lisa I osas piiritletud teavet:

Toimeaine

1. Üldandmed, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa asjakohas(t)ele monograafia(te)le.

2. Teave toimeaine tootmise kohta: see pealkiri peab hõlmama tootmisprotsessi, teavet lähte- ja toormaterjalide kohta, erimeetmeid seoses transmissiivsete spongioossete entsefalopaatiatega, juhuslike lisandite ohutuse hinnangut ning rajatisi ja sisseseadet.

3. Toimeaine iseloomustus

4. Toimeaine kvaliteedi kontroll

5. Etalonid ja etalonmaterjalid

6. Toimeaine pakend ja sulgemissüsteem

7. Toimeaine püsivus

c) H i n d a m i n e j a s e r t i f i t s e e r i m i n e

— Uut antigeeni sisaldavate uute vaktsiinide puhul esitab taotleja pädevale asutusele täieliku müügiloa taotluse toimiku, kaasa arvatud kõigile uue vaktsiini koostisse kuuluvate antigeenidele vastavad vaktsiiniantigeenide põhitoimikud, kui konkreetse vaktsiiniantigeeni kohta pole seda toimikut juba koostatud. Iga vaktsiiniantigeeni põhitoimikut hindab amet teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse iga vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja Euroopa Ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Esimese taande sätteid kohaldatakse ka iga sellise vaktsiini suhtes, mis sisaldab vaktsiiniantigeenide uut kombinatsiooni, olenemata sellest, kas üks või mitu neist antigeenidest kuulub ühenduses juba lubatud vaktsiinide koostisse.

— Muudatusi ühenduses lubatud vaktsiinile vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimikus hindab amet teaduslikust ja tehnilisest seisukohast komisjoni määruses (EÜ) nr 1085/2003 sätestatud korra kohaselt. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaadi. See sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Kui vaktsiiniantigeeni põhitoimik on koostatud üksnes selliste vaktsiinide kohta, mille müügiks pole luba antud või ei anta tulevikus luba ühenduse korra kohaselt ja kui lubatud vaktsiin sisaldab vaktsiiniantigeene, mida pole hinnatud ühenduse korra kohaselt, hindab vaktsiiniantigeeni põhitoimikut ja selle hilisemaid muudatusi tehnilisest ja teaduslikust aspektist erandina käesoleva punkti esimese, teise ja kolmanda taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) müügiloa andnud pädev asutus.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)ele ravimi(te)le vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

2. RADIOFARMATSEUTIKUMID JA PREKURSORID

2.1. **Radiofarmatseutikumid**

Käesoleva peatüki kohaldamiseks esitatakse artikli 6 lõike 2 ja artikli 9 kohaste taotluste korral täielik toimik, mis sisaldab järgmisi üksikasju:

Moodul 3

a) Radiofarmatseutiliste preparaatide komplekti puhul, mis radiomärgistatakse pärast tootja poolt tarnimist, käsitatakse toimeainena seda koostisosa, mille ülesanne on radionukliidi kanda või siduda. Radiofarmatseutiliste komplektide puhul sisaldab tootmismeetodi kirjeldus ka üksikasju komplekti valmistamise ja radioaktiivse ravimi saamiseks soovitatud lõpptöötlemise kohta. Radionukliidide iseärasusi kirjeldatakse vajadusel kooskõlas Euroopa farmakopöa üldmonograafiaga või erimonograafiatega. Lisaks sellele kirjeldatakse kõiki radiomärgistuse jaoks olulisi ühendeid. Kirjeldatakse ka radiomärgistatava koostisosa struktuuri.

Radionukliidide puhul käsitletakse valmistamisega seotud tuumareaktsioone.

Generaatori puhul käsitatakse toimeainena nii ema- kui ka tütarradionukliidi.

b) Esitatakse radionukliidi olemuse üksikasjad, isotoobi tunnus, võimalikud lisandid, kandja, kasutus ja eriaktiivsus.

c) Lähteainete hulka kuuluvad kiirituse sihtmaterjalid.

d) Esitatakse kaalutlused keemilise/radiokeemilise puhtuse kohta ja selle seose kohta biojaotumisega.

e) Kirjeldatakse radionukliidset ja radiokeemilist puhtust ning eriaktiivsust.

f) Generaatorite puhul on vaja märkida ema- ja tütarradionukliidide määramise analüüside üksikasjad. Generaatorieluaadi kohta esitatakse emaradionukliide ja generaatorisüsteemi muid komponente käsitlevate katsete tulemused.

g) Nõuet väljendada toimeainete sisaldust aktiivosade massina kohaldatakse üksnes radiofarmatseutiliste komplektide suhtes. Radionukliidide radioaktiivsust väljendatakse bekrellides teataval kuupäeval ja vajaduse korral teataval kellaajal, viidates ajavööndile. On vaja märkida kiirguse liik.

h) Komplektide puhul peavad lõpptoote spetsifikaadid sisaldama analüüse, millega uuritakse preparaatide toimet pärast radiomärgistamist. Lisatakse radiomärgistatud ühendite radiokeemilise ja radionukliidse puhtuse asjakohase kontrolli andmed. On vaja nimetada kõik radiomärgistuseks olulised ained ja neid analüüsida.

i) Radionukliidide generaatorite, radiofarmatseutiliste komplektide ja radiomärgistatud toodete puhul esitatakse teave püsivuse kohta. Dokumenteeritakse mitmedoosilistes pudelites olevate radiofarmatseutiliste preparaatide püsivus kasutuse ajal.

Moodul 4

On soovitav esitada mürgisus koos kiirgusdoosiga. Diagnostikas on see radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamise tulemus; teraapias on see soovitav omadus. Seetõttu osutatakse radiofarmatseutiliste preparaatide ohutuse ja tõhususe hinnangus ravimitele esitatavatele nõuetele ja kiirguse dosimeetriaga seotud asjaoludele. Elundi/koe kokkupuuteaeg kiirgusega dokumenteeritakse. Prognoositav kiirguse neeldumisdoos teatava manustamisviisi puhul arvutatakse konkreetse rahvusvaheliselt tunnustatud süsteemi alusel.

Moodul 5

Vajaduse korral esitatakse nende kliiniliste katsete tulemused, mis on põhjendatud kliinilistes kokkuvõtetes.

2.2. **Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks**

Üksnes radiomärgistamiseks mõeldud radiofarmatseutilised prekursorid moodustavad erijuhtumi, mille korral peab esmaseks eesmärgiks olema radiomärgistamise väikese tõhususe või radiomärgistatud ühendi organismis lagunemise võimalikke tagajärgi iseloomustava teabe esitamine, s.o küsimused, mis on seotud vaba radionukliidi mõjuga patsiendile. Ühtlasi on vaja esitada tööohutusega, s.o haiglapersonali ja keskkonna kiirituse võimalustega seonduv asjakohane teave.

Eelkõige esitatakse vajadusel järgmine teave:

Moodul 3

Mooduli 3 sätteid kohaldatakse eespool (taanetes a–i) määratletud radiofarmatseutiliste prekursorite registreerimise suhtes.

Moodul 4

Esitatakse nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ ja 88/320/EMÜ sätestatud häid laboritavasid käsitlevate sätete kohaselt tehtud ühekordse ja korduvdoosi toksilisuse uuringute tulemused, kui nende esitamatajätmine pole põhjendatud.

Radionukliidi mutageensuse uuringuid ei peeta kõnealusel juhul oluliseks.

Esitatakse asjaomase „külma“ nukliidi keemilise toksilisusega ja jaotumisega seotud teave.

Moodul 5

Kliinilistest uuringutest saadud kliinilist laadi teavet prekursori iseärasuste kohta ei peeta üksnes radiomärgistamiseks mõeldud prekursorite korral asjakohaseks.

Esitatakse siiski asjaomase kandjaga liidetud radiofarmatseutilise prekursori kliinilist kasulikkust näitav teave.

3. HOMÖOPAATILISED RAVIMID

Käesolevas jaos nähakse ette erisätted moodulite 3 ja 4 kohaldamiseks artikli 1 lõikes 5 määratletud homöopaatiliste ravimite suhtes.

Moodul 3

Homöopaatiliste ravimite artikli 14 lõikes 1 osutatud lihtsustatud korras registreerimiseks kohaldatakse mooduli 3 sätteid artikli 15 kohaselt esitatud dokumentide suhtes ning dokumentide suhtes, millega taotletakse luba muudele artikli 16 lõikes 1 osutatud homöopaatilistele ravimitele, järgmiste muudatustega:

a) Terminid

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatiliste ainete ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele, või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajadusel esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

b) Lähteainete kontrollimine

Lähteaineid (s.o kõiki valmisravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, kaasa arvatud toormaterjalid ja vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise materjali kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toormaterjalide suhtes ning tootmisprotsessi vahesaaduste suhtes kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui ravim sisaldab toksilisi koostisaineid ja kui kvaliteeti ei saa väikese kontsentratsiooni tõttu kontrollida valmisravimi koostisse kuuluvas lõpplahjenduses, on võimaluse korral vaja teha proov. Täielikult kirjeldatakse iga tootmisprotsessi järku alates lähtematerjalidest kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismeetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

c) Valmisravimi kontrollkatsed

Homöopaatiliste valmisravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid ja taotleja peab nõuetekohaselt põhjendama kõiki erandeid.

Tehakse toksikoloogilisest aspektist ohtlike koostisosade kvalitatiivse ja kvantitatiivse määramise katsed. Kui tuuakse põhjendus, et toksikoloogiliselt asjakohaste koostisosade määramise katseid pole võimalik teha näiteks suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, võib kvaliteeti tõendada tootmis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

d) Püsivuskatsed

Tuleb tõendada valmisravimi püsivust. Homöopaatiliste materjalide püsivust käsitlevaid andmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/trituratsioonidele. Kui mingit toimeaine kindlakstegemist ja kvantitatiivset määramist ei saa lahjendusastme tõttu teha, võib arvesse võtta ravimvormi püsivuse andmeid.

Moodul 4

Moodulit 4 kohaldatakse artikli 14 lõikes 1 osutatud homöopaatiliste ravimite lihtsustatud korras registreerimise suhtes järgmiste täpsustustega.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, s.o selgitada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

4. TAIMSED RAVIMID

Taimsete ravimite kohta esitatud taotluste korral esitatakse täielik toimik, millesse lisatakse järgmised erilaadsed üksikasjad.

Moodul 3

Taimsete ravimite müügiloa suhtes kohaldatakse mooduli 3 sätteid, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele. Võetakse arvesse teaduse taset taotluse esitamise ajal.

Peetakse silmas järgmisi üksnes taimsetele ravimitele omaseid asjaolusid.

1) T a i m s e d a i n e d j a t a i m s e d p r e p a r a a d i d

Käesolevas lisas kasutatud mõistete taimsed ained ja preparaadid tähendus on samaväärne Euroopa farmakopöas määratletud mõistete taimsed ravimid ja taimsed ravimpreparaadid tähendusega.

Taimse aine nimetuste osas esitatakse kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse aine määratlus, muud nimetused (farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse preparaadi nimetustest esitatakse taime kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse preparaadi määratlus, taimse aine sisalduse määr taimses preparaadis, muud nimetused (muudes farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse aine ja vajadusel taimse preparaadi struktuuri käsitlevas dokumendiosas esitatakse füüsikaline vorm, tuntud terapeutilise toimega koostisosade kirjeldused või iseloomulikud omadused (molekulivalem, suhteline molekulmass, struktuurivalem, kaasa arvatud suhteline ja absoluutne stereokeemiline valem) ning teised koostisosad.

Taimse aine tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tarnija nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega/kogumisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse preparaadi tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tootja nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse aine tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimede tootmise ja kogumise kohta, kaasa arvatud ravimtaime geograafiline päritolu ning kasvatamise, koristamise ja ladustamise tingimused.

Taimse preparaadi tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimse preparaadi tootmisprotsessi kohta, sealhulgas töötlemise kirjeldus, kasutatavad lahustid ja reaktiivid, puhastamisetapid ning standardimine.

Tootmisprotsessi arendusest esitatakse lühike ülevaade, mis kirjeldab vajadusel taimse(te) aine(te) või taimse(te) preparaatide arendust, võttes arvesse kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajaduse korral käsitletakse toetavates bibliograafilistes andmetes esitatud taimsete ainete ja taimsete preparaatide fütokeemilise koostise võrdluse tulemusi taotluse objektiks olevas taimses ravimis toimeaine(te)na sisalduva(te) taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide koostisega.

Taimse aine struktuuri ja muude omaduste selgitamiseks esitatakse selle botaaniline, makroskoopiline, mikroskoopiline ja fütokeemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Taimse preparaadi struktuuri ja muude omaduste selgitamiseks esitatakse selle fütokeemiline ja füüsikalis-keemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonid.

Vajaduse korral esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks ettenähtud analüüsimenetlused.

Esitatakse teave analüüsimenetluste valideerimise kohta, sealhulgas vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks kasutatud analüüsidest saadud tulemused.

Partiide kaupa analüüsimise puhul esitatakse partiide kirjeldused ja vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide partiide kontrollimiseks kasutatud analüüside tulemused, sealhulgas ka farmakopöasse kuuluvate ainete osas saadud tulemused.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonide põhjendused.

Vajadusel esitatakse teave taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks kasutatud etalonide ja etalonainete kohta.

Kui taimset ainet või taimset preparaati on käsitletud mõnes monograafias, võib taotleja Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt taotleda vastavussertifikaadi väljaandmist.

2) T a i m s e d r a v i m i d

Preparaadi arenduse kohta esitatakse lühike kokkuvõte, mis peaks kirjeldama taimse ravimi arendust, arvestades kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse bibliograafiliste andmete toetamiseks kasutatud toodete ja taotluse objektiks oleva ravimi fütokeemiliste koostiste võrdlustulemusi.

17. HARVA KASUTATAVAD RAVIMID

— Harv kasutatavate ravimite puhul määruse (EÜ) nr 141/2000 tähenduses võib kohaldada II osa punkti 6 (erandlikud asjaolud) üldisi sätteid. Taotleja peab sel juhul mittekliinilises ja kliinilises ülevaates selgitama, miks pole võimalik esitada täielikku teavet ning põhjendama asjaomase ravimi kasulikkuse/ohtlikkuse tasakaalu.

— Kui harvakasutatava ravimi müügiloa taotleja toetub artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti ii ja käesoleva lisa II osa 1. punkti (väljakujunenud meditsiiniline kasutamine) sätetele, võib asjaomase aine süstemaatiline ja dokumenteeritud kasutamine erandina viidata selle aine käesoleva direktiivi artikli 5 sätete kohasele kasutamisele.

IV OSA

UUDSED RAVIMID

1. SISSEJUHATUS

Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punkti a kohaste uudsete ravimite müügiloa taotlus peab vastama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2, 3, 4 ja 5 kirjeldatud vorminõuetele.

Biopreparaatide puhul tuleb kohaldada käesoleva lisa I osa moodulites 3, 4 ja 5 kirjeldatud tehnilisi nõudeid. Käesoleva osa punktides 3, 4 ja 5 kirjeldatud erinõuetes on täpsustatud, kuidas tuleb kohaldada uudsete ravimite suhtes I osas kirjeldatud nõudeid. Lisaks on vajaduse korral ja võttes arvesse uudsete ravimite erisust, kehtestatud lisanõuded.

Võttes arvesse uudsete ravimite eripära, võib kvaliteedi hindamisel rakendada riskipõhist lähenemisviisi ning kooskõlas peatüki „Sissejuhatus ja üldpõhimõtted“ punktis 4 viidatud ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alaste teaduslike suunistega peab müügiloa taotlus sisaldama mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid.

Riskianalüüs võib hõlmata kogu arendusprotsessi. Riskitegurina võib käsitada järgmist: rakkude päritolu (autoloogne, allogeenne, ksenogeenne), võimet paljuneda ja/või diferentseeruda ja vallandada immuunreaktsiooni, rakumanipulatsiooni ulatust, rakkude kombineerimist bioaktiivsete molekulide või struktuurimaterjalidega, geeniteraapia ravimite olemust, in vivo kasutatavate viiruste või mikroorganismide replikatsioonivõimet, nukleotiidijärjestuste või geenide integreerumist genoomis, pikaajalist funktsiooni säilimist, onkogeensuse ohtu ning manustamis- või kasutamisviisi.

Riskianalüüsis võib arvesse võtta ka teiste asjakohaste uudsete ravimitega seotud asjakohaseid kättesaadavaid mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid või kogemusi.

Igasugune kõrvalekaldumine käesoleva lisa nõuetest peab olema teaduslikult põhjendatud taotlusetoimiku moodulis 2. Juhul kui koostatakse eespool kirjeldatud riskianalüüs, lisatakse see ja riskianalüüsi kirjeldus moodulisse 2. Kirjeldatakse kasutatud metoodikat, tuvastatud riskide iseloomu ning riskipõhise lähenemisviisi rakendamist arendamis- ja hindamisprogrammis ning riskianalüüsist tulenevaid mis tahes kõrvalekaldeid käesoleva lisa nõuetest.

2. MÕISTED

Käesolevas lisas kasutatakse lisaks määruses (EÜ) nr 1394/2007 sätestatud mõistetele ka punktides 2.1 ja 2.2 sätestatud mõisteid.

2.1. **Geeniteraapia ravim**

Geeniteraapia ravim on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

a) ravim sisaldab rekombinantset nukleiinhapet sisaldavat toimeainet ja seda kasutatakse inimesel või manustatakse inimesele eesmärgiga reguleerida, taastada, asendada, lisada või kõrvaldada geenijärjestust;

b) ravimi profülaktiline, diagnostiline või raviotstarve on otseselt seotud ravimis sisalduva rekombinantse nukleotiidijärjestusega või sellest järjestusest tuleneva geeniekspressiooniga.

Geeniteraapia ravimid ei hõlma nakkushaigustevastaseid vaktsiine.

2.2. **Somaatilise rakuteraapia ravim**

Somaatilise rakuteraapia ravim on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

a) sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mida on olulisel määral töödeldud nii, et taotletava kasutusviisi jaoks olulised algsed bioloogilised omadused, füsioloogilised talitlused ja strukturaalsed omadused on muutunud või ravim, mis sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mis ei ole ette nähtud retsipiendil sama põhifunktsiooni või -funktsioonide täitmiseks, mida need täitsid doonoril;

b) kasutatakse inimestel või manustatakse inimestele ning koosneb rakkudest või kudedest, mille omadusi on ainevahetuslike, farmakoloogiliste või immunoloogiliste manipulatsioonidega muudetud eesmärgiga ravida, ennetada või diagnoosida haigusi.

Käesoleva määratluse punkti a kohaldamisel ei hõlma olulisel määral töötlemine määruse (EÜ) nr 1394/2007 I lisas loetletud töötlusviise.

3. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 3

3.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

Uudse ravimi müügiloa omanik loob ja haldab süsteemi, mille abil on võimalik jälgida üksiku toote ning selle lähte- ja tooraine, sealhulgas ka kõigi ravimis sisalduda võivate kudede ja rakkudega kokku puutuvate ainete liikumist alates nende algallikast kogu töötlemis-, pakendamis-, ladustamis- ja transpordiprotsessi vältel kuni toote kohaletoimetamiseni selle kasutuskohta kas haiglasse, asutusse või erapraksisesse, ning esitab jälgimissüsteemi kirjelduse.

Jälgimissüsteem on olemuselt täiendav ning peab vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2004/23/EÜ ([15]) sätestatud nõuetele inimrakkude ja -kudede suhtes, mis ei ole vererakud, ning vastama direktiivis 2002/98/EÜ sätestatud nõuetele inimvererakkude osas.

3.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

3.2.1. *Sissejuhatus: valmisravim, toimeaine ja lähteained*

3.2.1.1. Geeniteraapia ravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

Valmisravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

Toimeaine sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

([15]) ELT L 102, 7.4.2004, lk 48.

3.2.1.2. Geeniteraapia ravimid, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud rakke

Valmisravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

Toimeaine sisaldab rakke, mida on geneetiliselt muundatud mõne eespool punktis 3.2.1.1 loetletud tootega.

3.2.1.3. Juhul kui ravim sisaldab viirust või viirusvektorit, on lähteaineks viirusvektori saamiseks vajalikud komponendid, st viiruse esmapaljundus või plasmiidid, mida kasutatakse viirusvektorit pakkivate rakkude transfekteerimiseks, ja nende pakkimisrakkude alg-rakupank.

3.2.1.4. Juhul kui ravim sisaldab plasmiide, mitteviiruslikke vektoreid või muid geneetiliselt muundatud mikroorganisme kui viirused või viirusvektorid, on lähteaineks produtseerimisvõimeliste rakkude kasvuks vajalikud komponendid, st plasmiidid, peremeesbakterid ja rekombinantsete mikroobirakkude alg-rakupank.

3.2.1.5. Geneetiliselt muundatud rakkude puhul koosneb lähteaine komponentidest, mida vajatakse geneetiliselt muundatud rakkude saamiseks, st sisaldab vektori produtseerimiseks vajalikku lähteainet, vektorit ning inim- või loomseid rakke. Alates vektorit sisaldava panga loomiseks vajaliku rakupanga loomisest lähtutakse hea tava põhimõtetest.

3.2.2. *Erinõuded*

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

a) esitatakse teave kõigi toimeaine valmistamisel kasutatud lähteainete kohta, sh ainete kohta, mis on vajalikud inim- või loomsete rakkude geneetiliseks muundamiseks, ning vajadusel ka geneetiliselt muundatud rakkude kasvatamise ja säilitamise kohta, võttes arvesse puhastusetapi võimalikku ärajäämist;

b) mikroorganismi või viirust sisaldavate ravimite puhul esitatakse teave, mis hõlmab geneetilist muundamist, järjestusanalüüse, nakatamisvõimelisuse nõrgestamist, tropismi teatavat tüüpi kudede ja rakkude suhtes, mikroorganismi või viiruse sõltuvust rakutsüklist ning vanemtüve iseloomu ja patogeneetilisi omadusi;

c) protsessi ja tootega seotud lisandeid, eelkõige paljunemisvõimelist viirust sisaldavat saastust paljunemisvõimetute viiruslike vektorite varudes, kirjeldatakse toimiku asjaomases punktis;

d) eri plasmiidide kvantitatiivne sisaldus määratakse ravimi kogu kõlblikkusaja kohta;

e) geneetiliselt muundatud rakkude puhul testitakse raku omadusi enne ja pärast geneetilist muundamist ning samuti enne ja pärast iga olulisemat külmutamis-/hoiustamisprotseduuri.

Geneetiliselt muundatud rakkude puhul kohaldatakse lisaks geeniteraapia ravimitega seotud erinõuetele ka somaatilise rakuteraapia ravimitele ja koetehnoloogilistele toodetele (vt punkt 3.3) kehtestatud kvaliteedinõudeid.

3.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded**

3.3.1. *Sissejuhatus: lõpptoode, toimeaine ja lähteained*

Valmisravim sisaldab toimeainet, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks ning kombineeritud uudne ravim on lõpptarbimiseks ette nähtud kombinatsioonis.

Toimeaine koosneb koetehnoloogiliselt saadud rakkudest ja/või kudedest.

Lisaaineid (nt toesed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid ja/või muud komponendid), mis on kombineeritud muundatud rakkudega ja on nende lahutamatu osa, käsitatakse lähteainetena, isegi kui need ei ole bioloogilist päritolu.

Toimeaine tootmisel kasutatavaid aineid (nt kasvukeskkond, kasvufaktorid), mis ei ole toimeaine osad, käsitatakse toorainena.

3.3.2. *Erinõuded*

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

3.3.2.1. Lähteained

a) Kooskõlas direktiivi 2004/23/EÜ sätetega esitatakse kokkuvõtlik teave lähteainena kasutatud inimrakkude ja -kudede annetamise, hankimise ja testimise kohta. Kui lähtematerjalina kasutatakse haigeid rakke või kudesid (nt kasvaja kude), põhjendatakse nende kasutamist.

b) Kui allogeensetest rakupopulatsioonidest moodustatakse kogumid, kirjeldatakse kogumite moodustamise strateegiat ja selle jälgitavuse tagamise meetmeid.

c) Inim- või loomsetest kudedest ja rakkudest tingitud võimalikku varieerumist käsitletakse tootmisprotsessi valideerimisel, toimeaine ja lõpptoote kirjelduste, testide arendamise ning spetsifikatsioonide ja püsivusnõuete kehtestamisega.

d) Ksenogeenseid rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse teave, mis hõlmab loomade päritolu (geograafiline päritolu, pidamistingimused, vanus), erilisi vastuvõetavuskriteeriume, meetmeid nakkuste vältimiseks ja jälgimiseks päritolu-/doonorloomadel, kontrolli nakkusetekitajate suhtes, kaasa arvatud vertikaalselt edasikanduvad mikroorganismid ja viirused, ning tõendeid loomapidamisrajatiste sobivuse kohta.

e) Geneetiliselt muundatud loomadelt pärit rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse kirjeldus geneetilise muundamisega seotud rakkude eriomaduste kohta. Lisaks esitatakse transgeensete loomade ja nende saamismeetodi üksikasjalik kirjeldus.

f) Rakkude geneetilisel muundamisel tuleb järgida punktis 3.2 sätestatud tehnilisi nõudeid.

g) Esitatakse kõigi nende lisaainete (toesed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid või muud komponendid) testimise kirjeldus, mis on kombineeritud koetehnoloogia abil toodetud rakkudega ja on nende lahutamatu osa.

h) Kombineeritud uudse ravimi hindamiseks esitatakse meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme määratluse alla kuuluvate toestike, maatriksite ja seadmete kohta punktis 3.4 nõutud teave.

3.3.2.2. Tootmisprotsess

a) Tootmisprotsess valideeritakse, et tagada partiide ja protsessi ühtlus, rakkude funktsionaalne terviklikkus tootmise ja transportimise käigus kuni toote kasutamise või manustamiseni ning rakkude diferentseerumise tase.

b) Kui rakud on kasvatatud otse maatriksi, toese või seadme sees või peal, esitatakse rakukultuuriga seotud toimingute valideerimiseks teave rakkude kasvatamise, toimimise ja kombinatsiooni terviklikkuse kohta.

3.3.2.3. Identifitseerimiseks vajalikud omadused ja kontrollistrateegia

a) Esitatakse asjakohane teave rakupopulatsiooni või rakkude segu iseloomustamiseks: nimetus, puhtus (näiteks võimalikud mikroobsed ja rakulised lisandid), eluvõimelisus, toimetugevus, karüoloogilised ja kantserogeensuse uuringud, samuti sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks. Esitatakse tõendid ravimi geneetilise püsivuse kohta.

b) Esitatakse teave toote ja tootmisega seotud lisandite kvaliteedi ning võimalusel ka koguse kohta, samuti kõigi ainete kohta, mis võivad tekitada tootmise käigus laguprodukte. Esitatakse põhjendus lisandite kindlaksmääramise ulatuse kohta.

c) Kui teatavaid turuleviimiseks vajalikke teste ei saa teha toimeaine või valmisravimiga, vaid ainult oluliste vahesaadustega ja/või kui testimist saab korraldada ainult tootmisprotsessi käigus, esitatakse asjakohane põhjendus.

d) Kui rakke sisaldava toote koostisesse kuuluvad bioloogiliselt aktiivsed molekulid (nt kasvufaktorid ja tsütokiinid), kirjeldatakse nende mõju ning koostoimet toimeaine teiste komponentidega.

e) Kui kavandatava funktsiooni täitmiseks on vajalik kolmemõõtmeline struktuur, märgitakse rakke sisaldava toote kirjelduses rakkude diferentseerumise tase, kirjeldatakse rakkude struktuurset ja funktsionaalset organiseeritust ning olemasolu korral ka loodud rakuvälist maatriksit. Vajaduse korral lisatakse füüsikalis-keemilisele iseloomustusele mittekliiniliste uuringute tulemused.

3.3.2.4. Abiained

Kui rakke või kudesid sisaldavas ravimis kasutatakse abiaineid (nt transportsöötme komponendid) kohaldatakse käesoleva lisa I osas uute abiainete suhtes sätestatud nõudeid, välja arvatud juhul, kui on olemas andmed rakkude või kudede ning abiainete vastastikuse toime kohta.

3.3.2.5. Arendamisega seotud uuringud

Arenduskavas selgitatakse materjalide ja protsesside valikut. Eelkõige kirjeldatakse, kuidas on tagatud valmistootes rakupopulatsiooni terviklikkus.

3.3.2.6. Etalonained

Toimeaine ja/või lõpptoote suhtes kehtivad standardid ja eristandardid dokumenteeritakse ning lisatakse nende kirjeldus.

3.4. **Seadmeid sisaldavate uudsete ravimitega seotud erinõuded**

3.4.1. *Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7 osutatud uudsed ravimid, mis sisaldavad seadmeid*

Esitatakse toote füüsikaliste omaduste ja toime kirjeldus ning tootearendusmeetodite kirjeldus.

Kirjeldatakse geenide, rakkude ja/või kudede ja struktuurikomponentide vahelist toimet ja sobivust.

3.4.2. *Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis d osutatud kombineeritud uudsed ravimid*

Kombineeritud uudsete ravimite puhul kohaldatakse ravimi kudesid ja rakke sisaldava osa suhtes punktis 3.3 sätestatud somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõudeid ning geneetiliselt muundatud rakkude suhtes punktis 3.2 sätestatud geeniteraapia ravimitega seotud erinõudeid.

Meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade võib olla toimeaine lahutamatu osa. Lõpptoote lahutamatu osana käsitatakse meditsiiniseadmeid või aktiivseid siirdatavaid meditsiiniseadmeid, millele on tootmise käigus lisatud rakud või mis lõpptoote kasutamisel või manustamisel on kombineeritud rakkudega.

Kui meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade on toimeaine või lõpptoote lahutamatu osa, esitatakse kombineeritud uudse ravimi hindamiseks vajalik teave. Kõnealune teave hõlmab järgmist:

a) teavet meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme valiku ja kavandatud otstarbe kohta ning tõendeid seadme sobivuse kohta toote muude komponentidega;

b) tõendeid meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 93/42/EMÜ ([16]) I lisas sätestatud olulistele nõuetele või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 90/385/EMÜ ([17]) 1. lisas sätestatud olulistele nõuetele;

c) vajaduse korral tõendeid meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta komisjoni direktiivis 2003/32/EÜ ([18]) sätestatud BSE/TSEd käsitlevatele nõuetele;

d) olemasolu korral meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme osade sellise hindamise tulemused, mille on koostanud registreeritud asutus kooskõlas direktiiviga 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ.

Taotlust hindava pädeva asutuse nõudmisel esitab käesoleva punkti alapunktis d osutatud registreeritud asutus, kes hindamise koostas, kogu teabe hindamise tulemuste kohta vastavalt direktiivile 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ. See võib hõlmata vastavushindamise taotluses esitatud teavet ja dokumente, kui see on vajalik kombineeritud uudse ravimi terviklikkuse hindamiseks.

4. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 4

4.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

Käesoleva lisa I osa moodulis 4 sätestatud nõuded ravimite farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste testide kohta ei pruugi olla alati asjakohased uudsete ravimite ainulaadsete ja eripäraste struktuursete ja bioloogiliste omaduste tõttu. Punktides 4.1, 4.2 ja 4.3 esitatud tehnilistes nõuetes kirjeldatakse, kuidas kohaldatakse käesoleva lisa I osa nõudeid uudsete ravimite suhtes. Vajaduse korral ja võttes arvesse uudsete ravimite erisust, on kehtestatud lisanõuded.

Mittekliinilise arenduse loogiline põhjendus ja asjakohase liigi või mudeli valiku (in vitro ja in vivo) kriteeriumid peavad olema nõuetekohaselt kajastatud ja põhjendatud mittekliinilises ülevaates. Katselooma(de) valik võib hõlmata nõrgestatud immuunsüsteemiga, teatava geeni ekspressiooni inaktivatsiooniga, inimgeenidega või transgeenseid loomi. Vajaduse korral, eelkõige immuunsuse ja immuuntoksilisuse uuringute puhul, tuleb kaaluda homoloogsete (nt hiire rakkude kasutamine hiirtel) või haigusi imiteerivate mudelite kasutamist.

Lisaks I osas sätestatud nõuetele tõendatakse lõpptootes sisalduvate kõigi struktuurikomponentide (maatriksid, toesed ja seadmed) ning kõigi lisaainete (rakulised materjalid, biomolekulid, biomaterjalid ja keemilised ained) ohutust, sobivust ja bioloogilist kokkusobivust. Arvesse võetakse nende füüsikalisi, mehaanilisi, keemilisi ja bioloogilisi omadusi.

4.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

Mittekliiniliste ohutusandmete asjakohase taseme kindlaksmääramiseks vajalike mittekliiniliste uuringute ulatuse ja tüübi puhul võetakse arvesse geeniteraapia ravimi ehitust ja tüüpi.

4.2.1. *Farmakoloogia*

a) Selleks et tõendada nukleotiidijärjestusega soovitud sihtkohta (organ või rakk) ja kavandatud funktsiooni (ekspressiooni tase ja funktsionaalsus) saavutamist, uuritakse kavandatud terapeutilisi toiminguid in vitro ja in vivo (s.o uuringud kontseptsiooni tõestamiseks), kasutades mudeleid ja asjakohaseid loomaliike. Esitatakse andmed, mis käsitlevad nukleotiidijärjestuse funktsiooni säilimise kestust ja soovitatavat manustamisrežiimi kliinilises uuringus.

b) Eesmärgi kohane selektiivsus: kui geeniteraapia ravimi puhul kavandatakse selektiivset või piiratud eesmärgipärast toimet, tõendatakse ravimi spetsiifikat ning eesmärgipärase toime ja aktiivsuse kestust sihtrakkudes ja -kudedes asjakohaste uuringutega.

([16]) EÜT L 169, 12.7.1993, lk 1.
([17]) EÜT L 189, 20.7.1990, lk 17.
([18]) ELT L 105, 26.4.2003, lk 18.

4.2.2. *Farmakokineetika*

a) Biojaotuvuse uuringud hõlmavad püsivuse, kliirensi ja mobiliseerumise uuringuid. Lisaks hinnatakse biojaotuvuse uuringute käigus geneetilise edasikandumise ohtu.

b) Uuritakse toote organismist väljaviimise ja edasikandumise ohtu kolmandatele isikutele ning koostatakse keskkonnaohu hinnang, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

4.2.3. *Toksikoloogia*

a) Antakse hinnang geeniteraapia valmisravimi toksilisuse kohta. Sõltuvalt toote tüübist uuritakse vajadusel eraldi toime- ja abiaineid ning hinnatakse in vivo mõju ekspressiivse nukleotiidijärjestusega toodete puhul, millel ei ole kavandatavat füsioloogilist mõju.

b) Ühekordse doosi toksilisuseuuringuid võib kombineerida ohutusfarmakoloogia ja farmakokineetiliste uuringutega, nt püsivuse uurimisel.

c) Korduvdooside toksilisuse uuringuid tehakse juhul, kui on kavas toodet inimestele korduvalt manustada. Manustamisviis ja -skeem peavad täpselt kajastama kavandatud kliinilist manustamist. Korduvdooside toksilisust tuleb uurida ka juhul, kui ühekordse doseerimisega võib inimestel kaasneda nukleotiidijärjestuse pikaajaline toime. Sõltuvalt geeniteraapia ravimi püsivusest ja võimalikest ennetatavatest ohtudest, võivad uuringud kesta kauem kui tavapärased toksilisuse uuringud. Uuringute kestust tuleb põhjendada.

d) Uuritakse genotoksilisust. Standardne genotoksilisuse uuring tehakse vaid juhul, kui see on vajalik seoses teatava lisandi või manustamissüsteemi komponendiga.

e) Uuritakse kantserogeensust. Standardset testi kantserogeensuse avaldumise kohta näriliste eluea jooksul ei nõuta. Sõltuvalt toote tüübist hinnatakse võimalikku kantserogeensust asjakohase in vivo / in vitro mudeli abil.

f) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime: uuritakse mõju viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele. Uuritakse toksilist mõju embrüo/loote ja perinataalses faasis ning geneetilist edasikandumist, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

g) *Täiendavad toksilisuseuuringud*

— Integreerumise uuringud: integreerumise uuringute tulemused esitatakse kõigi geeniteraapia ravimite puhul, välja arvatud juhul, kui selliste uuringute puudumine on teaduslikult põhjendatud, nt juhul kui nukleotiidijärjestus ei integreeru rakutuuma. Geeniteraapia ravimitel, mille puhul integreerumist ei eeldata, tehakse integreerumise uuringud siiski, kui biojaotuvuse andmed osutavad geneetilise edasikandumise ohule.

— Immunogeensus ja immuuntoksilisus: uuritakse võimalikku immunogeenset ja immuuntoksilist mõju.

4.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded**

4.3.1. *Farmakoloogia*

a) Esmased farmakoloogilised uuringud peavad olema piisavad kontseptsiooni tõestamiseks. Uuritakse rakke sisaldavate toodete koostoimet ümbritsevate kudedega.

b) Määratakse kindlaks kavandatud mõju saavutamiseks vajalik tootekogus/efektiivdoos ja sõltuvalt toote tüübist ka manustamise sagedus.

c) Korraldatakse kõrvaltoime farmakoloogilised uuringud, et hinnata somaatilise rakuteraapia ravimite, koetehnoloogiliste toodete või lisaainete võimalikku füsioloogilist mõju, mis ei ole seotud soovitava raviefektiga, sest lisaks valkudele võib nõristuda bioaktiivseid molekule, samuti võivad uuritavad valgud siduda end soovimatute sihtmärkidega.

4.3.2. *Farmakokineetika*

a) Tavapäraste farmakokineetika uuringute tegemist ravimite imendumise, jaotumise, omastatavuse ja eritumise uurimiseks ei nõuta. Siiski uuritakse teatavaid parameetreid nagu eluvõimelisus, pikaealisus, jaotumine, kasv, diferentseerumine ja migratsioon, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

b) Süsteemselt aktiivseid biomolekule tootvate somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodete puhul uuritakse kõnealuste molekulide jaotumist ning ekspressiooni kestust ja taset.

4.3.3. *Toksikoloogia*

a) Hinnatakse lõpptoote toksilisust. Vajaduse korral uuritakse eraldi toime-, abi- ja lisaaineid ning protsessiga seotud lisandeid.

b) Uuringute kestus võib olla pikem kui toksikoloogiliste uuringute puhul tavaliselt, arvesse võetakse ravimi eeldatavat eluiga ning farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi omadusi. Esitatakse põhjendus uuringute kestuse kohta.

c) Tavapäraseid kantserogeensuse ja genotoksilisuse uuringuid ei nõuta, v.a toote võimalike kasvajate tekkimist soodustavate omaduste puhul.

d) Uuritakse võimalikku immunogeensust ja immuuntoksilisust.

e) Loomseid rakke sisaldavate toodete puhul selgitatakse ohtudega (nt ksenogeensete patogeenide edasikandumine inimesele) seotud spetsiifilisi küsimusi.

5. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 5

5.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

5.1.1. IV osa käesolevas punktis sätestatud erinõuded kehtivad lisaks käesoleva lisa I osa moodulis 5 sätestatud nõuetele.

5.1.2. Kui uudse ravimi kliiniline kasutamine eeldab kaasnevat ravi või kirurgilist protseduuri, uuritakse ja kirjeldatakse raviprotseduuri ühtse tervikuna. Esitatakse teave nende protseduuride standardimise ja optimeerimise kohta kliinilise arenduse käigus.

Esitatakse teave kirurgiliste protseduuride käigus uudse ravimi kasutamiseks, siirdamiseks või manustamiseks kasutatavate meditsiiniseadmete kohta, mis võivad mõjutada uudse toote efektiivsust või ohutust.

Määratakse kindlaks kasutamise, siirdamise, manustamise ja järelmeetmetega seotud asjakohased erinõuded. Vajadusel esitatakse tervishoiutöötajate koolituskava seoses kõnealuste toodete kasutamise, pealekandmise, siirdamise ja manustamisega.

5.1.3. Kuna uudsete ravimite olemusest lähtuvalt võib nende tootmisprotsess kliinilise arendamise käigus muutuda, võidakse nõuda lisauuringuid võrreldavuse kinnitamiseks.

5.1.4. Esitatakse teave võimaliku nakkusohu või loomsete materjalidega seotud riskide kohta kliinilise arendamise käigus ja meetmete kohta nende ohtude vähendamiseks.

5.1.5. Doosivalik ja raviskeem määratakse kindlaks doosiuuringutega.

5.1.6. Esitatud näidustuste tõhusust tõendatakse kliiniliste uuringute asjakohaste tulemustega, hinnates kavandatud kasutust kliiniliselt olulise lõpptulemuse seisukohalt. Teatavate kliiniliste tingimuste puhul võidakse nõuda tõendeid pikaajalise tõhususe kohta. Esitatakse pikaajalise tõhususe hindamise strateegia.

5.1.7. Pikaajalise järelevalve strateegia ohutuse ja tõhususe tagamiseks esitatakse riskijuhtimise kavas.

5.1.8. Kombineeritud uudsete ravimite ohutuse ja tõhususe uuringute kavandamisel ja uuringute käigus lähtutakse kombineeritud tootest kui tervikust.

5.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

5.2.1. *Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud*

Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud hõlmavad järgmist:

a) organismist väljaviimise uuringud, et teha kindlaks geeniteraapia ravimi väljumine organismist;

b) biojaotuvuse uuringud;

c) ravimi ja geeniekspressiooniga seotud fragmentide (nt sünteesitud valgu või genoomse signatuuri) farmakokineetilised uuringud.

5.2.2. *Inimesel korraldatavad farmakodünaamilised uuringud*

Farmakodünaamiliste uuringutega tehakse kindlaks nukleotiidijärjestuse ekspressioon ja toime pärast geeniteraapia ravimi manustamist.

5.2.3. *Ohutusuuringud*

Ohutusuuringute käigus uuritakse järgmist:

a) paljunemisvõimeliste vektorite tekkimine;

b) uute tüvede tekkimine;

c) olemasolevate genoomijärjestuste ümberkorraldumine;

d) neoplastiline paljunemine rakkudesse sisestatud mutageensuse tagajärjel.

5.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimitega seotud erinõuded**

5.3.1. *Somaatilise rakuteraapia ravimid, mille toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega*

Somaatilise rakuteraapia ravimite puhul, mille toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega, uuritakse võimaluse korral nende molekulide farmakokineetilisi omadusi, eelkõige jaotuvust ning ekspressiooni kestust ja taset.

5.3.2. *Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvus, püsivus ja sulandumine genoomi*

Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvust, püsivust ja sulandumist genoomi uuritakse kliinilise arenduse käigus.

5.3.3. *Ohutusuuringud*

Ohutusuuringutel uuritakse järgmist:

a) jaotuvus ja sulandumine genoomi pärast manustamist;

b) väärsulandumine genoomi;

c) onkogeenne muundumine ja rakkude/kudede geeniliini säilimine.

5.4. **Koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded**

5.4.1. *Farmakokineetilised uuringud*

Kui tavapärased farmakokineetilised uuringud ei ole koetehnoloogiliste toodete puhul asjakohased, uuritakse koetehnoloogiliste toodete komponentide biojaotuvust, püsivust ja lagunemist kliinilise arenduse käigus.

5.4.2. *Farmakodünaamilised uuringud*

Farmakodünaamiliste uuringute kavandamisel ja korraldamisel võetakse arvesse koetehnoloogiliste toodete eripära. Esitatakse tõendid kontseptsiooni ja toote kineetika (kavandatud regenereerimise, taastamise ja muutmise) tõestamiseks. Arvesse võetakse jälgitavaid farmakodünaamilisi markereid, mis on seotud kavandatava(te) funktsiooni(de) ja struktuuriga.

5.4.3. *Ohutusuuringud*

Kohaldatakse punkti 5.3.3.

III lisa

PÄDEVA ISIKU KVALIFIKATSIOONITINGIMUSED

1. Pädeval isikul on ülikoolist saadud teaduskraad ühes või mitmes järgmises teadusharus: farmaatsia, meditsiin, veterinaaria, keemia, farmaatsiakeemia ja -tehnoloogia, bioloogia.

2. Pädeval isikul on vähemalt kaheaastane täistööajaga praktiline töökogemus ühes või mitmes tootmisloaga tootja ettevõttes, kus ta on saanud piisavad teadmised tootmise, katsetamise, tarneahelate, hea tootmistava ja ravimite kvaliteedisüsteemide kohta ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalike reguleerimisprotsesside ja toimikute sisu kohta.

3. Pädeval isikul on diplom, tunnistus või mõni muu kvalifikatsioonitõend, mis on välja antud vähemalt nelja aasta pikkuse teoreetilise ja praktilise ülikoolikursuse või mõne muu asjaomases liikmesriigis samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamise kohta ühes järgmises teadusharus: farmaatsia, meditsiin, veterinaaria, keemia, farmaatsiakeemia ja -tehnoloogia, bioloogia.

   Ülikoolikursuse miinimumkestus võib olla ka kolm ja pool aastat, kui sellele järgneb vähemalt ühe aasta pikkune teoreetiline ja praktiline koolitus, mis sisaldab vähemalt poole aasta pikkust praktikat üldsusele avatud apteegis ning mida kinnitab ülikoolitasemel sooritatud eksam.

   Kui liikmesriigis on samaaegselt kaks ülikoolikursust või kaks samaväärseks tunnistatud kursust, millest üks kestab neli aastat ja teine kolm aastat, loetakse kolme aasta pikkune kursus, mille kohta antakse ülikoolikursuse või sellega samaväärseks tunnistatud kursuse läbimist tõendav diplom, tunnistus või muu kvalifikatsioonitõend, vastavaks teises lõigus nimetatud kestustingimustele, kui kõnealune liikmesriik tunnustab samaväärsena mõlema kursuse lõpetamise korral antavaid diplomeid, tunnistusi või muid kvalifikatsioonitõendeid.

   Kursus sisaldab teoreetilist ja praktilist koolitust vähemalt järgmistes põhiainevaldkondades:

   a) eksperimentaalfüüsika,

   b) üldine ja anorgaaniline keemia,

   c) orgaaniline keemia,

   d) analüütiline keemia,

   e) farmaatsiakeemia, sealhulgas ravimite analüüsimine,

   f) üldine ja rakenduslik (meditsiiniline) biokeemia,

   g) füsioloogia,

   h) mikrobioloogia,

   i) farmakoloogia,

   j) farmaatsiatehnoloogia,

   k) toksikoloogia,

   l) farmakognoosia (looduslike taimsete ja loomsete toimeainete koostise ja toime õpetus).

   Kõnealuste ainevaldkondade õppimine peaks olema sellises tasakaalus, et asjaomane isik suudaks täita artiklis 153 kindlaks määratud kohustusi.

   Kui esimeses lõigus nimetatud diplomid, tunnistused või muud kvalifikatsioonitõendid ei vasta käesolevas lõikes sätestatud kriteeriumidele, tagab liikmesriigi pädev asutus, et asjaomane isik esitab tõendid nõuetekohaste teadmiste kohta vajalikes ainevaldkondades.

4. Pädeval isikul peab olema vähemalt kahe aasta pikkune praktiline töökogemus ühes või mitmes ravimite tootmisluba omavas ettevõttes või mittetulundusüksuses ravimite kvalitatiivse analüüsi, toimeainete kvantitatiivse analüüsi ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajaliku katsetamise ja kontrollimise alal.

5. Isikul, kes alates nõukogu teise direktiivi 75/319/EMÜ ([1]) kohaldamisest täidab liikmesriigis artiklis 152 nimetatud kohustusi, kuid kes ei vasta käesoleva lisa sätetele, on õigus jätkata kõnealuste kohustuste täitmist liidus.

6. Sellise diplomi, tunnistuse või muu kvalifikatsioonitõendi omanikku, mis tõendab ülikoolikursuse või asjaomases liikmesriigis samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamist teadusharus, mis kõnealuse liikmesriigi seaduste kohaselt võimaldab tegutseda artiklis 48 nimetatud tegevusalal, kui õpinguid on alustatud enne 21. maid 1975, võidakse lugeda pädevaks täitma artiklis 152 nimetatud isiku kohustusi selles riigis, kui ta on enne 21. maid 1985 tegutsenud vähemalt kaks aastat ühes või mitmes ravimite tootmisluba omavas ettevõttes või mittetulundusüksuses järgmistel aladel: tootmise järelevalve või toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalik katsetamine ja kontroll artiklis 152 nimetatud isiku otseses alluvuses.

([1]) Nõukogu 20. mai 1975. aasta teine direktiiv 75/319/EMÜ ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13). Direktiiv ei ole enam kehtiv.

IV lisa

MÄRGISTUSEL ESITATAVAD ANDMED

Ravimite välispakendile või selle puudumisel esmapakendile kantakse järgmised andmed:

a) ravimi nimetus (ka punktkirjas), millele järgneb selle tugevus ja ravimivorm ning vajaduse korral, kas see on ette nähtud imikutele, lastele või täiskasvanutele; kui ravim sisaldab kuni kolme toimeainet, lisatakse selle rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN)***, välja arvatud juhul, kui see on juba osa ravimi nimest,*** või selle puudumisel üldnimetus; **[ME 332]**

b) toimeainete kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed ühe annusühiku kohta või vastavalt manustamisviisile teatava mahu- või massiühiku kohta, kasutades nende üldnimetusi;

c) ravimivorm ning sisaldus massina, mahuna või ravimi annusühikutena;

d) selliste abiainete loetelu, mille toime on teada ja mis sisalduvad artikli 68 kohaselt avaldatud üksikasjalikes juhistes;

e) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis. Jäetakse ruumi ettenähtud annuse näitamiseks;

f) erihoiatus selle kohta, et ravimit tuleb hoida lastele kättesaamatus ja mittenähtavas kohas;

g) erihoiatus, kui see on asjaomase ravimi puhul vajalik;

ga) antimikroobikumide korral hoiatus, et ravimi ebaõige kasutamine ja ohtlik kõrvaldamine aitavad kaasa antimikroobikumiresistentsuse tekkele; **[ME 333]**

h) kõlblikkusaja lõpp selgelt (kuu/aasta);

i) säilitamise eritingimused (kui neid on);

j) ~~vajaduse korral~~ kasutamata ravimite või neist saadud jäätmematerjalide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusabinõud koos viitega kõikidele kohastele olemasolevatele kogumissüsteemidele; **[ME 334]**

k) ravimi müügiloa hoidja nimi ja aadress ning vajaduse korral hoidja määratud esindaja nimi;

l) ravimi müügiloa number;

m) tootja partii number;

n) retseptita ravimite korral kasutamisjuhend;

o) artikli 67 lõikes 1 osutatud ravimite puhul (välja arvatud radiofarmatseutikumid) turvaelemendid, mis võimaldavad hulgimüüjatel ja isikutel, kellel on luba või õigus üldsusele ravimeid tarnida:

   i) kontrollida ravimi ehtsust ning

   ii) identifitseerida iga pakendit;

      — ning samuti vahend, mis võimaldab teha kindlaks, kas välispakendit on rikutud.

V lisa

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE SISU

Ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab järgmist teavet järgmises järjekorras:

1) ravimi nimetus, millele järgneb tugevus ja ravimivorm;

2) kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis toimeainete ja abiainete osas, kuivõrd see on oluline ravimi nõuetekohaseks manustamiseks. Kasutatakse tavapärast üldnimetust või keemilist kirjeldust;

3) ravimivorm;

4) kliinilised andmed:

   a) näidustused;

   b) täiskasvanutele ja vajaduse korral lastele ettenähtud annustamine ning manustamismeetod;

   c) vastunäidustused;

   d) kasutamisega seotud erihoiatused ja ettevaatusabinõud, immunoloogiliste ravimite puhul need eriettevaatusabinõud, mida peavad võtma selliseid ravimeid käitlevad ja patsientidele manustavad isikud, ning kõik patsiendi poolt võetavad ettevaatusabinõud;

   e) koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed;

   f) kasutamine raseduse ja imetamise ajal;

   g) mõju sõiduki juhtimisele ja masinate kasutamisele;

   h) kõrvaltoimed;

   i) üleannus (sümptomid, tegutsemine hädaolukorras, antidoodid);

5) farmakoloogilised omadused:

   a) farmakodünaamilised omadused;

   b) farmakokineetilised omadused;

   c) mittekliinilised ohutusandmed;

6) farmatseutilised andmed:

   a) abiainete loetelu;

   b) põhilised kokkusobimatuse juhud;

   c) kõlblikkusaeg, vajaduse korral ravimi kõlblikkusaeg pärast selle kasutamiskõlblikuks muutmist või esmapakendi esmakordset avamist;

   d) säilitamise eritingimused;

   e) pakendi liik ja sisu;

   f) ~~vajaduse korral kasutatud~~ ravimi või sellest saadud jäätmematerjalide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusabinõud***, samuti kõik olemasolevad määratud kogumissüsteemid***. Antimikroobikumide korral lisaks ettevaatusabinõudele hoiatus selle kohta, et ravimi ebaõige kõrvaldamine aitab kaasa antimikroobikumiresistentsuse tekkele; **[ME 335]**

7) müügiloa hoidja;

8) müügiloa numbrid;

9) esmase müügiloa väljastamise või müügiloa pikendamise kuupäev;

10) teksti lävivaatamise kuupäev;

11) radiofarmatseutikumide korral kõik seesmise kiirguse dosimeetria üksikasjad;

12) radiofarmatseutikumide korral üksikasjalikud lisajuhised nende ekstemporaalse valmistamise ja kvaliteedikontrolli ning vajaduse korral maksimaalse hoidmisaja kohta, mille kestel mis tahes vahepreparaat, näiteks eluaat, või kasutusvalmis farmatseutikum vastab oma spetsifikatsioonidele.

Artiklite 9–12 ja nende hilisemate muudatuste alusel väljastatavate müügilubade korral pole vaja esitada neid originaalravimi omaduste kokkuvõtte osi, mis viitavad näidustustele või ravimivormidele, millele geneerilise ravimi või sarnase bioloogilise ravimi turustamise ajal laienes endiselt patendiõigus.

VI lisa

PAKENDI INFOLEHE SISU

Pakendi infoleht sisaldab järgmist teavet järgmises järjekorras:

1) ravimi identifitseerimiseks:

   a) ravimi nimetus, millele järgneb selle tugevus ja ravimivorm ning vajaduse korral, kas see on ette nähtud imikutele, lastele või täiskasvanutele. Üldnimetus lisatakse, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet ja kui selle nimetus on välja mõeldud;

   b) farmakoterapeutiline rühm või toime liik patsiendile kergesti arusaadavas vormis;

2) näidustused;

2a) põhiteabe osa, milles kajastuvad patsientide organisatsioonidega konsulteerimisel saadud tulemused, et tagada infolehe loetavus, selgus ja kergesti kasutatavus; **[ME 336]**

3) enne ravimi manustamist vajaliku teabe loetelu:

   a) teave vastunäidustuste kohta;

   b) asjakohased kasutamisega seotud ettevaatusabinõud;

   c) koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed (näiteks alkoholi, tubaka, toiduga), mis võivad mõjutada ravimi toimet;

   d) erihoiatused;

4) nõuetekohaseks kasutamiseks vajalikud ja kasulikud juhised, eelkõige:

   a) annus;

   b) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis ***ning asjakohasel juhul mõõte- või manustamisvahendi kirjeldus, samuti ravimi ettevalmistamise ja manustamise asjakohased etapid***;

   c) manustamissagedus, täpsustades vajaduse korral ka ravimi kasutamise soovitusliku või kohustusliku aja;

      — ja vastavalt ravimi olemusele:

   d) ravi kestus, kui see on piiratud;

   e) tegutsemisjuhis üleannustamise korral (näiteks sümptomid, esmaabi);

   f) mida teha, kui üks või mitu annust on jäänud võtmata;

   g) vajaduse korral ärajätunähtude oht;

   h) erisoovitus pidada nõu arsti või apteekriga, et vajadusel täpsustada ravimi kasutamisega seotut;

5) niisuguste kõrvaltoimete kirjeldus, mis võivad esineda ravimi tavapärasel kasutamisel, ja vajaduse korral niisugusel juhul võetavad meetmed;

6) järgmised viited:

   a) märgistusel märgitud kõlblikkusaja lõpp koos hoiatusega, et ravimit ei tohi kasutada pärast nimetatud kuupäeva;

   b) vajaduse korral säilitamise eritingimused;

   c) vajaduse korral hoiatus teatavate nähtavate riknemistunnuste suhtes;

   d) ravimi iga esitusviisi täielik kvalitatiivne koostis (toimeained ja abiained) ning kvantitatiivne koostis toimeainete osas, kasutades üldnimetusi;

e) ravimi iga esitusviisi ravimivorm ja koostis kaalu, mahu või annusühikute järgi;

f) teave selle kohta, kas infoleht on saadaval puuetega inimestele kättesaadavas vormis;

g) müügiloa hoidja nimi ja aadress ning vajaduse korral müügiloa hoidja määratud esindajate nimed liikmesriikides;

h) tootja nimi ja aadress;

7) pakendi infolehe viimase läbivaatamise kuupäev;

8) antimikroobikumide korral hoiatus, et ravimi ebaõige kasutamine ja kõrvaldamine aitavad kaasa antimikroobikumiresistentsuse tekkele.

Punktis 3 esitatud loetelus:

a) võetakse arvesse teatavate kasutajakategooriate (lapsed, rasedad või imetavad naised, eakad, konkreetsete patoloogiliste näidustustega ja puuetega isikud) konkreetset seisundit;

b) mainitakse vajaduse korral võimalikku mõju auto juhtimisele või masinate käsitsemisele;

c) loetletakse need abiained, mille teadmine on vajalik ravimi ohutuks ja tõhusaks kasutamiseks ning mida käsitletakse vastavalt artiklile 77 avaldatud üksikasjalikes juhistes.

Pakendi infoleht võib sisaldada ka teavet ravijärgimuse tähtsuse kohta ja vastavas liikmesriigis ravijärgimuse toetamiseks olemasolevate võimaluste kohta. **[ME 338]**

VII lisa

ARTIKLIS 28 OSUTATUD KOHANDATUD RAAMISTIKE VALDKONNAD

Faage sisaldavad ravimid, kui ravim on konkreetsest kliinilisest kontekstist tulenevalt muutuva koostisega.

VIII lisa

VASTAVUSTABEL

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikli 2 lõige 1		Artikli 1 lõiked 1 ja 2
Artikli 2 lõige 2		Artikli 1 lõige 4
Artikli 2 lõige 3		Artikli 1 lõige 3 ja artikli 142 lõike 1 teine lause
Artikli 3 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 1 lõike 5 punktid a, b ja c
Artikli 3 lõige 7		Artikli 2 lõiked 1 ja 2
Artikli 4 lõige 4		Artikli 1 lõike 10 punkt a
Artikkel 110		Artikli 1 lõige 7
Artikli 4 lõige 3		Artikli 1 lõige 9
Artikli 4 lõige 5		Artikli 1 lõige 8
Artikli 5 lõige 1		Artikli 3 lõige 1
Artikli 5 lõige 2		Artikli 3 lõige 2
Artikli 5 lõige 3		Artikli 3 lõige 3
Artikli 5 lõige 4		Artikli 3 lõige 4
Artikli 6 lõige 1		Artikkel 5
Artikli 6 lõige 2		Artikli 16 lõige 1
Artikkel 7		Artikli 16 lõige 2
Artikli 6 lõige 1		Artikli 5 lõige 1
Artikli 8 lõige 3		Artikli 6 lõige 2 ja I lisa
Artikli 8 lõike 3 teine ja kolmas lõik		Artikli 6 lõiked 3 ja 4
	Artiklid 7 ja 8	Artikli 6 lõige 5
	Artikkel 9	Artikli 6 lõige 6
Artikkel 12		Artikkel 7
Artikli 10 lõike 1 esimene lõik		Artikli 9 lõige 1
Artikli 10 lõike 2 punkti b kolmas lause		Artikli 9 lõike 3 teine lõik
Artikli 10 lõike 1 kolmas lõik		Artikli 9 lõige 3
Artikli 10 lõike 2 punkti b teine lause		Artikli 9 lõige 4
Artikli 10 lõige 3		Artikkel 10
Artikli 10 lõige 4		Artikkel 11
Artikkel 10a		Artikkel 13
Artikkel 10c		Artikkel 14
Artikli 17 lõike 1 esimene lõik		Artikkel 30
Artikli 17 lõike 1 teine lõik		Artikli 33 lõiked 1 ja 2 ning artikkel 35
Artikli 17 lõige 2		Artikli 33 lõige 3
Artikkel 18		Artikli 33 lõige 4

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikli 19 lõige 1		Artikli 29 lõike 1 punktid a, b ja c
	Artikli 23 lõige 1	Artikli 48 lõiked 1 ja 2
	Artikli 23 lõike 2 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a ja b	Artikli 48 lõige 3
	Artikli 23 lõike 2 teine lõik	Artikli 48 lõige 4
	Artikli 23 lõike 3 teine lõik	Artikli 48 lõige 5
	Artikkel 24	Artikli 48 lõige 6
	Artikli 28 lõike 1 teine lõik	Artikli 49 lõige 1
	Artikli 28 lõige 2	Artikli 49 lõige 2
	Artikli 28 lõike 3 esimene lause	Artikli 49 lõige 3
	Artikli 29 kolmas lõik	Artikli 49 lõige 4
Artikli 20 esimene lõik		Artikkel 8
Artikkel 21		Artikkel 43
Artikli 21a esimene lõik		Artikli 44 lõike 1 punktid a–f
Artikli 21a teine lõik		Artikli 44 lõige 2
Artikkel 22		Artikli 45 lõiked 1 ja 2
Artikli 26 lõige 1		Artikli 47 lõike 1 punktid a, b ja c
Artikli 26 lõiked 2 ja 3		Artikli 47 lõiked 2 ja 3
Artikli 6 lõige 1a		Artikli 56 lõige 1
Artikli 23a esimene lõik		Artikli 56 lõige 2
Artikli 8 lõige 2		Artikli 56 lõige 6
Artikli 23a kolmas lõik		Artikli 56 lõige 9
Artikkel 25		Artikkel 61
Artikkel 70		Artikkel 50
Artikli 71 lõige 1		Artikli 51 lõike 1 punktid a–d
Artikli 71 lõige 2		Artikli 51 lõige 3
Artikli 71 lõige 3		Artikli 51 lõige 4
Artikli 71 lõiked 4 ja 5		Artikli 51 lõiked 5 ja 6
Artikkel 72		Artikkel 52
Artikkel 73		Artikkel 53
Artikkel 74		Artikkel 54
Artikkel 74a		Artikkel 55
Artikli 11 esimese lõigu sissejuhatav lause		Artikli 62 lõige 1
Artikli 11 teine lõik		Artikli 62 lõige 2
Artikli 11 neljas lõik		Artikli 62 lõige 3
Artikkel 58		Artikli 63 lõige 1
Artikli 63 lõike 2 esimese lõigu esimene lause		Artikli 63 lõige 2

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikkel 58		Artikli 63 lõige 4
Artikli 59 lõike 1 esimese lõigu sissejuhatav lause		Artikli 64 lõige 1
Artikli 59 lõike 1 kolmas lõik		Artikli 64 lõige 2
Artikkel 59 lõige 3		Artikli 64 lõige 3
Artikli 54 sissejuhatav lause		Artikkel 65 lõige 1
Artikkel 54a		Artikkel 67
Artikkel 66		Artikli 68 lõiked 1, 2 ja 3
Artikkel 67		Artikli 68 lõige 4
Artikkel 56		Artikkel 70
Artikkel 56a		Artikkel 71
Artikkel 57		Artikkel 72
Artikkel 62		Artikkel 73
Artikli 63 lõike 1 esimene ja teine lõik		Artikli 74 lõiked 1 ja 2
Artikli 63 lõike 2 esimese lõigu teine lause		Artikli 74 lõige 3
Artikli 63 lõike 3 teine lause		Artikli 74 lõige 4
Artikli 63 lõike 3 esimene lause		Artikli 75 sissejuhatav lause ning punktid a ja b
Artikkel 61		Artikkel 76
Artikkel 60		Artikkel 78
Artikkel 64		Artikkel 79
Artikkel 65		Artikkel 77
Artikli 10 lõige 5		Artikli 81 lõike 2 punkt d
Artikkel 10 lõige 6		Artikkel 85
Artikkel 27		Artikkel 37
Artikli 28 lõige 1		Artikli 34 lõiked 1 ja 2 ning artikli 36 lõiked 1 ja 2
Artikli 28 lõige 2		Artikli 36 lõiked 5 ja 6
Artikli 28 lõige 3		Artikli 34 lõige 5
Artikli 28 lõiked 4 ja 5		Artikli 34 lõiked 6 ja 7 ning artikli 36 lõiked 6 ja 8
Artikli 29 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 38 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 29 lõike 4 esimene lause		Artikli 38 lõige 4
Artikli 29 lõige 6		Artikli 38 lõige 5
Artikli 30 lõige 1		Artikkel 39
Artikli 30 lõige 2		Artikkel 40
Artikli 32 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 41 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 32 lõike 4 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a–d		Artikli 41 lõike 4 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a–d

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikli 32 lõike 4 teine ja kolmas lõik		Artikli 41 lõike 4 teine ja kolmas lõik
Artikli 32 lõige 5		Artikli 41 lõige 5
Artikkel 33		Artikkel 42
Artikli 81 kolmas lõik		Artikli 56 lõike 3 teine lõik
	Artikkel 33	Artikkel 59
	Artikkel 35	Artikkel 60
Artikkel 34		Artikkel 42
	Artikli 36 lõige 1	Artikli 86 lõige 1
	Artikli 36 lõige 2	Artikli 86 lõige 2
	Artikli 36 lõige 3	Artikli 86 lõige 3
	Artikli 36 lõige 5	Artikli 86 lõige 4
Artikli 22a esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a ja b		Artikli 87 lõike 1 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a ja b
Artikli 22a teine lõik		Artikli 87 lõike 1 teine lõik
Artikli 22a lõiked 2 ja 3		Artikli 87 lõiked 2 ja 3
Artikkel 22b		Artikkel 88
Artikkel 22c		Artikkel 89
Artikli 23 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 90 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 23 lõike 4 esimene lõik		Artikli 90 lõike 4 esimene lause
Artikli 23 lõike 4 teine lõik		Artikli 90 lõige 5
Artikli 23b lõige 1		Artikli 92 lõige 2
Artikli 23b lõige 2		Artikli 92 lõike 3 esimene ja teine lause
Artikli 23b lõige 2a		Artikli 92 lõike 4 sissejuhatav lause ning punktid a ja b
Artikkel 35		Artikkel 93
	Artikli 45 lõige 1	Artikli 94 lõige 1
	Artikli 46 lõige 3	Artikli 94 lõige 3
	Artikli 46 lõige 4	Artikli 94 lõige 4
	Artikli 46 lõige 5	Artikli 94 lõige 5
Artikli 31 lõike 1 esimene lõik		Artikli 95 lõike 1 esimese lõigu esimene lause
		Artikli 95 lõike 1 esimese lõigu teine lause
Artikli 31 lõike 1 teine kuni viies lõik		Artikli 95 lõike 1 teine kuni viies lõik
Artikli 31 lõiked 2, 3 ja 4		Artikli 95 lõiked 2, 3 ja 4
Artikkel 101		Artikkel 96
Artikli 102 esimese lõigu punktid a–e		Artikli 97 lõige 1

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikli 102 teine lõik		Artikli 97 lõige 2
Artikkel 103		Artikkel 98
Artikli 104 lõiked 1 ja 2		Artikli 99 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 104 lõike 3 esimene lõik		Artikli 99 lõige 4
Artikli 104 lõike 3 teine lõik		Artikli 99 lõige 5
Artikli 104 lõige 4		Artikli 99 lõige 6
Artikkel 104a		Artikkel 100
Artikkel 105		Artikkel 101
Artikkel 106		Artikli 102 lõike 1 sissejuhatav lause ning punktid a–c ja e
Artikkel 107l		Artikkel 103
Artikkel 106a		Artikkel 104
Artikkel 107		Artikli 105 lõiked 1–5
Artikli 107a lõike 1 esimese lõigu esimene lause		Artikli 106 lõike 1 esimese lõigu esimene lause
Artikli 107a lõike 1 esimese lõigu teine lause		Artikli 106 lõike 1 esimese lõigu kolmas lause
Artikli 107a lõike 1 teine lõik		Artikli 106 lõike 1 teine lõik
Artikli 107a lõiked 2–6		Artikli 106 lõiked 2–6
Artikli 107b lõike 1 esimene lõik		Artikli 107 lõike 1 esimene lõik
Artikli 107b lõike 1 teine ja kolmas lõik		Artikli 107 lõige 2
Artikli 107b lõiked 2 ja 3		Artikli 107 lõiked 3 ja 4
Artikkel 107c		Artikkel 108
Artikkel 107d		Artikkel 109
Artikkel 107e		Artikkel 110
Artikkel 107f		Artikkel 111
Artikkel 107 g		Artikkel 112
Artikkel 107h		Artikkel 113
Artikkel 107i		Artikkel 114
Artikkel 107j		Artikkel 115
Artikkel 107k		Artikkel 116
Artikkel 107m		Artikkel 117
Artikkel 107n		Artikkel 118
Artikkel 107o		Artikkel 119
Artikkel 107p		Artikkel 120
Artikkel 107q		Artikkel 121
Artikkel 108		Artikkel 122
Artikkel 108a		Artikkel 123
Artikkel 108b		Artikkel 124

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikkel 13		Artikkel 125
Artikkel 14		Artikkel 126
Artikkel 15		Artikkel 127
Artikkel 39		Artikkel 128
Artikkel 68		Artikkel 129
Artikkel 69		Artikkel 130
Artikkel 100		Artikkel 131
Artikkel 124		Artikkel 132
Artikli 16 lõiked 1 ja 2		Artikkel 133
Artikli 16 lõige 3, artiklid 53, 85 ja 119		Artikli 133 lõige 3
Artikkel 16a		Artikkel 134
Artikkel 16b		Artikkel 135
Artikkel 16c		Artikkel 136
Artikkel 16d		Artikkel 137
Artikkel 16e		Artikkel 138
Artikkel 16f		Artikkel 139
Artikkel 16g		Artikkel 140
Artikli 16h lõige 1		Artikli 141 lõige 1
Artikli 16h lõige 2		Artikli 141 lõike 2 esimene ja teine lõik
Artikli 16h lõike 2 viies lõik		Artikli 141 lõike 2 kolmas lõik
Artikli 16h lõiked 3 ja 4		Artikli 141 lõiked 3 ja 4
Artikli 40 lõige 1		Artikli 142 lõige 1
Artikli 40 lõike 2 esimene lõik		Artikli 142 lõige 2
Artikli 40 lõike 2 teine lõik		Artikli 142 lõike 3 sissejuhatav lause ja punkt a
Artikli 40 lõige 3		Artikli 142 lõige 4
Artikli 40 lõige 4		Artikli 142 lõige 5
Artikli 41 esimene lõik		Artikli 143 lõike 1 sissejuhatav lause ning punktid a, b ja c
Artikli 41 teine lõik		Artikli 143 lõige 2
Artikkel 42		Artikli 144 lõike 1 esimene lõik, artikli 144 lõiked 2 ja 3
Artikkel 43		Artikli 144 lõike 1 teine lõik
Artikkel 44		Artikkel 145
Artikkel 45		Artikkel 146
Artikkel 46		Artikli 147 lõiked 1 ja 2
Artikkel 47a		Artikkel 149
Artikli 52b lõige 1		Artikli 150 lõige 1
Artikkel 118b		Artikli 150 lõige 2

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikli 52b lõige 2		Artikli 150 lõige 3
Artikli 48 lõiked 1 ja 2		Artikli 151 lõiked 1 ja 2
Artikli 49 lõige 1		Artikli 152 lõige 1
Artikkel 51		Artikli 153 lõiked 1, 2 ja 3
Artikkel 52		Artikkel 154
Artikkel 52a		Artikkel 157
Artikli 47 esimene kuni neljas lõik		Artikkel 160
Artikli 47 viies lõik		Artikkel 161
Artikkel 127		Artikkel 155
Artikkel 46a		Artikkel 156
Artikkel 52a		Artikkel 157
Artikli 46b lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 158 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 46b lõige 4		Artikli 158 lõige 4
Artikkel 111b		Artikkel 159
Artikkel 76		Artikkel 162
Artikkel 77		Artikkel 163
Artikkel 78		Artikli 165 lõike 1 teine lause
Artikkel 79		Artikkel 164
Artikkel 80		Artikli 166 lõiked 1–4
Artikkel 81		Artikkel 167
Artikkel 82		Artikkel 168
Artikkel 83		Artikkel 169
Artikkel 85a		Artikkel 170
Artikli 85b lõige 1		Artikli 171 lõige 1
Artikli 85b lõike 2 esimene ja kolmas lõik		Artikli 171 lõige 2
Artikli 85b lõiked 3 ja 4		Artikli 171 lõiked 3 ja 4
Artikli 85c lõiked 1 ja 2		Artikli 172 lõiked 1 ja 2
Artikli 85c lõige 6		Artikli 172 lõige 3
Artikli 85c lõige 3		Artikli 173 lõiked 1 ja 2
Artikli 85c lõige 4		Artikli 174 lõige 1
Artikli 85c lõige 5		Artikli 174 lõige 2
Artikkel 85d		Artikli 174 lõige 3
Artikkel 86		Artikkel 175
Artikkel 87		Artikli 176 lõiked 1, 2 ja 3
Artikkel 88		Artikkel 177
Artikkel 89		Artikkel 178
Artikkel 90		Artikkel 179
Artikkel 91		Artikkel 180

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikkel 92		Artikkel 181
Artikkel 93		Artikkel 182
Artikkel 94		Artikkel 183
Artikkel 95		Artikkel 184
Artikli 96 lõige 1		Artikli 185 lõige 1
Artikli 96 lõige 2		Artikli 185 lõige 3
Artikkel 97		Artikkel 186
Artikkel 98		Artikkel 187
Artikli 111 lõige 1		Artikli 188 lõiked 1, 2 ja 6
Artikli 111 lõige 1a		Artikli 188 lõike 3 punkt a
Artikli 111 lõike 1b esimene lõik		Artikli 188 lõike 3 punkt b
Artikli 111 lõike 1b teise lõigu punktid a ja b		Artikli 188 lõike 5 punktid b, d ja f
Artikli 111 lõige 1c		Artikli 188 lõige 6
Artikli 111 lõige 1d		Artikli 188 lõike 5 punkt g
Artikli 111 lõige 1g		Artikli 188 lõige 7
Artikli 111 lõige 1h		Artikli 188 lõige 8
Artikli 111 lõike 3 esimene lõik		Artikli 188 lõige 9
Artikli 111 lõike 3 teine lõik		Artikli 188 lõige 10
Artikli 111 lõike 3 kolmas lõik		Artikli 188 lõige 11
Artikli 111 lõige 4		Artikli 188 lõige 12
Artikli 111 lõike 5 esimene lõik		Artikli 188 lõige 13
Artikli 111 lõige 6		Artikli 188 lõige 15
Artikli 111 lõige 7		Artikli 188 lõige 16
Artikli 111 lõige 8		Artikli 188 lõige 17
Artikli 111a esimene lõik		Artikli 190 lõige 1
Artikli 111a teine lõik		Artikli 190 lõige 2
Artikkel 112		Artikkel 191
Artikkel 113		Artikkel 192
Artikkel 114		Artikkel 193
Artikkel 115		Artikkel 194
Artikli 116 esimene lõik		Artikli 195 lõige 1
Artikli 116 teine ja kolmas lõik		Artikli 195 lõiked 3 ja 4
Artikli 118 lõige 1		Artikli 195 lõige 5
Artikli 117 lõige 1		Artikli 196 lõike 1 sissejuhatav lause ning punktid a–e
Artikli 117 lõiked 2 ja 3		Artikli 196 lõiked 2 ja 3
Artikli 117 a lõiked 1–3		Artikkel 197
Artikli 118 lõige 2		Artikkel 198

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikkel 126		Artikkel 199
Artikkel 118a		Artikkel 206
Artikli 118 punkt c		Artikli 201 lõige 2
Artikkel 122		Artikkel 202
Artikkel 123		Artikkel 203
Artikkel 125		Artikkel 204
Artikli 126a lõiked 1–4		Artikkel 205
Artikkel 126b		Artikkel 208
Artikkel 127b		Artikkel 207
Artikkel 5a		Artikli 209 lõige 1
Artikli 8 lõige 2a ja lõike 2b esimene lõik		Artikli 209 lõike 2 esimene lõik
Artikli 8 lõike 2b teine lõik		Artikli 209 lõike 2 teine lõik
Artikli 18 a lõiked 1 ja 2		Artikli 209 lõiked 3 ja 4
Artikli 20 teine lõik		Artikli 209 lõige 5
Artikli 40 lõike 1a esimene lõik		Artikli 209 lõige 6
Artikli 40 lõige 3a		Artikli 209 lõige 7
Artikli 48 lõige 3		Artikli 209 lõige 8
Artikli 104 lõike 3 kolmas lõik		Artikli 209 lõige 9
Artikli 127d lõige 1		Artikli 209 lõige 10
Artikkel 111c		Artikkel 210
Artikli 8 lõige 2b		Artikli 211 lõige 1
Artikli 20 teine lõik		Artikli 211 lõige 2
Artikli 40 lõige 1a		Artikli 211 lõige 3
Artikli 40 lõige 3a		Artikli 211 lõige 4
Artikkel 126c		Artikli 211 lõige 5
Artikkel 127d		Artikli 211 lõige 9
Artikkel 127c		Artikkel 212
Artikkel 120		Artikkel 213
Artikli 121 lõige 1		Artikli 214 lõige 1
Artikli 121 lõike 2 esimene lõik		Artikli 214 lõige 2
Artikli 121 lõike 3 esimene lõik		Artikli 214 lõige 3
Artikli 121 lõige 4		Artikli 214 lõige 4
Artikkel 121a		Artikkel 215
Artikli 8 lõike 3 punktid a–c		I lisa punktid 1, 2 ja 3
Artikli 8 lõike 3 punktid d–i		I lisa punktid 6–12
Artikli 8 lõike 3 punktid ia–m		I lisa punktid 14–20
Artikkel 9		I lisa punkt 22
I lisa		II lisa
Artikli 49 lõige 2		IV lisa punkt 1

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikli 49 lõige 2		IV lisa punkt 4
Artikli 49 lõike 3 esimene lõik		IV lisa punkt 5
Artikli 50 lõige 1		IV lisa punkt 6
Artikli 50 lõike 2 esimene lõik		IV lisa punkt 7
Artikkel 54		Artikkel 65; V lisa
Artikkel 11		VI lisa
Artikkel 59		VII lisa punktid 1–7