C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevat unionin säännöt

Euroopan parlamentin lainsäädäntöpäätöslauselma 10. huhtikuuta 2024 ehdotuksesta Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista unionin säännöistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja direktiivin 2009/35/EY kumoamisesta (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Tavallinen lainsäätämisjärjestys: ensimmäinen käsittely)

(C/2025/1328)

Euroopan parlamentti, joka

— ottaa huomioon komission ehdotuksen parlamentille ja neuvostolle (COM(2023)0192),

— ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 294 artiklan 2 kohdan, 114 artiklan 1 kohdan ja 168 artiklan 4 kohdan c alakohdan, joiden mukaisesti komissio on antanut ehdotuksen Euroopan parlamentille (C9-0143/2023),

— ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 294 artiklan 3 kohdan,

— ottaa huomioon Euroopan talous- ja sosiaalikomitean 25. lokakuuta 2023 antaman lausunnon ([1]),

— on kuullut alueiden komiteaa,

— ottaa huomioon työjärjestyksen 59 artiklan,

— ottaa huomioon teollisuus-, tutkimus- ja energiavaliokunnan lausunnon,

— ottaa huomioon oikeudellisten asioiden valiokunnan kirjeen,

— ottaa huomioon ympäristön, kansanterveyden ja elintarvikkeiden turvallisuuden valiokunnan mietinnön (A9-0140/2024),

1. vahvistaa jäljempänä esitetyn ensimmäisen käsittelyn kannan;

2. pyytää komissiota antamaan asian uudelleen Euroopan parlamentin käsiteltäväksi, jos se korvaa ehdotuksensa, muuttaa sitä huomattavasti tai aikoo muuttaa sitä huomattavasti;

3. kehottaa puhemiestä välittämään parlamentin kannan neuvostolle ja komissiolle sekä kansallisille parlamenteille.

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

P9_TC1-COD(2023)0132

Euroopan parlamentin kanta, vahvistettu ensimmäisessä käsittelyssä 10. huhtikuuta 2024, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin (EU) 2024/… antamiseksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista unionin säännöistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja direktiivin 2009/35/EY kumoamisesta

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, jotka

ottavat huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen ja erityisesti sen 114 artiklan 1 kohdan ja 168 artiklan 4 kohdan c alakohdan,

ottavat huomioon Euroopan komission ehdotuksen,

sen jälkeen kun esitys lainsäätämisjärjestyksessä hyväksyttäväksi säädökseksi on toimitettu kansallisille parlamenteille,

ottavat huomioon Euroopan talous- ja sosiaalikomitean lausunnon,

ottavat huomioon alueiden komitean lausunnon,

noudattavat tavallista lainsäätämisjärjestystä,

sekä katsovat seuraavaa:

1) Unionin yleinen lääkelainsäädäntö annettiin vuonna 1965, ja sen kaksi tavoitetta ovat kansanterveyden turvaaminen ja lääkkeiden sisämarkkinoiden yhdenmukaistaminen. Lainsäädäntö on sittemmin kehittynyt huomattavasti, mutta kaikki tarkistukset on tehty näiden yleisten tavoitteiden pohjalta. Lainsäädännöllä säännellään kaikkien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien myöntämistä määrittelemällä niiden markkinoille tuloa ja markkinoilla pysymistä koskevat edellytykset ja menettelyt. Perusperiaatteena on, että myyntilupa myönnetään ainoastaan lääkkeille, joiden hyöty-riskisuhde on positiivinen niiden laadun, turvallisuuden ja tehon arvioinnin perusteella.

2) Viimeisin kattava tarkistus tehtiin vuosina 2001–2004, ja sen jälkeen on hyväksytty myyntiluvan myöntämisen jälkeistä seurantaa (lääketurvatoiminta) ja lääkeväärennöksiä koskevia kohdennettuja tarkistuksia. Viimeisimmän kattavan tarkistuksen jälkeen kuluneiden liki 20 vuoden aikana lääkeala on muuttunut ja globalisoitunut niin lääkkeiden kehittämisen kuin valmistuksenkin suhteen. Myös tiede ja teknologia ovat kehittyneet nopeasti. Siitä huolimatta on edelleen täyttämättömiä lääketieteellisiä tarpeita eli sairauksia, joihin ei ole hoitokeinoja tai joiden hoito ei ole optimaalista ***tai joiden hoito on erittäin raskasta tai joiden hoito on suunnattu vain sairauden alaryhmille***. Lisäksi kaikki potilaat eivät välttämättä hyödy innovoinnista, koska lääkkeet voivat olla kohtuuttoman kalliita tai niitä ei saateta markkinoille heidän jäsenvaltiossaan. Myös lääkkeiden ympäristövaikutuksista ollaan entistä tietoisempia. Hiljattain covid-19-pandemia on laittanut lainsäädäntökehyksen koetukselle. **[tark. 1]**

(2 a) Tällä direktiivillä olisi edistettävä yhteinen terveys -lähestymistavan täytäntöönpanoa korostaen ihmisten, eläinten ja ekosysteemien terveyden vakiintuneita sidoksia ja tarvetta ottaa nämä kolme ulottuvuutta huomioon käsiteltäessä kansanterveysuhkia. Ympäristöstressi ja ympäristön tilan heikkeneminen, mukaan lukien biologisen monimuotoisuuden köyhtyminen, edistävät tautien leviämistä ihmisten ja eläinten välillä sekä näiden tautitaakkoja. Lisäksi vaikuttavien farmaseuttisten aineiden aiheuttama pilaantuminen vaikuttaa kielteisesti vesien ja ekosysteemien laatuun ja aiheuttaa riskejä kansanterveydelle maailmanlaajuisesti. **[tark. 2]**

3) Tämä tarkistus on osa Euroopan lääkestrategian täytäntöönpanoa, ja sen tavoitteena on edistää innovointia erityisesti täyttämättömien lääketieteellisten tarpeiden osalta ja samalla vähentää lainsäädännöstä johtuvaa rasitetta ja lääkkeiden ympäristövaikutuksia. ***Sillä pyritään luomaan houkuttelevat olosuhteet lääkkeiden tutkimukselle, kehittämiselle ja valmistukselle unionissa.*** Lisäksi sillä pyritään varmistamaan innovatiivisten ja vakiintuneiden lääkkeiden saatavuus potilaille ***sekä kohtuuhintaisuus*** kiinnittäen erityistä huomiota toimitusvarmuuden parantamiseen ja lääkepulan riskien torjumiseen ottaen huomioon unionin pienempien markkinoiden haasteet. Tarkoituksena on luoda tasapuolinen ja kilpailukykyinen järjestelmä, joka pitää lääkkeiden hinnat terveydenhuoltojärjestelmien ***ja potilaiden*** kannalta kohtuullisina ja jossa palkitaan innovoinnista. **[tark. 3]**

(3 a) Tämän tarkistuksen rinnalla unionin olisi vahvistettava eurooppalaista lääke-ekosysteemiä nopeuttaakseen uuden lääkkeen tutkimusta ja kehittämistä ja tuettava innovointia perustamalla julkisen ja yksityisen sektorin kumppanuuksia ja moninkertaistamalla yliopistollisten sairaaloiden, osaamiskeskusten ja bioklustereiden toimintaa. **[tark. 4]**

(3 b) Lääketutkimushankkeita voidaan rahoittaa useilla unionin ohjelmilla, kuten Horisontti Eurooppa -puiteohjelmalla, InvestEU-ohjelmalla, EU4Health-ohjelmalla, koheesiopolitiikalla ja Digitaalinen Eurooppa -ohjelmalla. Unionin olisi myös asetettava tutkimusohjelmassaan etusijalle osallistuminen maiden väliseen yhteistyöhön, joka mahdollistaa kansainvälisen tutkimuksen kansanterveystarpeiden täyttämiseksi. **[tark. 5]**

4) Tämä tarkistus kohdistuu niihin säännöksiin, jotka ovat direktiivin erityisten tavoitteiden saavuttamisen kannalta merkityksellisiä; näin ollen se kattaa kaikki muut kuin lääkeväärennöksiä, homeopaattisia ~~lääkkeitä~~***valmisteita*** ja perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat säännökset. Selkeyden vuoksi on kuitenkin tarpeen korvata Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY ([1]) uudella direktiivillä. Näin ollen lääkeväärennöksiä, homeopaattisia ~~lääkkeitä~~***valmisteita*** ja perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat säännökset säilytetään tässä direktiivissä sisällöltään muuttumattomina verrattuna aiempiin yhdenmukaistamissäännöksiin. Lääkeviraston hallintoon tehtyjen muutosten vuoksi kasvirohdosvalmistekomitea korvataan kuitenkin työryhmällä. **[tark. 6]**

5) Lääkkeiden lupia, valmistusta, valvontaa, jakelua ja käyttöä koskevien sääntöjen ensisijaisena tarkoituksena on oltava kansanterveyden turvaaminen. Tällaisilla säännöillä olisi myös varmistettava lääkkeiden vapaa liikkuvuus ja lääkkeiden kaupan esteiden poistaminen kaikkien potilaiden hyväksi unionissa.

6) ***Ihmisille tarkoitettujen*** lääkkeiden käyttöä koskevassa sääntelykehyksessä olisi myös otettava huomioon lääkealan yritysten tarpeet ja lääkekauppa unionissa vaarantamatta kuitenkaan lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa. **[tark. 7]**

7) EU ja sen kaikki jäsenvaltiot ovat vammaisten henkilöiden oikeuksia koskevan Yhdistyneiden kansakuntien yleissopimuksen sopimuspuolia, ja yleissopimuksen määräykset sitovat niitä kunkin niiden toimivallan mukaisesti. Tähän sisältyy oikeus saada tietoja, kuten 21 artiklassa säädetään, ja oikeus parhaimpaan mahdolliseen terveyteen ilman vammaisuuteen perustuvaa syrjintää, kuten 25 artiklassa säädetään.

8) Tässä tarkistuksessa säilytetään saavutettu yhdenmukaistamisen taso. Siltä osin kuin se on tarpeen ja tarkoituksenmukaista, tarkistuksella vähennetään edelleen jäljellä olevia eroja vahvistamalla sääntöjä, jotka koskevat lääkkeiden valvontaa ja tarkastuksia sekä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten oikeuksia ja velvollisuuksia lakisääteisten vaatimusten noudattamisen varmistamiseksi. Unionin lääkelainsäädännön soveltamisesta ja sen toiminnan arvioinnista saatujen kokemusten perusteella sääntelykehys on mukautettava tieteelliseen ja teknologiseen kehitykseen, nykyisiin markkinaolosuhteisiin ja taloustilanteeseen unionissa. Tieteellinen ja teknologinen kehitys käynnistää innovointia ja lääkkeiden kehittämistä myös sellaisia terapia-alueita varten, joilla on vielä täyttämättömiä lääketieteellisiä tarpeita. Tämän kehityksen hyödyntämiseksi lääkkeitä koskevaa unionin sääntelykehystä olisi mukautettava, jotta se vastaisi tieteessä, kuten genomiikassa, saavutettua edistystä, ja siinä olisi otettava huomioon pitkälle kehitetyt lääkkeet, kuten yksilöllisesti valmistettavat lääkkeet, ***uudet hoidot*** sekä teknologiset muutokset, kuten data-analytiikka, digitaaliset välineet ja tekoälyn käyttö. Nämä mukautukset edistävät myös unionin lääketeollisuuden kilpailukykyä. **[tark. 8]**

(8 a) Tällä direktiivillä olisi pyrittävä vahvistamaan unionin avointa strategista riippumattomuutta sen kansanterveystavoitteiden osalta. EU:ssa tehtävien kliinisten tutkimusten määrän kasvattaminen ja vaikuttavien farmaseuttisten aineiden paikallisen tuotannon lisääminen tukisivat häiriönsietokykyisempää ja kestävämpää eurooppalaista terveysekosysteemiä. **[tark. 9]**

9) Harvinaisiin sairauksiin ja lapsille tarkoitettuihin lääkkeisiin olisi sovellettava samoja laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevia edellytyksiä kuin kaikkiin muihinkin lääkkeisiin, kun on kyse esimerkiksi myyntilupamenettelyistä, laatuvaatimuksista ja lääketurvatoimintaan liittyvistä vaatimuksista. Niiden erikoislaatuisten ominaisuuksien vuoksi niihin kuitenkin sovelletaan myös erityisiä vaatimuksia. Tällaiset vaatimukset, jotka tällä hetkellä määritellään erillisissä säädöksissä, olisi sisällytettävä lääkealaa koskevaan yleiseen oikeudelliseen kehykseen, jotta voidaan varmistaa kaikkien näihin lääkkeisiin sovellettavien toimenpiteiden selkeys ja johdonmukaisuus. Lisäksi tähän direktiiviin olisi sisällytettävä erityisiä säännöksiä, koska jäsenvaltiot myöntävät eräiden lapsilla käytettäviksi

([1]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67).

hyväksyttyjen lääkkeiden luvat. ***Olisi pyrittävä ratkaisemaan lapsille tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyvät ongelmat, kuten se, että pediatrisia kliinisiä tutkimuksia ei ole suoritettu oikea-aikaisesti ja myyntilupaan tarvittavia tietoja ei ole saatu, mikä viivästyttää merkittävästi lastenlääkkeen hyväksyntää verrattuna aikuisväestölle tarkoitettuun lääkkeeseen.*** **[tark. 10]**

10) Yleistä lääkelainsäädäntöä koskeva direktiivin ja asetuksen käsittävä järjestelmä olisi säilytettävä, jotta vältetään ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevan kansallisen lainsäädännön hajanaisuus, koska lainsäädäntö perustuu jäsenvaltioiden kansallisten myyntilupien ja unionin myyntilupien järjestelmään. Jäsenvaltioiden kansalliset myyntiluvat myönnetään ja niitä hallinnoidaan sen kansallisen lainsäädännön perusteella, jolla unionin lääkelainsäädäntö on pantu täytäntöön. Yleisen lääkelainsäädännön arviointi ei ole osoittanut, että sääntelytavan valinta olisi aiheuttanut erityisiä ongelmia tai epäyhtenäisyyttä. Lisäksi REFIT-foorumin ([2]) vuonna 2019 antama lausunto osoitti, että jäsenvaltiot eivät kannattaneet direktiivin 2001/83/EY muuttamista asetukseksi.

11) Direktiivin olisi toimittava synergiassa asetuksen kanssa, jotta mahdollistetaan unionin lääketeollisuuden, erityisesti pk-yritysten, innovointi ja edistetään sen kilpailukykyä. Tältä osin ehdotetaan tasapainoista kannustinjärjestelmää, jolla palkitaan innovoinnista erityisesti aloilla, joilla on täyttämättömiä lääketieteellisiä tarpeita, ja innovoinnista, joka hyödyttää potilaita ja parantaa lääkkeiden saatavuutta kaikkialla unionissa***, sekä innovoinnista, joka perustuu unionissa saavutettuun kehitykseen***. Jotta sääntelyjärjestelmästä saataisiin tehokkaampi ja innovaatiomyönteisempi, direktiivillä pyritään myös vähentämään hallinnollista rasitetta ja yksinkertaistamaan menettelyjä yritysten kannalta. **[tark. 11]**

11 a) Tämän direktiivin olisi oltava yhdenmukainen niiden unionin tavoitteiden kanssa, jotka koskevat tutkimuksen, innovoinnin, digitalisaation, kaupan, kansainvälisen kehityksen ja teollisuuden kilpailukyvyn edistämistä. **[tark. 12]**

12) Direktiivin 2001/83/EY määritelmiä ja soveltamisalaa olisi selkeytettävä siten, että voidaan varmistaa lääkkeiden korkea laatu, turvallisuus ja teho sekä yleistä soveltamisalaa muuttamatta ***tai kansalliseen toimivaltaan tässä suhteessa vaikuttamatta*** korjata sääntelyn mahdolliset puutteet, joita ilmenee tieteellisen ja teknologisen kehityksen myötä ja jotka koskevat esimerkiksi pieninä määrinä valmistettavia tuotteita, lääkkeiden vierivalmistusta tai yksilöllisesti valmistettavia lääkkeitä, joihin ei liity teollista valmistusprosessia. **[tark. 13]**

13) Jotta vältettäisiin lääkkeisiin sovellettavien vaatimusten päällekkäisyys tässä direktiivissä ja asetuksessa, tässä direktiivissä säädettyjä lääkkeiden laatua, turvallisuutta ~~ja~~***,*** tehoa ***ja ympäristöriskiä*** koskevia yleisiä vaatimuksia sovelletaan niin kansallisen myyntiluvan kuin keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluviin lääkkeisiin. Sen vuoksi lääkkeiden hakemusvaatimuksia sovelletaan molemmanlaisiin myyntilupiin, ja toimitusluokittelua, valmistetietoja, sääntelysuojaa, valmistusta, toimittamista, mainontaa ja valvontaa koskevia sääntöjä sekä kansallisia muita vaatimuksia sovelletaan myös keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluviin lääkkeisiin. **[tark. 14]**

14) Sen määrittäminen, kuuluuko tietty tuote lääkkeen määritelmän piiriin, on tehtävä tapauskohtaisesti ottaen huomioon tässä direktiivissä säädetyt tekijät, kuten valmisteen esitystapa tai farmakologiset, immunologiset tai metaboliset ominaisuudet.

15) Jotta voidaan ottaa huomioon sekä uudet hoitomuodot että lääkealan ja muiden alojen välille kehittyneiden niin kutsuttujen ”rajatuotteiden” määrän kasvu, eräitä määritelmiä ja poikkeuksia olisi muutettava, jotta sovellettavasta lainsäädännöstä ei olisi epäselvyyttä***. Tapauksissa, joissa tuotteen sääntelyasema on edelleen epäselvä, toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston ja asiaankuuluvien neuvoa-antavien elinten, jotka vastaavat muista sääntelykehyksistä, erityisesti lääkinnällisiä laitteita ja ihmisperäisiä aineita koskevista sääntelykehyksistä, olisi osallistuttava neuvotteluihin. Tällaisissa tapauksissa olisi tarvittaessa hyödynnettävä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EU) 2024/1938*** ([3]) ***tarkoitettua kokoelmaa. Jos kokoelman tarkastelun jälkeen on edelleen epäilyksiä sääntelyasemasta, asiaankuuluvien elinten olisi neuvoteltava edelleen kyseisen sääntelyaseman määrittämiseksi. Komission ja jäsenvaltioiden olisi helpotettava lääkeviraston, kansallisten***

([2]) EU:n toimet lainsäädännön yksinkertaistamiseksi – vuotuinen selvitys rasituksesta 2019, https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2024/1938, annettu 13 päivänä kesäkuuta 2024, ihmisessä käytettäväksi tarkoitettujen ihmisperäisten aineiden laatu- ja turvallisuusvaatimuksista ja direktiivien 2002/98/EY ja 2004/23/EY kumoamisesta (EUVL L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

toimivaltaisten viranomaisten ja muulla unionin lainsäädännöllä perustettujen neuvoa-antavien elinten välistä yhteistyötä. Lääkeviraston ja asiaankuuluvien neuvoa-antavien elinten lausunnot ja suositukset tuotteen sääntelyasemasta olisi asetettava julkisesti saataville neuvottelujen jälkeen. Saman selkeyttämistavoitteen vuoksi tilanteissa, joissa jokin tuote on kaikilta osin lääkkeen määritelmän mukainen mutta vastaa samanaikaisesti muiden säänneltyjen tuotteiden määritelmää, sovelletaan lääkkeitä koskevia tämän direktiivin mukaisia sääntöjä. Sovellettavien sääntöjen selkeyden varmistamiseksi on lisäksi aiheellista parantaa lääkelainsäädännön terminologian johdonmukaisuutta ja ilmoittaa selkeästi tuotteet, jotka eivät kuulu tämän direktiivin soveltamisalaan. **[tark. 15]**

16) [Ihmisperäisiä aineita käsittelevässä asetuksessa] vahvistettu ihmisperäisen aineen uusi määritelmä kattaa kaikki aineet, jotka on kerätty ihmisruumiista millä tahansa tavalla, riippumatta siitä, sisältävätkö ne soluja, ja riippumatta siitä, täyttävätkö ne 'veren', 'kudoksen' tai 'solun' määritelmän, eli esimerkiksi ihmisen rintamaidon, suolistomikrobit ja muut mahdollisesti tulevaisuudessa ihmisissä käytettävät ihmisperäiset aineet. Tällaisista ihmisperäisistä aineista, lukuun ottamatta kudoksia ja soluja, voi tulla ihmisperäisistä aineista johdettuja lääkkeitä, jotka eivät ole pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, kun kyseiseen ihmisperäiseen aineeseen sovelletaan teollista prosessia, johon liittyy systematisointi ja toistettavuus sekä rutiininomaisesti tai eräkohtaisesti suoritettavat toimenpiteet, joiden tuloksena saadaan koostumukseltaan standardoitu tuote. Kun prosessissa on kyse vaikuttavan aineen uuttamisesta muusta ihmisperäisestä aineesta kuin kudoksista tai soluista tai muun ihmisperäisen aineen kuin kudosten tai solujen muokkaamisesta muuttamalla sen luontaisia ominaisuuksia, prosessin tuloksena saatavaa ainetta olisi myös pidettävä ihmisperäisestä aineesta johdettuna lääkkeenä. Kun prosessissa on kyse ainesosien konsentroinnista, erottamisesta tai eristämisestä veren komponenttien valmistuksessa, ei pitäisi katsoa, että prosessi muuttaa aineen luontaisia ominaisuuksia.

17) Epäselvyyksien välttämiseksi todetaan, että elinsiirtoa varten tarkoitettujen ihmiselinten turvallisuutta ja laatua säännellään ainoastaan Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2010/53/EU ([4]), ja lääkintäavusteiseen lisääntymiseen tarkoitettujen ihmisperäisten aineiden turvallisuutta ja laatua säännellään ainoastaan [ihmisperäisiä aineita koskevalla asetuksella tai, jos se ei ole voimassa, direktiivillä 2004/23/EY].

18) Sellaiset pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet, jotka valmistetaan muuten kuin rutiininomaisesti erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja käytetään saman jäsenvaltion sairaalassa lääkärin ***ja sairaala-apteekkarin*** yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa yksittäisen potilaan tarpeisiin sovitettua valmistetta koskevan yksittäisen lääkemääräyksen perusteella, olisi jätettävä tämän direktiivin soveltamisalan ulkopuolelle, varmistaen kuitenkin samalla, että asiaan liittyvät unionin laatu- ja turvallisuusvaatimukset täyttyvät, jäljempänä 'sairaalapoikkeus'. Kokemus on osoittanut, että sairaalapoikkeuksen soveltamisessa on suuria eroja jäsenvaltioiden välillä. Sairaalapoikkeuksen soveltamisen parantamiseksi ***ja yhdenmukaistamiseksi*** tällä direktiivillä otetaan käyttöön toimenpiteitä, joiden mukaisesti toimivaltaiset viranomaiset keräävät tietoja, raportoivat niistä ja tarkastelevat niitä vuosittain ja lääkevirasto julkaisee ne tietokannassa. Lisäksi lääkeviraston olisi annettava kertomus sairaalapoikkeuksen täytäntöönpanosta jäsenvaltioiden toimittamien tietojen perusteella, jotta voidaan tarkastella, olisiko laadittava mukautettu kehys tietyille vähemmän monimutkaisille pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäville lääkkeille~~, jotka on kehitetty ja joita on käytetty sairaalapoikkeuksen nojalla~~. Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistukseen ja käyttöön sairaalapoikkeuksen nojalla annettu lupa peruutetaan turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi, asianomaisten toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava asiasta muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille. ***Toimivaltaisten viranomaisten olisi tuettava akateemisia laitoksia ja muita voittoa tavoittelemattomia yhteisöjä sairaalapoikkeuslausekkeen vaatimusten avulla.*** **[tark. 16]**

18 a) Lääkeviraston olisi perustettava ohjelma, jonka tavoitteena on opastaa akateemisia ja muita voittoa tavoittelemattomia yhteisöjä keskitetyssä myyntilupamenettelyssä. Tässä ohjelmassa olisi voitava hyödyntää syyskuussa 2022 käynnistetyn, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden akateemisille ja voittoa tavoittelemattomille kehittäjille suunnatun lääkeviraston pilottiohjelman tuloksia. **[tark. 17]**

19) Tämä direktiivi ei saisi rajoittaa neuvoston direktiivin 2013/59/Euratom ([5]) säännösten soveltamista, mukaan lukien lääketieteeseen liittyvän ionisoivalle säteilylle altistamisen oikeutus ja potilaiden ja muiden henkilöiden suojelun optimointi. Hoitotarkoituksissa käytettävien radiofarmaseuttisten lääkkeiden myyntilupia, annostelua ja antamista koskevissa säännöissä on noudatettava erityisesti mainitun direktiivin vaatimuksia, joiden mukaan kohdetila-

([4]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/45/EU, annettu 7 päivänä heinäkuuta 2010, elinsiirtoa varten tarkoitettujen ihmiselinten laatu- ja turvallisuusvaatimuksista (EUVL L 207, 6.8.2010, s. 14).

([5]) Neuvoston direktiivi 2013/59/Euratom, annettu 5 päivänä joulukuuta 2013, turvallisuutta koskevien perusnormien vahvistamisesta ionisoivasta säteilystä aiheutuvilta vaaroilta suojelemiseksi ja direktiivien 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom ja 2003/122/Euratom kumoamisesta (EUVL L 13, 17.1.2014, s. 1).

vuuksien altistukset on suunniteltava yksilöllisesti ja altistusten kohdentaminen on varmistettava asianmukaisesti ottaen huomioon, että muille kuin kohteena oleville tilavuuksille ja kudoksille aiheutuvien annosten on oltava niin pieniä kuin on kohtuudella mahdollista ja vastattava altistuksen aiottua hoitotarkoitusta.

20) Kansanterveyden turvaamiseksi lääkkeen saattaminen unionin markkinoille olisi sallittava vasta, kun lääkkeelle on myönnetty myyntilupa ja sen laatu, turvallisuus ~~ja teho~~***, teho ja ympäristöriski*** on osoitettu. Tästä vaatimuksesta olisi kuitenkin myönnettävä poikkeus tilanteissa, joissa on kiireellinen tarve antaa lääkettä potilaan erityisten tarpeiden vuoksi tai puuttua vahinkoa mahdollisesti aiheuttavien taudinaiheuttajien, toksiinien, kemiallisten tekijöiden tai ydinsäteilyn vahvistettuun leviämiseen. Erityisten tarpeiden täyttämiseksi jäsenvaltioille olisi erityisesti annettava mahdollisuus jättää tämän direktiivin säännösten soveltamisalan ulkopuolelle lääkkeet, jotka valmistetaan laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien ohjeiden mukaisesti ja on tarkoitettu hänen välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan yksittäiselle potilaalle ja jotka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan. Jäsenvaltioille olisi lisäksi annettava mahdollisuus myöntää väliaikainen lupa sellaisen lääkkeen jakeluun, jolla ei ole myyntilupaa, mahdollisesti haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien, kemiallisten tekijöiden tai ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella. **[tark. 18]**

21) Myyntilupapäätökset olisi tehtävä asianomaisen lääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevin puolueettomin tieteellisin perustein ja ottamatta huomioon taloudellisia tai muita vaikuttimia. Jäsenvaltioiden olisi kuitenkin voitava poikkeuksellisesti kieltää lääkkeiden käyttö alueellaan.

22) Lääkkeen myyntilupahakemukseen liitettävät tiedot ja asiakirjat osoittavat, että valmisteen terapeuttinen teho on merkittävämpi kuin siitä mahdollisesti aiheutuvat riskit. Kaikkien lääkkeiden hyöty-riskisuhde arvioidaan niiden markkinoille saattamisen yhteydessä ja milloin tahansa muulloin, kun toimivaltainen viranomainen katsoo sen aiheelliseksi.

22 a) Erityistä huomiota olisi kiinnitettävä kliinisten tutkimusten koostumukseen, jotta varmistetaan sukupuolten yhdenvertainen kohtelu ja kattavat kliiniset tiedot. **[tark. 19]**

23) Koska pelkästään markkinavoimien avulla ei ole onnistuttu edistämään lapsiväestölle tarkoitettujen lääkkeiden asianmukaista tutkimusta, kehittämistä ja hyväksymistä, on otettu käyttöön järjestelmä, johon kuuluu sekä velvoitteita että palkkioita ja kannustimia.

24) Sen vuoksi on tarpeen ottaa käyttöön vaatimus, jonka mukaan uusista lääkkeistä sekä silloin, kun patentilla tai lisäsuojatodistuksella suojatuille myyntiluvan saaneille lääkkeille kehitetään lapsia koskevia käyttöaiheita, on toimitettava joko lastenlääkkeitä koskevien hyväksyttyjen tutkimusohjelmien mukaisesti toteutettujen lapsiin kohdistuneiden tutkimusten tulokset tai todiste poikkeusluvan tai lykkäyksen saamisesta myyntilupahakemuksen tai uutta käyttöaihetta, lääkemuotoa tai antoreittiä koskevan hakemuksen jättämisajankohtana. Lapsiin kohdistuvien tarpeettomien kliinisten lääketutkimusten välttämiseksi tai asianomaisen lääkkeiden luonteen vuoksi tätä vaatimusta ei kuitenkaan pitäisi soveltaa rinnakkaisvalmisteisiin tai samankaltaisiin biologisiin lääkkeisiin eikä lääkkeisiin, joille on myönnetty lupa vakiintuneeseen lääkkeelliseen käyttöön perustuvassa menettelyssä, eikä homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin*** ja perinteisiin kasviperäisiin lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa tämän direktiivin mukaisten yksinkertaistettujen rekisteröintimenettelyjen mukaisesti. **[tark. 20]**

25) Sen varmistamiseksi, että tämän asetuksen mukaisesti myönnettävää myyntilupaa, joka koskee valmisteen käyttöä lapsilla, tukevat tiedot on saatu asianmukaisella tavalla, toimivaltaisten viranomaisten olisi tarkistettava lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman sekä mahdollisten poikkeuslupien ja lykkäysten noudattaminen myyntilupahakemusten validointivaiheessa.

26) Jotta kaikkien lastenlääkettä koskevaan hyväksyttyyn tutkimusohjelmaan sisältyvien toimenpiteiden noudattaminen lisäsuojatodistuksen kattamien valmisteiden osalta voidaan palkita, jos asiaankuuluvat tiedot tehtyjen tutkimusten tuloksista sisältyvät valmistetietoihin, palkkiona olisi myönnettävä kuuden kuukauden pidennys [Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EY) N:o 469/2009 ([6]) – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä, kun se on hyväksytty] käyttöön otetun lisäsuojatodistuksen voimassaoloaikaan.

([6]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 469/2009, annettu 6 päivänä toukokuuta 2009, lääkkeiden lisäsuojatodistuksesta (EUVL L 152, 16.6.2009, s. 10).

27) Tiettyjä tietoja ja asiakirjoja, jotka on tavallisesti toimitettava myyntilupahakemuksen mukana, ei pitäisi vaatia, jos kyseessä on sellaisen lääkkeen rinnakkaisvalmiste tai samankaltainen biologinen lääke (biosimilaari), jolla on tai on ollut myyntilupa unionissa. Sekä rinnakkaisvalmisteet että biosimilaarit ovat tärkeitä, jotta voidaan varmistaa lääkkeiden saatavuus laajemmalle potilasväestölle ***kohtuullisempaan hintaan*** ja luoda kilpailukykyiset sisämarkkinat. Jäsenvaltioiden viranomaiset vahvistivat yhteisessä lausumassa, että myyntiluvan saaneista biosimilaareista viimeisten 15 vuoden aikana saadut kokemukset ovat osoittaneet, että ne ovat teholtaan, turvallisuudeltaan ja immunogeenisiltä ominaisuuksiltaan verrattavissa viitevalmisteisiinsa ja siten niiden kanssa vaihdettavissa ja että niitä voidaan käyttää viitevalmisteen sijasta (tai päinvastoin) tai korvata toisella saman viitevalmisteen biosimilaarilla. **[tark. 21]**

28) Kokemus on osoittanut, että on järkevää säätää tarkasti niistä tapauksista, joissa toksikologisten ja farmakologisten kokeiden tai kliinisten tutkimusten tuloksia ei tarvitse esittää myyntiluvan saamiseksi sellaiselle lääkkeelle, joka on olennaisilta osiltaan samanlainen kuin jo luvan saanut lääke, kun samalla varmistetaan, että innovatiivisia yrityksiä ei saateta epäedulliseen asemaan. Näitä tiettyjä lääkeryhmiä koskeva lyhennetty menettely mahdollistaa sen, että hakijat voivat tukeutua aiempien hakijoiden toimittamiin tietoihin ja toimittaa näin ollen vain tiettyjä asiakirjoja.

29) Rinnakkaisvalmisteiden osalta on osoitettava ainoastaan rinnakkaisvalmisteen vastaavuus viitevalmisteeseen nähden. Biologisten lääkkeiden osalta toimivaltaisille viranomaisille toimitetaan ainoastaan vertailukokeiden ja -tutkimusten tulokset. Hybridilääkkeiden osalta, eli kun lääke ei kuulu rinnakkaisvalmisteen määritelmän piiriin tai sen vahvuus, lääkemuoto, antoreitti tai käyttöaiheet ovat erilaisia verrattuna viitevalmisteeseen, toimivaltaisille viranomaisille on toimitettava asianmukaisten ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tulokset siinä määrin kuin se on tarpeen tieteellisen yhteyden luomiseksi viitevalmisteen myyntiluvassa käytettyihin tietoihin. Sama koskee biologisia hybridilääkkeitä eli tapauksia, joissa biosimilaarin vahvuus, lääkemuoto, antoreitti tai käyttöaiheet ovat erilaisia verrattuna biologiseen viitevalmisteeseen. Kahdessa viimeksi mainitussa tapauksessa tieteellinen yhteys osoittaa, että hybridilääkkeen vaikuttava aine ei ole merkittävästi erilainen turvallisuus- tai teho-ominaisuuksiltaan. Jos se on merkittävästi erilainen näiden ominaisuuksien suhteen, hakijan on toimitettava täydellinen hakemus.

30) Lääkkeiden kehittämistä, hyväksymistä ja valvontaa koskevaan sääntelyyn liittyvää päätöksentekoa voidaan tarvittaessa tukea mahdollistamalla terveystietojen, myös reaalimaailman tietojen eli kliinisten tutkimusten ulkopuolella tuotettujen terveystietojen, käyttö ja analysointi. Toimivaltaisten viranomaisten olisi voitava käyttää tällaista dataa myös eurooppalaisen terveysdata-avaruuden yhteentoimivan infrastruktuurin kautta. ***In silico -menetelmien, kuten tietokonemallinnuksen ja -simuloinnin, molekyylimallinnuksen, mekaanisen mallinnuksen, digitaalisen kaksosen ja tekoälyn, avulla tuotettua dataa voitaisiin tarvittaessa käyttää myös sääntelyyn liittyvän päätöksenteon tukena.*** **[tark. 22]**

31) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2010/63/EU ([7]) vahvistetaan tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevat säännökset, jotka perustuvat korvaamisen, vähentämisen ja parantamisen periaatteisiin. Kaikissa eläimillä tehtävissä tutkimuksissa, joista saadaan olennaisen tärkeää tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta, olisi otettava huomioon tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien elävien eläinten hoitoa ja käyttöä koskevat korvaamisen, vähentämisen ja parantamisen periaatteet, ja ~~tutkimukset~~***tutkimuksia olisi käytettävä ainoastaan tarpeen mukaan ja ne*** olisi optimoitava siten, että niistä saadaan erittäin luotettavia tuloksia samalla kun niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä***. Myyntiluvan hakija ei saisi tehdä eläinkokeita, jos käytettävissä on tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä. Jos käytettävissä ei ole tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä, eläinkokeita käyttävien hakijoiden olisi varmistettava, että tieteellisiin tarkoituksiin suoritettavien eläinkokeiden korvaamisen, vähentämisen ja parantamisen periaatetta on sovellettu kaikissa hakemuksen tueksi tehdyissä eläinkokeissa***. Tällaisen testauksen toimenpiteet olisi suunniteltava siten, että vältetään eläimille aiheutuva kipu, tuska, kärsimys tai pysyvä haitta, ja niissä olisi noudatettava saatavilla olevia Euroopan lääkeviraston (EMA) ja kansainvälisen harmonisointineuvoston ICH:n ohjeita. Myyntiluvan hakijan ja haltijan olisi erityisesti otettava huomioon direktiivissä 2010/63/EU vahvistetut periaatteet ja käytettävä mahdollisuuksien mukaan uuden lähestymistavan menetelmiä eläinkokeiden sijasta. Niitä voivat olla esimerkiksi in vitro -mallit, kuten mikrofysiologiset järjestelmät, mukaan lukien kudosmallialustat, (2D- ja 3D-) soluviljelymallit, organoidipohjaiset ja ihmisen kantasoluihin pohjautuvat mallit, in silico -välineet ***tai -ryhmät*** ja interpolointimallit***, vesieläinten mätiin perustuvat mallit sekä selkärangattomat lajit***. **[tark. 23]**

([7]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/63/EU, annettu 22 päivänä syyskuuta 2010, tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta (EUVL L 276, 20.10.2010, s. 33).

32) Käytössä olisi oltava menettelyt, joilla helpotetaan mahdollisuuksien mukaan yhteisiä eläinkokeita, jotta vältetään tarpeettomat direktiivin 2010/63/EU soveltamisalaan kuuluvilla elävillä eläimillä tehtävät ~~päällekkäiset~~ kokeet. Myyntiluvan hakijoiden ja haltijoiden olisi kaikin tavoin pyrittävä käyttämään uudelleen eläintutkimusten tuloksia ja asetettava eläintutkimuksista saadut tulokset julkisesti saataville. Lyhennettyjen hakemusten osalta myyntiluvan hakijoiden on viitattava viitevalmisteesta tehtyihin asiaankuuluviin tutkimuksiin. **[tark. 24]**

33) Kun on kyse sellaisia lääkkeitä, joille on tarkoitus myöntää myyntilupa unionissa, koskevista kliinisistä lääketutkimuksista, erityisesti unionin ulkopuolella suoritettavista tutkimuksista, myyntilupahakemuksen arvioinnin yhteydessä olisi todennettava, että kyseiset tutkimukset on suoritettu hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 536/2014 ([8]) säännöksiä vastaavien eettisten vaatimusten mukaisesti.

34) Tietyissä olosuhteissa on mahdollista myöntää myyntilupia tietyin velvoittein tai ehdoin, ehdollisesti tai poikkeuksellisten olosuhteiden perusteella. Lainsäädännössä olisi sallittava, että lääkkeille, joilla on normaali myyntilupa, voidaan samanlaisissa olosuhteissa myöntää lupa uusia käyttöaiheita varten ehdollisesti tai poikkeuksellisten olosuhteiden perusteella. Ehdollisesti tai poikkeuksellisissa olosuhteissa luvan saaneiden tuotteiden olisi periaatteessa täytettävä normaalia myyntilupaa koskevat vaatimukset, lukuun ottamatta asianomaisessa ehdollisessa tai poikkeuksellisessa myyntiluvassa esitettyjä erityisiä poikkeuksia tai ehtoja, ja niille on tehtävä erikseen arviointi asetettujen erityisten ehtojen tai velvoitteiden täyttymisestä. Myyntiluvan epäämisperusteita olisi tällaisissa tapauksissa sovellettava soveltuvin osin.

(34 a) Jos ennen 30 päivää lokakuuta 2005 myyntiluvan saaneen lääkkeen ympäristöriskien arviointi on puutteellinen tai sitä ei ole perusteltu riittävästi, kansallinen myyntilupa olisi voitava peruuttaa. Ennen peruuttamista koskevan päätöksen tekemistä olisi kuitenkin kiinnitettävä asianmukaista huomiota siihen, että potilaiden mahdollisuuksia käyttää tällaisia lääkkeitä ei rajoiteta. **[tark. 25]**

35) Lukuun ottamatta lääkkeitä, joihin sovelletaan [tarkistetulla asetuksella (EY) N:o 726/2004] vahvistettua keskitettyä lupamenettelyä, jonkin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen olisi myönnettävä lääkkeen myyntilupa. Jotta vältetään hakijoiden ja toimivaltaisten viranomaisten tarpeettomat hallinnolliset ja taloudelliset rasitteet, lääkkeen myyntilupahakemuksen täydellinen arviointi olisi tehtävä vain kerran. Sen vuoksi on aiheellista säätää erityisistä kansallisten myyntilupien keskinäistä tunnustamista koskevista menettelyistä. Lisäksi sama hakemus olisi voitava jättää samanaikaisesti useissa jäsenvaltioissa, jotta se voidaan arvioida yhteisesti yhden asianomaisen jäsenvaltion johdolla.

36) Lisäksi olisi vahvistettava näitä menettelyjä koskevat säännöt, jotta toimivaltaisten viranomaisten välillä mahdollisesti syntyvät erimielisyydet voidaan ratkaista tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinointiryhmässä, jäljempänä 'koordinointiryhmä', ilman aiheetonta viivästystä. Jos jäsenvaltiot ovat eri mieltä lääkkeen laadusta, turvallisuudesta tai tehosta, asiasta olisi suoritettava unionin vaatimusten mukainen tieteellinen arviointi ja sen perusteella tehtävä riidanalaisista kohdista yhteinen, asianomaisia jäsenvaltioita velvoittava päätös. Tämä päätös olisi toteutettava nopeaa menettelyä noudattaen, johon sisältyy komission ja jäsenvaltioiden läheinen yhteistyö.

37) Tietyissä tapauksissa, joissa on suuria erimielisyyksiä, joita ei voida ratkaista, asia olisi eskaloitava ja siitä olisi pyydettävä lääkeviraston tieteellinen lausunto, joka sitten pannaan täytäntöön komission päätöksellä.

38) Kansanterveyden suojelun parantamiseksi ja lääkkeiden myyntilupahakemusten käsittelyyn liittyvän päällekkäisen työn välttämiseksi jäsenvaltioiden olisi valmisteltava järjestelmällisesti jokaista hyväksymäänsä lääkettä koskevat arviointikertomukset ja vaihdettava niitä pyynnöstä. Jäsenvaltion olisi lisäksi voitava keskeyttää lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen käsittely silloin, kun asianomaista hakemusta jo tarkastellaan aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa, ja myöhemmin tunnustaa viimeksi mainitun jäsenvaltion tekemä päätös.

([8]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 536/2014, annettu 16 päivänä huhtikuuta 2014, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisistä lääketutkimuksista ja direktiivin 2001/20/EY kumoamisesta (EUVL L 158, 27.5.2014, s. 1).

39) Jotta lääkkeiden saatavuus olisi mahdollisimman laajaa, jäsenvaltion, jolla on intressi tietyn sellaisen lääkkeen saantiin, jonka osalta on käynnissä hajautettu tai tunnustamismenettely, olisi voitava osallistua kyseiseen menettelyyn.

40) Jotta parannettaisiin lääkkeiden saatavuutta erityisesti pienillä markkinoilla, jäsenvaltion olisi perustelluista kansanterveydellisistä syistä voitava antaa lupa lääkkeen markkinoille saattamiseen tapauksissa, joissa hakija ei hae lääkkeelle kyseisessä maassa myyntilupaa tunnustamismenettelyä noudattaen.

41) Niiden myyntilupien hakijoiden, jotka hakevat lupaa rinnakkaisvalmisteille, joiden viitevalmisteelle on myönnetty myyntilupa keskitettyä menettelyä noudattaen, on voitava saada valita jompikumpi näistä kahdesta menettelystä tietyin edellytyksin. Samoin tunnustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn on säilyttävä vaihtoehtoina tietyille lääkkeille, vaikka niihin sisältyy terapeuttinen innovaatio tai joista on hyötyä yhteiskunnalle tai potilaille. Koska rinnakkaisvalmisteet muodostavat merkittävän osan lääkkeiden markkinoista, niiden pääsyä unionin markkinoille olisi helpotettava saatujen kokemusten perusteella, ja siksi olisi edelleen yksinkertaistettava menettelyjä muiden asianomaisten jäsenvaltioiden ottamiseksi mukaan tällaiseen menettelyyn.

42) Menettelyjen yksinkertaistaminen ei saisi vaikuttaa lääkkeiden tieteellistä arviointia koskeviin vaatimuksiin tai arvioinnin laatuun, jotta voidaan taata lääkkeiden laatu, turvallisuus ja teho, minkä vuoksi tieteellisen arvioinnin ajanjakso olisi säilytettävä. Myyntilupamenettelyn kokonaiskesto on kuitenkin tarkoitus lyhentää 210 päivästä 180 päivään.

43) Jäsenvaltioiden olisi varmistettava toimivaltaisille viranomaisille riittävä rahoitus, jotta ne voivat hoitaa tämän direktiivin ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] mukaiset tehtävänsä. Lisäksi jäsenvaltioiden olisi varmistettava, että toimivaltaiset viranomaiset osoittavat riittävät resurssit lääkeviraston työskentelyyn osallistumista varten ottaen huomioon niiden lääkevirastolta saaman kustannusperusteisen korvauksen.

44) Unionin lääkelainsäädännön aiemmissa muutoksissa on puututtu lääkkeiden saatavuutta koskevaan ongelmaan säätämällä myyntilupahakemusten nopeutetusta arvioinnista tai sallimalla ehdollisen myyntiluvan myöntäminen täyttämättömiin lääketieteellisiin tarpeisiin tarkoitetuille lääkkeille. Vaikka näillä toimenpiteillä on nopeutettu innovatiivisten ja lupaavien hoitojen hyväksymistä ***joillakin aloilla***, ***joitakin kansanterveyttä koskevia painopisteitä on vielä käsittelemättä ja*** kyseiset lääkkeet eivät aina saavuta potilaita, ja potilailla unionissa on edelleen eroja lääkkeiden saatavuudessa. Lääkkeiden saatavuus potilaille riippuu monista tekijöistä. Myyntilupien haltijoilla ei ole velvollisuutta pitää lääkettä kaupan kaikissa jäsenvaltioissa; ne voivat päättää olla saattamatta lääkkeitään markkinoille tai poistaa ne markkinoilta yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa***, usein kaupallisten syiden vuoksi***. Kansalliset hinnoittelu- ja korvauspolitiikat, väestön koko, terveydenhuoltojärjestelmien organisointi ja kansalliset hallinnolliset menettelyt ovat muita tekijöitä, jotka vaikuttavat markkinoille saattamiseen ja saatavuuteen potilaille. ***Lisäksi monimutkainen sääntely-ympäristö ja siihen liittyvä hallinnollinen rasite voivat estää pk-yrityksiä, tutkimuslaitoksia ja akateemisia laitoksia kehittämästä lupaavia innovatiivisia hoitoja ja hakemasta ehdollista myyntilupaa.*** **[tark. 26]**

(44 a) Lääkkeiden saatavuuden lisäämiseksi ja saatavuuteen liittyvän eriarvoisuuden vähentämiseksi unionissa lääkkeiden myyntiluvan haltijoiden olisi pyynnöstä jätettävä hinnoittelua ja korvattavuutta koskeva hakemus jäsenvaltioissa. **[tark. 27]**

45) Lääkkeiden epätasa-arvoiseen saatavuuteen ja kohtuuhintaisuuteen puuttumisesta on tullut yksi Euroopan lääkestrategian keskeinen painopiste, ja sitä painotetaan myös neuvoston päätelmissä ([9]) ja Euroopan parlamentin päätöslauselmassa ([10]). Jäsenvaltiot vaativat tarkistettuja mekanismeja ja kannustimia sellaisten lääkkeiden kehittämiseksi, jotka on räätälöity täyttämättömiin lääketieteellisiin tarpeisiin, samalla kun varmistetaan terveydenhuoltojärjestelmän kestävyys sekä kohtuuhintaisten lääkkeiden saatavuus ja potilaiden mahdollisuus saada niitä kaikissa jäsenvaltioissa. ***Lääkkeiden saatavuuden seuranta ja arviointi unionin tasolla on tärkeää kannustimien avulla saavutettujen tulosten ymmärtämiseksi.*** **[tark. 28]**

([9]) Neuvoston päätelmät lääkealan järjestelmien tasapainon vahvistamisesta Euroopan unionissa ja sen jäsenvaltioissa (EUVL C, C/269, 23.7.2016, s. 31). Neuvoston päätelmät lääkkeiden ja lääkinnällisten laitteiden saatavuudesta – kohti vahvempaa ja kestävämpää EU:ta (2021/C 269 I/02).

([10]) Euroopan parlamentin päätöslauselma 2. maaliskuuta 2017 EU:n vaihtoehdoista lääkkeiden saatavuuden parantamiseksi (2016/2057(INI)); lääkepulasta 2020/2071(INI).

46) Saatavuuteen kuuluu myös kohtuuhintaisuus. Tältä osin unionin lääkelainsäädännössä kunnioitetaan jäsenvaltioiden toimivaltaa hinnoittelun ja korvattavuuden osalta. Lainsäädännöllä pyritään täydentävällä tavalla edistämään kohtuuhintaisuutta ja kestävyyttä terveydenhuoltojärjestelmien kannalta toimenpiteillä, jotka tukevat rinnakkaisvalmisteiden ja biosimilaarien aikaansaamaa kilpailua. Rinnakkaisvalmisteiden ja biosimilaarien aikaansaaman kilpailun pitäisi puolestaan parantaa potilaiden mahdollisuuksia saada lääkkeitä.

(46 a) Jäsenvaltiot soveltavat erilaisia menettelyjä ja toimenpiteitä lääkkeiden hinnoitteluun ja korvattavuuteen. Nämä menettelyt ja toimenpiteet vaikuttavat merkittävästi lääkkeiden saatavuuteen ja erityisesti siihen, kuinka nopeasti lääkkeet saadaan saataville. Jäsenvaltiot soveltavat myös tiettyjä menettelyjä ja toimenpiteitä, joilla edistetään rinnakkaisvalmisteiden ja biosimilaarien aikaansaamaa kilpailua. Kun otetaan huomioon jäsenvaltioiden toimivalta ja huomioidaan erot, joita voidaan havaita lääkkeiden saatavuudessa eri puolilla unionia, parhaiden käytäntöjen vaihtoa tämän alan kansallisten toimivaltaisten viranomaisten välillä olisi painotettava enemmän. Tässä yhteydessä komission olisi edistettävä aktiivisesti parhaiden käytäntöjen vaihtoa. **[tark. 29]**

47) Jotta voidaan varmistaa vuoropuhelu lääkkeiden elinkaaren kaikkien toimijoiden kesken, sääntelyyn perustuvan ~~markkinoille saattamista koskevan~~ dokumentaatiosuojan pidentämistä koskevien sääntöjen soveltamiseen liittyvistä poliittisista kysymyksistä käydään keskusteluja farmasian komiteassa. Komissio voi kutsua asetuksessa (EU) 2021/2282 tarkoitettuja terveysteknologian arvioinnista vastaavia elimiä tai tarvittaessa hinnoittelusta ja ~~korvauksista~~***korvattavuudesta*** vastaavia kansallisia elimiä osallistumaan farmasian komitean keskusteluihin. **[tark. 30]**

48) Vaikka hinnoittelu- ja korvattavuuspäätökset kuuluvat jäsenvaltioiden toimivaltaan, Euroopan lääkestrategiassa ilmoitettiin toimista, joilla tuetaan jäsenvaltioiden yhteistyötä kohtuuhintaisuuden parantamiseksi***. Vaikka tietyssä jäsenvaltiossa maksettu hinta kuvastaa kansallisen terveydenhuoltojärjestelmässä määritettyä etusijaa, hinnoittelun ja hankintojen parempi koordinointi voisi edistää lääkkeiden tasapuolisempaa ja oikea-aikaisempaa saatavuutta myös jäsenvaltioissa, joiden ostovoima on heikompi. Komissio voi tukea aloitteita, kuten lääkepolitiikkaa koskevaa Beneluxa-aloitetta ja Vallettan julistusta***. Komissio on muuttanut hinnoittelusta ja korvauksista vastaavien toimivaltaisten viranomaisten verkoston (NCAPR), joka toimi alun perin tilapäisenä foorumina, jatkuvan vapaaehtoisen yhteistyön foorumiksi, jonka tavoitteena on vaihtaa hinnoittelu-, maksu- ja hankintapolitiikkaa koskevia tietoja ja parhaita käytäntöjä lääkkeiden kohtuuhintaisuuden ja kustannustehokkuuden sekä terveydenhuoltojärjestelmän kestävyyden parantamiseksi. Komissio on sitoutunut tehostamaan tätä yhteistyötä ja tukemaan edelleen kansallisten viranomaisten välistä tiedonvaihtoa, myös lääkkeiden julkisista hankinnoista, kunnioittaen samalla täysin jäsenvaltioiden toimivaltaa tällä alalla. ***Komission olisi annettava ohjeita siitä, miten voidaan parhaiten panna täytäntöön kokonaistaloudellisesti edullisinta tarjousta koskevat perusteet julkisissa hankinnoissa. Tavoitteena on varmistaa paras vastine rahalle sen sijaan, että tarkasteltaisiin pelkästään alhaisinta hintaa koskevia perusteita.*** Komissio voi myös kutsua hinnoittelusta ja korvauksista vastaavien toimivaltaisten viranomaisten verkoston jäseniä osallistumaan farmasian komitean keskusteluihin aiheista, joilla voi olla vaikutusta hinnoittelu- tai korvauspolitiikkaan, kuten markkinoille saattamista koskevasta kannustimesta. ***Yhteishankinnoilla ei pitäisi olla haitallista vaikutusta lääkkeiden saatavuuteen maissa, jotka eivät osallistu kyseiseen hankintamenettelyyn.*** **[tark. 31]**

49) Yhteiset hankinnat joko maan sisällä tai maiden kesken voivat parantaa lääkkeiden saatavuutta, kohtuuhintaisuutta ja toimitusvarmuutta erityisesti pienemmissä maissa. Lääkkeiden yhteishankinnoista kiinnostuneet jäsenvaltiot voivat hyödyntää direktiiviä 2014/24/EU ([11]), jossa vahvistetaan julkisten ostajien hankintamenettelyt, sekä yhteishankintasopimusta ([12]) ja ehdotettua tarkistettua varainhoitoasetusta ([13]). Komissio voi jäsenvaltioiden pyynnöstä tukea asiasta kiinnostuneita jäsenvaltioita helpottamalla koordinointia, jotta potilaat unionissa voivat

([11]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2014/24/EU, annettu 26 päivänä helmikuuta 2014, julkisista hankinnoista ja direktiivin 2004/18/EY kumoamisesta (EUVL L 94, 28.3.2014, s. 65).

([12]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2022/2371, annettu 23 päivänä marraskuuta 2022, rajatylittävistä vakavista terveysuhkista ja päätöksen N:o 1082/2013/EU kumoamisesta.

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

saada lääkkeitä, sekä tietojenvaihtoa erityisesti harvinaisiin ja kroonisiin sairauksiin tarkoitetuista lääkkeistä. ***Lääkkeiden yhteishankintaan lääketieteellisenä vastatoimena rajatylittävissä vakavissa terveysuhkissa sovelletaan Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2022/2371*** ([14]) ***säännöksiä.*** **[tark. 32]**

50) Tarvitaan kriteeriperusteinen määritelmä ”täyttämättömille lääketieteellisille tarpeille”, jotta voidaan tarjota kannustimia lääkkeiden kehittämiseen sellaisia terapia-alueita varten, joihin ei nykyisin ole saatavilla riittävästi hoitokeinoja. Sen varmistamiseksi, että täyttämättömän lääketieteellisen tarpeen käsite vastaa tieteellistä ja teknologista kehitystä sekä nykytietämystä sairauksista, joihin ei ole riittäviä hoitokeinoja, ***ja estää tietosuojan laajennukset, jotka eivät olisi tämän tavoitteen mukaisia ”täyttämättömän lääketieteellisen tarpeen” epäselvän tulkinnan vuoksi,*** komission olisi ~~täytäntöönpanosäädöksillä~~ täsmennettävä ~~ja pidettävä ajan tasalla~~ ”tyydyttävää diagnoosi-, ennaltaehkäisy- ja hoitomenetelmää”, ”korkeana pysyvää sairastuvuutta tai kuolleisuutta” ja ”merkityksellistä potilasryhmää” koskevat perusteet lääkeviraston tieteellisen arvioinnin perusteella. Lääkevirasto pyytää [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] nojalla perustetun kuulemismenettelyn puitteissa palautetta monilta eri viranomaisilta tai elimiltä, joiden toiminta liittyy lääkkeiden elinkaaren eri vaiheisiin, ja ottaa huomioon myös EU:n tason tai jäsenvaltioiden väliset tieteelliset aloitteet, jotka liittyvät täyttämättömien lääketieteellisten tarpeiden analysointiin, sairauksien aiheuttamaan rasitukseen sekä tutkimus- ja kehitystyön painopisteiden asettamiseen. ***Lääkeviraston olisi myös pyydettävä palautetta muilta asiaankuuluvilta sidosryhmiltä, myös merkityksellisiltä potilasryhmiltä.*** Jäsenvaltiot voivat myöhemmin käyttää ”täyttämätöntä lääketieteellistä tarvetta” koskevia perusteita määrittääkseen erityistä huomiota vaativia terapia-alueita***, mutta näiden perusteiden ei tarvitse vaikuttaa automaattisesti lääkkeiden hinnoittelua ja korvattavuutta koskeviin jäsenvaltioiden päätöksiin, joissa olisi otettava huomioon muita tekijöitä kuin tässä direktiivissä vahvistettu määritelmä, erityisesti terveysteknologian arviointi***. **[tark. 33]**

(50 a) ”Täyttämättömän lääketieteellisen tarpeen” määritelmässä esiintyvän sairastuvuuden käsitteen olisi katettava useita tekijöitä. Sairastuvuus olisi ymmärrettävä siten, että siihen sisältyy potilaiden elämänlaatuun liittyviä näkökohtia, sairauden ja hoidon aiheuttama suuri rasitus sekä kyvyttömyys suoriutua arjen toiminnoista. ”Täyttämättömän lääketieteellisen tarpeen” arvioinnissa olisi sen vuoksi otettava huomioon merkitykselliset potilaskokemustiedot. **[tark. 34]**

51) Uusien käyttöaiheiden sisällyttäminen myyntiluvan saaneisiin lääkkeisiin parantaa potilaiden mahdollisuuksia saada lisää hoitoja, minkä vuoksi sitä olisi edistettävä.

(51 a) Patenttisuojattomien lääkkeiden käyttötarkoituksen muuttamista uusien hoitovaihtoehtojen kehittämiseksi olisi tuettava, koska se voi lisätä saatavuutta kohtuuhintaisesti ja tarjota potilaille merkittäviä hyötyjä. **[tark. 35]**

52) Uutta vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden ~~ensimmäisen~~ myyntilupahakemuksen osalta olisi tarjottava kannustimia sellaisten kliinisten lääketutkimusten toimittamiseen, joihin sisältyy vertailukohtana olemassa oleva näyttöön perustuva hoito, jotta voidaan edistää merkityksellisen vertailevan kliinisen näytön tuottamista ja siten tukea jäsenvaltioiden myöhempiä terveydenhuollon menetelmien arviointeja sekä hinnoittelua ja korvattavuutta koskevia päätöksiä. ***Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston olisi mahdollisuuksien mukaan edistettävä sellaisten vertailututkimusten käyttöä, joissa verrataan uutta vaikuttavaa ainetta olemassa olevaan hoitoon, kun ne antavat sääntelyneuvontaa ennen lääkkeiden myyntiluvan myöntämistä.*** **[tark. 36]**

53) Myyntiluvan haltijan olisi varmistettava ***vastuidensa puitteissa*** lääkkeen asianmukainen ja jatkuva saatavuus koko sen elinkaaren ajan ~~riippumatta siitä, edistetäänkö kyseisen lääkkeen toimittamista kannustimilla~~. **[tark. 37]**

54) Mikroyritysten sekä pienten ja keskisuurten yritysten, jäljempänä ’pk-yritykset’, voittoa tavoittelemattomien yhteisöjen tai yhteisöjen, joilla on vähäinen kokemus unionin järjestelmästä, olisi saatava lisäaikaa lääkkeen ~~saattamiseen markkinoille~~***hinnoittelua ja korvattavuutta koskevan hakemuksen jättämiseen*** niissä jäsenvaltioissa, joissa myyntilupa on voimassa~~, mikä on edellytyksenä sääntelyyn perustuvan dokumentaatiosuojan pidentämiselle~~ ***ja joissa jäsenvaltio on pyytänyt hakemusta***. **[tark. 38]**

55) ~~Soveltaessaan markkinoille saattamista koskeviin kannustimiin liittyviä säännöksiä~~ Myyntiluvan haltijoiden ja jäsenvaltioiden olisi tehtävä parhaansa, jotta keskinäisesti sovittu lääkkeiden toimittaminen toteutuisi asianomaisen jäsenvaltion tarpeiden mukaisesti ilman, että tarpeettomasti viivytetään tai estetään toista osapuolta käyttämästä tämän direktiivin mukaisia oikeuksiaan. **[tark. 39]**

([14]) ***Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2022/2371, annettu 23 päivänä marraskuuta 2022, rajatylittävistä vakavista terveysuhkista ja päätöksen N:o 1082/2013/EU kumoamisesta (EUVL L 314, 6.12.2022, s. 26).***

~~56)~~ ~~Jäsenvaltioilla on mahdollisuus myöntää poikkeus dokumentaatiosuojan pidentämisen edellytyksestä, jonka mukaan valmiste on saatettava markkinoille niiden alueella. Tämä voidaan tehdä antamalla lausuma siitä, ettei sääntelyyn perustuvan dokumentaatiosuoja-ajan pidentämistä vastusteta. Näin odotetaan olevan erityisesti tilanteissa, joissa markkinoille saattaminen tietyssä jäsenvaltiossa on käytännössä mahdotonta, tai koska on erityisiä syitä, joiden vuoksi jäsenvaltio haluaa markkinoille saattamisen tapahtuvan myöhemmin.~~ **[tark. 40]**

57) ~~Se, että jäsenvaltiot antavat dokumentaatiosuojan jatkamiseen liittyen asiakirjoja lääkkeiden toimittamisesta kaikissa niissä~~***Hinnoittelua ja korvattavuutta koskeva hakemus*** jäsenvaltioissa~~, joissa myyntilupa on voimassa, ja erityisesti niiden myöntämää poikkeusta jatkamisen edellytyksistä,~~ ei vaikuta missään vaiheessa jäsenvaltioiden toimivaltaan siltä osin kuin on kyse lääkkeiden toimittamisesta, hintojen vahvistamisesta tai sisällyttämisestä kansallisten sairausvakuutusjärjestelmien soveltamisalaan. ~~Jäsenvaltiot eivät luovu mahdollisuudesta pyytää asianomaisen valmisteen liikkeelle laskemista tai toimittamista milloin tahansa ennen dokumentaatiosuoja-ajan pidentämistä, sen aikana tai sen jälkeen.~~ **[tark. 41]**

58) Vaihtoehtoinen tapa osoittaa, että lääkettä toimitetaan, on lääkkeiden sisältyminen kansallisista sairausvakuutusjärjestelmistä korvattavien lääkkeiden luetteloon ***neuvoston*** direktiivin 89/105/ETY ([15]) mukaisesti. Asiaa koskevat neuvottelut yritysten ja jäsenvaltion välillä olisi käytävä vilpittömässä mielessä. ***Asiaa koskevat neuvottelut yritysten ja jäsenvaltion välillä olisi käytävä vilpittömässä mielessä, ja kaikkien osapuolten olisi noudatettava direktiivissä 89/105/ETY vahvistettuja määräaikoja.*** **[tark. 42]**

(58 a) Rajatylittävä terveydenhuolto on potilaille merkittävä tapa saada lääkkeitä, joita he eivät muutoin mahdollisesti voisi saada. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2011/24/EU ([16]) täytäntöönpanoa olisi tuettava kaikilta osin, jotta lääkkeiden saatavuutta voidaan edistää erityisesti pienten potilasryhmien tapauksessa, esimerkiksi kun on kyse lasten sairauksista tai harvinaisista sairauksista, sillä ne ovat usein heikommassa asemassa lääkkeiden saatavuuden kannalta, tai jos lääkkeen antaminen edellyttää erityistä osaamista tai infrastruktuuria. Tässä suhteessa on tärkeää ottaa huomioon kaikki vaihtoehtoiset tavat, joilla lääkkeitä asetetaan potilaiden saataville. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi sen vuoksi hyödynnettävä hinnoittelusta ja korvattavuudesta vastaavien toimivaltaisten viranomaisten verkostoa vaihtaakseen ja jakaakseen rajatylittävää saatavuutta koskevien sopimusten täytäntöönpanoa ja neuvotteluja koskevia parhaita käytäntöjä. **[tark. 43]**

~~59)~~ ~~Jos jäsenvaltio katsoo, että sen alueen osalta ei ole noudatettu toimittamista koskevia edellytyksiä, sen olisi toimitettava perusteltu lausunto noudattamatta jättämisestä viimeistään ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean muutosmenettelyssä, joka liittyy asianomaisen kannustimen tarjoamiseen.~~ **[tark. 44]**

60) Komissio ja jäsenvaltiot seuraavat jatkuvasti kannustinjärjestelmän soveltamisesta saatuja tietoja ja kokemuksia, jotta voidaan parantaa kyseisten säännösten soveltamista, myös antamalla täytäntöönpanosäädöksiä. Komissio laatii tätä varten luettelon kansallisista yhteyspisteistä.

61) Kun asianomainen unionin viranomainen on myöntänyt pakkoluvan ~~kansanterveysuhan torjumiseksi~~***unionin oikeudessa vahvistetuin edellytyksin ja kansainvälisten sopimusten mukaisesti***, sääntelyyn perustuva dokumentaatiosuoja – jos se on edelleen voimassa – voi estää pakkoluvan tehokkaan käytön, koska se vaikeuttaa rinnakkaisvalmisteiden hyväksymistä ja siten kriisin ratkaisemiseksi tarvittavien lääkkeiden saamista. Tästä syystä dokumentaatio- ja markkinointisuoja olisi keskeytettävä~~, kun on myönnetty pakkolupa kansanterveysuhan torjumiseksi~~. Tällainen sääntelyyn perustuvan dokumentaatiosuojan keskeyttäminen olisi sallittava ainoastaan myönnetyn pakkoluvan ja sen edunsaajan osalta. Keskeytyksen on oltava myönnetyn pakkoluvan tavoitteen, alueellisen soveltamisalan, keston ja kohteen mukainen. **[tark. 45]**

62) Sääntelyyn perustuvan dokumentaatiosuojan keskeyttäminen olisi myönnettävä ainoastaan pakkoluvan voimassaoloajaksi ***jäsenvaltioissa, joissa pakkolupa on myönnetty***. Dokumentaatio- ja markkinointisuojan ”keskeyttäminen” ~~kansanterveysuhan aikana~~***asianomaisen viranomaisen unionissa myöntämän pakkoluvan mukaisesti unionin oikeudessa vahvistetuin edellytyksin ja kansainvälisten sopimusten mukaisesti*** tarkoittaa sitä, että dokumentaatio- ja markkinointisuoja ei vaikuta pakkoluvan haltijaan niin kauan kuin pakkolupa on voimassa. Kun

([15]) ***Neuvoston direktiivi 89/105/ETY, annettu 21 päivänä joulukuuta 1988, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hintojen sääntelytoimenpiteiden avoimuudesta ja niiden soveltamisesta kansallisissa sairausvakuutusjärjestelmissä (EYVL L 40, 11.2.1989, s. 8).***

([16]) ***Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2011/24/EU, annettu 9 päivänä maaliskuuta 2011, potilaiden oikeuksien soveltamisesta rajatylittävässä terveydenhuollossa (EUVL L 88, 4.4.2011, s. 45).***

pakkoluvan voimassaolo päättyy, dokumentaatio- ja markkinointisuojan on palattava voimaan. Keskeyttäminen ei saisi johtaa alkuperäisen voimassaoloajan pidentymiseen. **[tark. 46]**

63) Rinnakkaisvalmisteiden, biosimilaarien, hybridilääkkeiden ja biologisten hybridilääkkeiden myyntiluvan hakijat voivat tällä hetkellä suorittaa tutkimuksia ja kokeita sekä toteuttaa vaadittuja käytännön toimenpiteitä, jotka ovat tarpeen sääntelyyn perustuvan luvan saamiseksi kyseisille lääkkeille vertailuvalmisteen patentin tai lisäsuojatodistuksen suoja-aikana ilman, että tätä pidetään patentin tai lisäsuojatodistuksen loukkauksena. Tämän rajoitetun poikkeuksen soveltaminen on kuitenkin hajanaista eri puolilla unionia, ja viitevalmisteeseen perustuvien rinnakkaisvalmisteiden, biosimilaarien, hybridilääkkeiden ja biologisten hybridilääkkeiden markkinoille tulon helpottamiseksi on tarpeen selkeyttää poikkeuksen soveltamisalaa, jotta varmistetaan sen yhdenmukainen soveltaminen kaikissa jäsenvaltioissa niin edunsaajien kuin poikkeuksen kattamien toimintojen osalta. Poikkeuksen on rajoituttava sellaisten tutkimusten, kokeiden ja muiden toimenpiteiden suorittamiseen, joita tarvitaan sääntelyyn perustuvaa myyntilupamenettelyä, terveydenhuollon menetelmien arviointia ja hinnoittelua ja korvattavuutta koskevien pyyntöjen käsittelyä varten, vaikka tämä saattaa edellyttää huomattavaa määrää koetuotantoa valmistuksen luotettavuuden osoittamiseksi. Sääntelyyn perustuvaa lupaprosessia varten koetuotannon tuloksena saatuja lopullisia lääkkeitä ei voida käyttää kaupallisiin tarkoituksiin viitevalmisteen patentin tai lisäsuojatodistuksen suoja-aikana.

64) Poikkeus mahdollistaa ***kaikki tarvittavat toimet rinnakkaisvalmisteiden oikea-aikaisen saatavuuden tueksi,*** muun muassa tutkimusten tekemisen hinnoittelu- ja korvattavuuspäätösten tueksi sekä patenttisuojattujen vaikuttavien aineiden valmistuksen tai hankkimisen myyntilupahakemuksia varten kyseisenä ajanjaksona, mikä edistää ***lääkkeiden, erityisesti*** rinnakkaisvalmisteiden ja biosimilaarien***, oikea-aikaista*** markkinoille tuloa heti ensimmäisestä päivästä sen jälkeen, kun patentin tai lisäsuojatodistuksen voimassaolo lakkaa. **[tark. 47]**

65) ***Rinnakkaisvalmisteiden ja biosimilaarien oikea-aikaista saatavuutta korostettiin ensisijaisina tavoitteina neuvoston päätelmissä lääkejärjestelmien tasapainon vahvistamisesta Euroopan unionissa ja sen jäsenvaltioissa*** [17]***, neuvoston päätelmissä lääkkeiden ja lääkinnällisten laitteiden saatavuudesta – kohti vahvempaa ja kestävämpää EU:ta*** [18] ***ja EU:n vaihtoehdoista lääkkeiden saatavuuden parantamiseksi 2 päivänä maaliskuuta 2017 annetussa Euroopan parlamentin päätöslauselmassa*** [19]**.** Toimivaltaisten viranomaisten olisi evättävä sellaisen myyntilupahakemuksen validointi, jossa viitataan viitevalmistetta koskeviin tietoihin, ainoastaan tässä direktiivissä säädettyjen perusteiden nojalla. Sama koskee kaikkia myyntiluvan myöntämistä, muuttamista, keskeyttämistä, rajoittamista tai peruuttamista koskevia päätöksiä. Toimivaltaiset viranomaiset eivät voi perustaa päätöstään mihinkään muihin perusteisiin. Kyseiset päätökset eivät etenkään voi perustua viitevalmisteen patentti- tai lisäsuojatodistusstatukseen. **[tark. 48]**

(65a) Yhteinen terveys -lähestymistapa on tarpeen, jotta voidaan puuttua mikrobilääkeresistenssiin, joka on yksi merkittävimmistä nykyisistä terveysuhkista. Arvioiden mukaan yli 35 000 ihmistä unionissa / Euroopan talousalueella ja yli 1,2 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti kuolee vuosittain suoraan antibioottiresistenttien bakteerien aiheuttaman infektion seurauksena [20]***. Kattavaa yhteistyötä tarvitaan eri alojen välillä ja maailmanlaajuisesti. Tällä direktiivillä otetaan käyttöön koordinoitu toiminta, jotta voidaan varmistaa ympäristöriskien ehkäiseminen ja minimointi koko toimitusketjussa, käytössä ja hävittämisessä, potilaiden, kuluttajien ja terveydenhuollon ammattihenkilöiden tietoisuuden lisääminen sekä mikrobilääkkeiden maltillinen ja vastuullinen käyttö.*** **[tark. 49]**

66) Mikrobilääkeresistenssin haasteeseen vastaamiseksi mikrobilääkkeet olisi pakattava määrinä, jotka soveltuvat kyseisen valmisteen kannalta merkitykselliseen hoitosykliin, ***mahdollisuuksien mukaan yksikkökohtainen jakelu mukaan lukien,*** ja lääkemääräystä edellyttäviä mikrobilääkkeitä koskevilla kansallisilla säännöillä varmistetaan, että niitä jaellaan lääkemääräyksen mukaisia määriä vastaavasti. ***Tarvittavien yksiköiden täsmällistä määrää vastaava jakelu voisi auttaa torjumaan mikrobilääkeresistenssiä sekä ympäristövaikutuksia.*** **[tark. 50]**

([17]) ***EUVL C 269, 23.7.2016, s. 31.***
([18]) ***EUVL C 269 I, 7.7.2021, s. 3.***
([19]) ***EUVL C 263, 25.7.2018, s. 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, Vol. 399, N:o 10325, s. 629–655.***

67) Vastuu tietojen antamisesta terveydenhuollon ~~ammattilaisille~~***ammattihenkilöille*** ja potilaille mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä, varastoinnista ja hävittämisestä kuuluu yhteisesti myyntiluvan haltijoille ja jäsenvaltioille~~, joiden~~***. Jäsenvaltioiden*** olisi varmistettava asianmukainen ~~keräysjärjestelmä~~***keräys- ja hävitysjärjestelmä*** kaikille lääkkeille. **[tark. 51]**

(67 a) Farmaseuttisen henkilöstön ja muiden terveydenhuollon ammattihenkilöiden olisi osallistuttava mikrobilääkkeiden käytön hallintaan, myös antamalla neuvoja antibioottien ja muiden mikrobilääkkeiden maltillisesta käytöstä sekä niiden asianmukaisesta hävittämisestä. **[tark. 52]**

68) Vaikka tällä direktiivillä rajoitetaan mikrobilääkkeiden käyttöä asettamalla ~~tietyt mikrobilääkkeiden luokat~~***antibiootit ja mikrobilääkkeet, joiden osalta on todettu resistenssiriski,*** lääkemääräystä edellyttäviksi, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi unionin kasvavan mikrobilääkeresistenssin vuoksi harkittava ***erinäisiä*** lisätoimenpiteitä, ~~kuten~~***mukaan lukien*** lääkemääräyksen edellyttämistä aiempaa useammista mikrobilääkkeistä***, tiettyjen mikrobilääkkeiden käytön rajoittamista sairaalakäyttöön, terveydenhuollon ammattihenkilöiden pakollista koulutusta lääkkeiden käytön ympäristövaikutuksista ja mikrobilääkkeiden käytön hallinnasta*** tai pakollisia diagnostisia testejä ennen lääkemääräyksen antamista. Jäsenvaltioiden ***olisi myös varmistettava, että käytössä on ympäristössä olevia lääkeaineita koskevan Euroopan unionin strategisen lähestymistavan mukaisesti toimenpiteitä, joilla suojataan antibioottivalmisteiden määrääminen vaikuttamiselta, joka johtuu lääkkeitä määräävälle henkilöille suoraan tai välillisesti tarjottavista kaikenlaisista taloudellisista kannustimista, kun otetaan huomioon mikrobilääkeresistenssiin liittyvät riskit ja jotta vältetään ympäristölle aiheutuvia riskejä. Lisäksi useiden antimikrobisten vaikuttavien aineiden yhdistetty käyttö saattaa olla mikrobilääkeresistenssin kehittymisen kannalta erityisen riskialtista. Tällaista yhdistettyä käyttöä olisi sen vuoksi määrättävä vain poikkeustapauksissa, joissa yhdistelmän hyöty-riskisuhde on suotuisa.*** Toimivaltaisten viranomaisten olisi ***edistettävä nopeiden diagnostisten testien saatavuutta jäsenvaltioissa ja*** harkittava tällaisia lisätoimenpiteitä alueellaan vallitsevan mikrobilääkeresistenssitason ja potilaiden tarpeiden perusteella. **[tark. 53]**

69) Lääkejäämien aiheuttama vesien ja maaperän pilaantuminen on kasvava ympäristöongelma, ja on olemassa tieteellistä näyttöä siitä, että kyseisten aineiden esiintyminen ympäristössä niiden valmistuksen, käytön ja hävittämisen vuoksi aiheuttaa riskin ympäristölle ja kansanterveydelle. Lainsäädännön arvioinnin perusteella on tarpeen vahvistaa nykyisiä toimenpiteitä, joilla vähennetään lääkkeiden elinkaarivaikutuksia ympäristöön ja kansanterveyteen. Tämän ~~asetuksen~~***direktiivin*** mukaisilla toimenpiteillä täydennetään ympäristöalan tärkeimpiä säädöksiä, erityisesti vesipuitedirektiiviä 2000/60/EY ([21]), ympäristönlaatunormidirektiiviä 2008/105/EY ([22]), pohjavesidirektiiviä 2006/118/EY ([23]), yhdyskuntajätevesidirektiiviä 91/271/ETY ([24]), juomavesidirektiiviä (EU) 2020/2184 ([25])~~ja,~~ teollisuuden päästödirektiiviä 2010/75/EU ([26]) ***ja jätepuitedirektiiviä 2008/98/EY*** ([27]). **[tark. 54]**

(69 a) Vaikuttavien aineiden päästöt valmistuksen aikana voivat olla uhka ympäristölle ja kansanterveydelle. Sen vuoksi ympäristöriskejä olisi arvioitava ja torjuttava lääkkeiden koko elinkaaren ajan alkaen valmistuksesta, kattaen käytön ja päättyen hävittämiseen. **[tark. 55]**

(69 b) Lääkkeiden yhtenäispakkaaminen erityisesti sairaala-apteekeissa, joissa lääkkeet pakataan ja jaellaan irtotavarana, voisi johtaa käytettyjen pakkausmateriaalien vähenemiseen ja siten vaikuttaa osaltaan lääkkeiden, myös niiden jätteiden, ympäristöjalanjälkeen. Se voi myös osaltaan lieventää lääkepulaa ja

([21]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2000/60/EY, annettu 23 päivänä lokakuuta 2000, yhteisön vesipolitiikan puitteista (EYVL L 327, 22.12.2000, s. 1).

([22]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2008/105/EY, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, ympäristönlaatunormeista vesipolitiikan alalla, neuvoston direktiivien 82/176/ETY, 83/513/ETY, 84/156/ETY, 84/491/ETY ja 86/280/ETY muuttamisesta ja myöhemmästä kumoamisesta sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2000/60/EY muuttamisesta (EUVL L 348, 24.12.2008, s. 84).

([23]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2006/118/EY, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006, pohjaveden suojelusta pilaantumiselta ja huononemiselta (EUVL L 372, 27.12.2006, s. 19).

([24]) Neuvoston direktiivi 91/271/ETY, annettu 21 päivänä toukokuuta 1991, yhdyskuntajätevesien käsittelystä (EYVL L 135, 30.5.1991, s. 40).

([25]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2020/2184, annettu 16 päivänä joulukuuta 2020, ihmisten käyttöön tarkoitetun veden laadusta (uudelleenlaadittu) (EUVL L 435, 23.12.2020, s. 1).

([26]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/75/EU, annettu 24 päivänä marraskuuta 2010, teollisuuden päästöistä (yhtenäistetty ympäristön pilaantumisen ehkäiseminen ja vähentäminen) (uudelleenlaadittu toisinto) (EUVL L 334, 17.12.2010, s. 17).

([27]) ***Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2008/98/EY, annettu 19 päivänä marraskuuta 2008, jätteistä ja tiettyjen direktiivien kumoamisesta (EUVL L 312, 22.11.2008, s. 3).***

mikrobilääkeresistenssiä. Kaikki merkitykselliset tiedot sisältävän kerta-annosyksikön käyttö sairaalaympäristössä voisi lisäksi pienentää lääkityspoikkeaman riskiä ja siten parantaa potilaan suojelua. Jäsenvaltioiden olisi edistettävä kerta-annoksen sisältävien valmiiksi leikattujen läpipainopakkausten käyttöä sairaalaympäristössä ja tarvittaessa asteittain myös yleisölle avoimissa apteekeissa. **[tark. 56]**

(69 c) Lääkeaineiden käyttö ihmisille ja eläimille tarkoitetuissa lääkkeissä, myös mikrobilääkkeissä, on lisännyt niiden pitoisuuksia monissa luonnollisissa varastoissa, kuten maaperässä, sedimenteissä ja vesistöissä, 20 viime vuoden aikana ja niiden pitoisuudet ympäristössä lisääntyvät todennäköisesti edelleen väestön kasvaessa ja ikääntyessä. Lääkkeiden päästäminen ympäristöön voi vahingoittaa ekosysteemejä ja luonnonvaraista kasvistoa ja eläimistöä mutta myös heikentää noiden samojen lääkkeiden tehokkuutta. Tiettyjen lääkeaineiden kemiallinen ja metabolinen stabiilius tarkoittaa, että jopa 90 prosenttia niiden tehoaineista pääsee käytön jälkeen ympäristöön alkuperäisessä muodossaan. **[tark. 57]**

70) Lääkkeiden myyntilupahakemuksiin unionissa olisi sisällyttävä ympäristöriskien arviointi ja riskienhallintatoimenpiteet. Jos hakija ei toimita kattavaa tai riittävän perusteltua ympäristöriskien arviointia tai ei ehdota riskienhallintatoimenpiteitä, joilla puututaan riittävästi ympäristöriskien arvioinnissa havaittuihin riskeihin, myyntilupa olisi evättävä. Ympäristöriskien arviointia olisi päivitettävä, kun merkityksellisistä riskeistä tulee saataville uutta dataa tai tietämystä.

(70 a) Poikkeustapauksissa, joissa ympäristöriskien arviointi on puuttuvien tietojen vuoksi puutteellinen ja myyntiluvan haltija voi perustella tämän asianmukaisesti ja näyttää tämän toteen, lääke olisi edelleen voitava saattaa markkinoille kansanterveydellisistä syistä tietyin luvan myöntämisen jälkeisin edellytyksin ja velvoittein. Jos lääkkeelle on myönnetty myyntilupa ja ympäristöriskien arviointi on puuttuvien tietojen vuoksi puutteellinen, myyntiluvan haltijan olisi toimitettava toteutettu ympäristöriskien arviointi viranomaisten kanssa sovitussa määräajassa ja täytettävä kaikki muut luvan myöntämisen jälkeiset velvoitteet. **[tark. 58]**

71) Myyntiluvan hakijoiden olisi otettava huomioon muiden EU:n oikeudellisten kehysten mukaiset ympäristöriskien arviointimenettelyt, joita kemikaaleihin saatetaan soveltaa niiden käytöstä riippuen. Tämän asetuksen lisäksi on neljä keskeistä sääntelykehystä: i) teollisuuskemikaalit (REACH, asetus (EY) N:o 1907/2006); ii) biosidit (asetus (EU) N:o 528/2012); iii) kasvinsuojeluaineet (asetus (EY) N:o 1107/2009); ja iv) eläinlääkkeet (asetus (EU) 2019/6). Osana vihreän kehityksen ohjelmaa komissio on ehdottanut kemikaaleja koskevaa ”yksi arviointi ainetta kohti” -toimintamallia ([28]), jotta voidaan lisätä rekisteröintijärjestelmän tehokkuutta ja vähentää kustannuksia ja tarpeettomia eläinkokeita. ***Ympäristöriskien arviointi kattaa tuotantoon liittyvät riskit. Asiaa koskevan unionin ja jäsenvaltioiden lainsäädännön noudattaminen ympäristönsuojelun osalta valmistusvaiheessa olisi yleensä katsottava tuotannon kannalta asianmukaiseksi riskienhallintatoimenpiteeksi. Tätä olisi myös sovellettava tuotantoon kolmansissa maissa, joiden ympäristönsuojelun taso vastaa unionin tasoa. Ympäristöystävällisemmät lääkkeet vaikuttaisivat myönteisesti ihmisten terveyteen.*** **[tark. 59]**

72) Valmistuspaikoista peräisin olevat mikrobilääkkeiden päästöt ympäristöön voivat aiheuttaa mikrobilääkeresistenssiä, joka on maailmanlaajuinen huolenaihe riippumatta siitä, missä päästöt tapahtuvat. Sen vuoksi ympäristöriskien arvioinnin soveltamisalaa olisi laajennettava kattamaan mikrobilääkkeille resistenttien kantojen valikoitumisen riski mikrobilääkkeiden koko elinkaaren ajan, valmistus mukaan luettuna. ***Tämän direktiivin antopäivänä ympäristöriskien arviointia varten ei ole tieteellisesti hyväksyttyä menetelmää, jolla mitattaisiin muuta mikrobilääkeresistenssiä kuin antibioottiresistenssiä. Komissio olisi sen vuoksi Euroopan lääkevirastoa (EMA), Euroopan tautienehkäisy- ja -valvontakeskusta (ECDC) ja Euroopan ympäristökeskusta (EEA) kuultuaan annettava ohjeet siitä, kuinka ympäristöriskien arviointi toteutetaan mikrobilääkkeille resistenttien kantojen valikoitumisen osalta, kun on kyse muista mikrobeista kuin bakteereista.*** **[tark. 60]**

73) Ehdotukseen sisältyy myös säännöksiä riskiperusteisesta lähestymistavasta, joka koskee ympäristöriskien arviointiin liittyviä myyntiluvan haltijoiden velvoitteita ennen lokakuuta 2005 ja vaikuttavien aineiden ympäristöriskien arviointitietoja sisältävän monografiajärjestelmän perustamista. Tämän ympäristöriskien arviointitietoja sisältävän monografiajärjestelmän olisi oltava hakijoiden käytettävissä, kun ne tekevät ympäristöriskien arviointia uutta hakemusta varten.

([28]) Komission tiedonanto Euroopan parlamentille, Eurooppa-neuvostolle, neuvostolle, Euroopan talous- ja sosiaalikomitealle ja alueiden komitealle, Euroopan vihreän kehityksen ohjelma, Bryssel (2019) (COM(2019) 640 final).

74) Ennen lokakuuta 2005 ilman ympäristöriskien arviointia myyntiluvan saaneita lääkkeitä varten olisi vahvistettava erityiset säännökset, joilla perustetaan riskiperustainen priorisointiohjelma, jonka mukaisesti myyntiluvan haltijoiden olisi toimitettava tai päivitettävä ympäristöriskien arviointi.

(74 a) Tiedon saannista, yleisön osallistumisoikeudesta päätöksentekoon sekä muutoksenhaku- ja vireillepano-oikeudesta ympäristöasioissa tehdyn Århusin yleissopimuksen ([29]) mukaan yleisöllä on oikeus saada tietoa ympäristöasioista, myös farmaseuttisen tuotteen ympäristövaikutusten arvioinnista. **[tark. 61]**

75) Kypros, Irlanti, Malta ja Pohjois-Irlanti ovat perinteisesti olleet riippuvaisia lääkkeiden toimittamisesta muista Yhdistyneen kuningaskunnan osista kuin Pohjois-Irlannista tai niiden kautta. Ison-Britannian ja Pohjois-Irlannin yhdistyneen kuningaskunnan erottua Euroopan unionista ja Euroopan atomienergiayhteisöstä on lääkepulan ehkäisemiseksi ja viime kädessä kansanterveyden suojelun korkean tason varmistamiseksi tarpeen sisällyttää tähän direktiiviin erityisiä poikkeuksia, jotka koskevat lääkkeiden toimittamista Kyprokseen, Irlantiin, Maltaan ja Pohjois-Irlantiin muista Yhdistyneen kuningaskunnan osista kuin Pohjois-Irlannista tai niiden kautta. Jotta varmistetaan unionin oikeuden yhdenmukainen soveltaminen jäsenvaltioissa, Kyproksessa, Irlannissa ja Maltassa sovellettavien poikkeusten olisi oltava luonteeltaan ainoastaan väliaikaisia.

76) Kun lastenlääkettä koskeva hyväksytty tutkimusohjelma on johtanut lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksyntään sellaiselle valmisteelle, joka on jo markkinoilla muita käyttöaiheita varten, myyntiluvan haltija olisi velvoitettava saattamaan valmiste samoille markkinoille kahden vuoden kuluessa lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksymisestä, jotta voidaan varmistaa erityisesti lastenlääkkeiksi hyväksyttyjen valmisteiden saaminen käyttöön kaikkia lapsia varten unionissa.

77) Kansanterveyden turvaamiseksi on tarpeen varmistaa lapsia koskevia käyttöaiheita varten hyväksyttyjen turvallisten ja tehokkaiden lääkkeiden jatkuva saatavuus. Näin ollen niitä tapauksia varten, joissa myyntiluvan haltija aikoo poistaa tällaisen lääkkeen markkinoilta, olisi oltava käytössä järjestely, jonka ansiosta kyseinen lääke on jatkossakin saatavilla lapsiväestön käyttöön. Jotta tämä olisi mahdollista, tällaisista aikomuksista olisi ilmoitettava lääkevirastolle hyvissä ajoin ja siitä olisi tiedotettava yleisesti.

78) Sekä myyntiluvan haltijoille että toimivaltaisille viranomaisille koituvan tarpeettoman hallinnollisen ja taloudellisen rasitteen välttämiseksi olisi otettava käyttöön tiettyjä yhdenmukaistamistoimenpiteitä ”oletusarvona digitaalisuus” -periaatteen mukaisesti. Myyntilupahakemukset sekä myyntiluvan ehtoja koskevat muutoshakemukset olisi voitava tehdä sähköisesti.

79) Rinnakkaisvalmisteiden ja biosimilaarien osalta ei yleensä tarvitse laatia eikä toimittaa riskienhallintasuunnitelmaa, koska sellainen on olemassa viitevalmisteen osalta, lukuun ottamatta erityistapauksia, joissa riskienhallinta-suunnitelma olisi esitettävä. Lisäksi myyntilupa olisi yli yleensä myönnettävä rajoittamattomaksi ajaksi; ainoastaan lääkkeen turvallisuuteen liittyvistä perustelluista syistä voidaan poikkeuksellisesti päättää yhdestä uudistamisesta.

80) Jos kansanterveyteen kohdistuu riski, myyntiluvan haltijan tai toimivaltaisten viranomaisten olisi voitava asettaa kiireellisiä turvallisuutta tai tehoa koskevia rajoituksia omasta aloitteestaan. Tällaisessa tapauksessa, kun lausuntopyyntömenettely on käynnistetty, olisi vältettävä päällekkäisiä arviointeja.

81) Potilaiden tarpeisiin vastaamiseksi yhä useammat innovatiiviset lääkkeet ovat peräisin muista tuotteista tai niitä yhdistetään muihin tuotteisiin, joita voidaan valmistaa tai testata ja joita säännellään useamman kuin yhden unionin lainsäädäntökehyksen nojalla. Myös samoja tuotantopaikkoja valvovat yhä useammin unionin eri lainsäädäntökehysten nojalla perustetut viranomaiset. Jotta varmistetaan tällaisten tuotteiden turvallinen ja tehokas tuotanto ja valvonta ja mahdollistetaan tuotteiden asianmukainen jakelu potilaille, on tärkeää varmistaa johdonmukaisuus. Johdonmukaisuus ja riittävä yhdenmukaistaminen voidaan varmistaa ainoastaan asianmukaisella yhteistyöllä kehitettäessä unionin eri lainsäädäntökehysten mukaisesti sovellettavia käytäntöjä ja periaatteita. Sen vuoksi asianmukainen yhteistyö olisi sisällytettävä useisiin tämän direktiivin säännöksiin, kuten luokitteluneuvontaa, valvontaa tai ohjeistojen laatimista koskeviin säännöksiin.

([29]) ***EUVL L 124, 17.5.2005, s. 4.***

82) Niiden tuotteiden osalta, joissa on mukana sekä lääke että lääkinnällinen laite, olisi täsmennettävä kummankin asiaankuuluvan sääntelykehyksen sovellettavuus ja varmistettava näiden kahden sovellettavan sääntelykehyksen asianmukainen vuorovaikutus. Samaa olisi sovellettava lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmiin.

83) Sen varmistamiseksi, että toimivaltaisilla viranomaisilla on kaikki arviointiin tarvittavat tiedot, kun on kyse lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteistä yhdistelmistä tai lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmistä, myyntiluvan hakijan olisi toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän tai lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmän turvallisen ja tehokkaan käytön. Toimivaltaisen viranomaisen olisi arvioitava kyseisen kiinteän yhdistelmän hyöty-riskisuhde ottaen huomioon lääkkeen käytön soveltuvuus yhdessä lääkinnällisen laitteen tai muun tuotteen kanssa.

84) Sen varmistamiseksi, että toimivaltaisilla viranomaisilla on kaikki arviointiin tarvittavat tiedot, kun on kyse yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävistä lääkkeistä (toisin sanoen lääkkeet, jotka esitetään yhdistelmänä lääkinnällisen laitteen kanssa tai joita on tarkoitus käyttää yhdessä valmisteyhteenvedossa mainitun lääkinnällisen laitteen kanssa), myyntiluvan hakijan olisi toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön ottaen huomioon sen käytön yhdessä kyseisen lääkinnällisen laitteen kanssa. Toimivaltaisen viranomaisen olisi arvioitava kyseisen lääkkeen hyöty-riskisuhde ottaen huomioon myös lääkkeen käytön yhdessä kyseisen lääkinnällisen laitteen kanssa.

85) Direktiivissä selvennetään myös, että lääkinnällisen laitteen, joka on osa kiinteää yhdistelmää, on täytettävä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/745 ([30]) liitteessä I vahvistetut yleiset turvallisuus- ja suorituskykyvaatimukset. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävän lääkkeen on täytettävä kaikki asetuksen (EU) 2017/745 vaatimukset. Jos yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävän lääkkeen vaikutus ei ole toissijainen lääkinnällisen laitteen vaikutukseen nähden, lääkkeen on täytettävä tämän direktiivin ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] vaatimukset ottaen huomioon lääkkeen käyttö lääkinnällisen laitteen kanssa, sanotun kuitenkaan rajoittamatta asetuksen (EU) 2017/745 erityisten vaatimusten soveltamista.

86) Kaikkien näiden tuotteiden (lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteät yhdistelmät, yksinomaan lääkinnällisten laitteiden kanssa käytettävät lääkkeet ja lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmät) kyseessä ollessa toimivaltaisen viranomaisen olisi myös voitava pyytää myyntiluvan hakijaa toimittamaan kaikki tarvittavat lisätiedot, ja myyntiluvan hakijalla olisi oltava velvollisuus toimittaa tällaiset pyydetyt tiedot. Kun on kyse yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävästä lääkkeestä, jonka vaikutus ei ole toissijainen lääkinnällisen laitteen vaikutukseen nähden, myyntiluvan hakijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, joissa otetaan huomioon sen käyttö kyseisen lääkkeen kanssa ja jotka ovat merkityksellisiä lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan kannalta, sanotun kuitenkaan rajoittamatta [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] erityisten vaatimusten soveltamista.

87) Kun on kyse lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteästä yhdistelmästä sekä lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmistä, myyntiluvan haltijalla on yleinen vastuu myös koko tuotteesta sen osalta, että lääke on tämän direktiivin ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] vaatimusten mukainen, ja sen olisi varmistettava kyseisten alojen välisen tiedonkulun koordinointi lääkkeen koko arviointiprosessin ja elinkaaren ajan.

88) Lääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa myyntiluvan haltija on vastuussa vaikuttavan aineen, apuaineen tai minkä tahansa muun aineen, jota käytetään lääkkeen valmistuksessa ja joka on tarkoitettu osaksi lääkettä tai jonka oletetaan esiintyvän lääkkeessä (kuten epäpuhtaudet, hajoamistuotteet tai kontaminantit), jäljittämisestä tarvittaessa.

([30]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/745, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017, lääkinnällisistä laitteista, direktiivin 2001/83/EY, asetuksen (EY) N:o 178/2002 ja asetuksen (EY) N:o 1223/2009 muuttamisesta sekä neuvoston direktiivien 90/385/ETY ja 93/42/ETY kumoamisesta (EUVL L 117, 5.5.2017, s. 1).

89) Kansanterveyden turvaamiseksi myyntiluvan haltijoiden olisi voitava varmistaa kaikkien sellaisten aineiden jäljitettävyys, joita käytetään tai joiden on tarkoitus esiintyä tai joiden odotetaan esiintyvän lääkkeessä kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa, ja tunnistaa luonnolliset henkilöt tai oikeushenkilöt, joilta näitä aineita on toimitettu niille. Sen vuoksi olisi oltava käytössä menettelyt ja järjestelmät näiden tietojen antamiseksi silloin, kun se on tarpeen lääkkeiden laadun, turvallisuuden tai tehon varmistamiseksi.

90) On hyvin tiedossa, että farmaseuttisten tuotteiden kehittäminen ja siihen liittyvä teknologia kehittyvät nopeasti. Viime vuosikymmeninä on saatu käyttöön uusia lääkeryhmiä, joita ovat esimerkiksi biologiset lääkkeet, biosimilaarit ja pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet, ja tulevaisuudessa myös bakteriofagihoidot. Nämä valmisteryhmät saattavat joissakin tapauksissa edellyttää mukautettuja sääntöjä, jotta niiden erityispiirteet voidaan ottaa täysimääräisesti huomioon. Tulevaisuuteen suuntautuvaan lainsäädäntökehykseen olisi sen vuoksi sisällyttävä säännöksiä, jotka mahdollistavat tällaiset mukautetut kehykset, joissa sovelletaan tiukkoja kriteerejä ja joiden osalta komissiolla on säädösvaltaa Euroopan lääkeviraston tieteellisten lausuntojen pohjalta.

91) Mukautuksissa voi olla kyse vaatimusten mukauttamisesta, tiukentamisesta, niistä poikkeamisesta tai niiden soveltamisen lykkäämisestä verrattuna tavanomaisiin lääkkeisiin sovellettaviin vaatimuksiin. Niihin voivat sisältyä erityisesti muutokset tällaisia lääkkeitä koskeviin asiakirja-aineistovaatimuksiin, tapa, jolla hakijat osoittavat niiden laadun, turvallisuuden ja tehon, tai räätälöidyt tuotantotarkastukset ja hyviä tuotantotapoja koskevat vaatimukset sekä lisävalvontamenetelmät ennen lääkkeiden antamista ja käyttöä ja niiden aikana. Mukautuksissa ei kuitenkaan pitäisi ylittää sitä, mikä on tarpeen lääkkeiden erityisominaisuuksiin mukautumista koskevan tavoitteen saavuttamiseksi.

92) Terveysuhkiin, erityisesti mikrobilääkeresistenssin ilmaantumiseen, varautumisen ja reagoimisen parantamiseksi saatetaan tarvita mukautettuja kehyksiä, jotta mikrobilääkkeiden koostumusta on helpompi muuttaa nopeasti niiden tehon säilyttämiseksi. Vakiintuneiden foorumien käyttö mahdollistaisi kyseisten lääkkeiden tehokkaan ja oikea-aikaisen mukauttamisen kliiniseen tilanteeseen.

93) Jotta optimoitaisiin resurssien käyttö sekä myyntiluvan hakijoiden että toimivaltaisten viranomaisten kannalta ja vältettäisiin ***sellaisten*** lääkkeiden kemiallisten vaikuttavien aineiden päällekkäiset arvioinnit***, joihin sisältyy solu- ja geeniterapioita***, myyntiluvan hakijoiden olisi voitava käyttää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta tai Euroopan farmakopean monografiaa sen sijaan, että ne toimittaisivat asiaankuuluvat tiedot liitteen II vaatimusten mukaisesti. Lääkevirasto voi myöntää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen, jos Euroopan farmakopean monografia tai jokin toinen vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus eivät jo kata asianomaista vaikuttavaa ainetta koskevia asiaankuuluvia tietoja. Komissiolle olisi siirrettävä valta vahvistaa menettely vaikuttavan aineen kantatiedoston yhteistä arviointia varten. Resurssien käytön optimoimiseksi edelleen komissiolle olisi annettava valtuudet sallia todistusjärjestelmän käyttö myös täydentävien ***kantatiedostojen, myös*** laatua koskevien kantatiedostojen***,*** osalta eli niiden, jotka koskevat muita vaikuttavia aineita kuin kemiallisia vaikuttavia aineita tai muita aineita, joita esiintyy lääkkeessä tai käytetään lääkkeen valmistuksessa ja joita edellytetään liitteen II mukaisesti, esimerkiksi uusien apuaineiden, liitännäisaineiden, ***raaka-aineiden, virusvektorien ja muiden lähtöaineiden, kasvualustojen,*** radiofarmaseuttisten esiasteiden ja vaikuttavan aineen välituotteiden osalta, kun välituote on itsessään kemiallinen vaikuttava aine tai sitä käytetään yhdessä biologisen aineen kanssa***, sekä soluterapian ja geeniterapian valmistuksessa käytettäviä raaka-aineita ja lähtöaineita***. **[tark. 62]**

94) Kansanterveyteen ja oikeudelliseen johdonmukaisuuteen liittyvistä syistä sekä hallinnollisen rasitteen vähentämiseksi ja talouden toimijoiden toimintaympäristön ennakoitavuuden lisäämiseksi kaikentyyppisiin myyntilupiin tehtäviin muutoksiin olisi sovellettava yhdenmukaistettuja sääntöjä.

95) Lääkkeen myyntiluvan ehtoja voidaan muuttaa sen jälkeen, kun lupa on myönnetty. Muutoksen keskeiset osatekijät vahvistetaan tässä direktiivissä, mutta komissiolle olisi siirrettävä valta vahvistaa niiden lisäksi muita tarvittavia osatekijöitä, mukauttaa järjestelmää tieteelliseen ja teknologiseen kehitykseen, digitalisaatio mukaan luettuna, ja varmistaa, että vältetään sekä myyntiluvan haltijoiden että toimivaltaisten viranomaisten tarpeeton hallinnollinen rasite.

96) Data-analytiikkaa ja datainfrastruktuuria koskeva tieteellinen ja teknologinen kehitys antavat arvokasta tukea lääkkeiden kehittämiseen, myyntilupien myöntämiseen ja valvontaan. Digitalisaatio on vaikuttanut sääntelyyn liittyvään päätöksentekoon tekemällä siitä datavetoisempaa ja moninkertaistamalla sääntelyviranomaisten mahdollisuudet saada näyttöä lääkkeen koko elinkaaren ajan. Tässä direktiivissä tunnustetaan jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten mahdollisuus saada ja analysoida myyntiluvan hakijasta tai haltijasta

riippumattomasti toimitettuja tietoja. Tämän perusteella jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi omaaloitteisesti päivitettävä valmisteyhteenvetoa, jos uudet tehoa tai turvallisuutta koskevat tiedot vaikuttavat lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen.

97) Kliinisistä tutkimuksista saatujen yksittäisten potilastietojen saatavuus jäsennellyssä muodossa, joka mahdollistaa tilastolliset analyysit, auttaa merkittävällä tavalla sääntelyviranomaisia toimitetun näytön tulkinnassa ja antaa pohjaa lääkkeen hyöty-riskisuhdetta koskevalle sääntelyyn liittyvälle päätöksenteolle. Tällaisen mahdollisuuden sisällyttäminen lainsäädäntöön on tärkeää, jotta voidaan edistää dataan perustuvaa hyöty-riskisuhteen arviointia lääkkeen elinkaaren kaikissa vaiheissa. Sen vuoksi tässä direktiivissä annetaan jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille valtuudet pyytää tällaisia tietoja alkuperäisten myyntilupahakemusten ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisten hakemusten arvioinnin yhteydessä. Terveystietojen arkaluonteisuuden vuoksi toimivaltaisten viranomaisten olisi turvattava tietojenkäsittelytoimensa ja varmistettava, että niissä noudatetaan tietosuojaperiaatteita, joita ovat lainmukaisuus, kohtuullisuus, läpinäkyvyys, käyttötarkoituksen rajoittaminen, tietojen minimointi, paikkansapitävyys, säilytyksen rajoittaminen, eheys ja luottamuksellisuus. Kun henkilötietojen käsittely on tarpeen tämän direktiivin soveltamiseksi, käsittely olisi tehtävä henkilötietojen suojaa koskevan unionin oikeuden mukaisesti. Kaikki tämän direktiivin nojalla tapahtuva henkilötietojen käsittely olisi suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2016/679 ([31]) ja asetuksen (EU) 2018/1725 ([32]) mukaisesti.

98) Lääketurvatoimintaa koskevat säännöt ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi, jotta unionin markkinoille saatettujen lääkkeiden haittavaikutuksia voidaan ehkäistä, havaita ja arvioida, sillä lääkkeiden turvallisuudesta saadaan kattavat tiedot vasta niiden markkinoille saattamisen jälkeen.

99) Jotta voidaan varmistaa käytössä olevien lääkkeiden jatkuva turvallisuus, on tarpeen varmistaa lääketurvatoimintajärjestelmien mukauttaminen unionissa jatkuvasti tieteellisen ja teknisen kehityksen huomioon ottamiseksi.

100) On tarpeen ottaa huomioon muutokset, jotka johtuvat lääketurvatoimintaan liittyvien määritelmien ja terminologian kansainvälisestä yhdenmukaistamisesta ja teknologisesta kehityksestä.

101) Unionissa kaupan pidettävien lääkkeiden haittavaikutuksia koskeva tiedonvaihto tapahtuu yhä enemmän sähköisten viestintäverkkojen avulla, millä pyritään mahdollistamaan se, että toimivaltaiset viranomaiset saavat tiedot käyttöönsä samanaikaisesti. ***Jäsenvaltioiden olisi tässä suhteessa pyrittävä ilmoittamaan suoraan haittavaikutuksista ilmoittaville sidosryhmille, jos lääkkeiden turvallisuusprofiilia on päivitetty.*** **[tark. 63]**

102) On unionin edun mukaista varmistaa, että keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saaneiden lääkkeiden ja muiden menettelyjen mukaisesti luvan saaneiden lääkkeiden lääketurvajärjestelmät ovat yhdenmukaiset.

103) Myyntilupien haltijoiden olisi otettava ennakoiva vastuu markkinoille saattamiaan lääkkeitä koskevasta jatkuvasta lääketurvatoiminnasta.

104) Väriaineiden käyttöä ihmisille ja eläimille tarkoitetuissa lääkkeissä säännellään tällä hetkellä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2009/35/EY ([33]), ja käyttö on rajoitettu elintarvikelisäaineista annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1333/2008 ([34]) mukaisesti hyväksyttyihin aineisiin, joiden eritelmät

([31]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2016/679, annettu 27 päivänä huhtikuuta 2016, luonnollisten henkilöiden suojelusta henkilötietojen käsittelyssä sekä näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta ja direktiivin 95/46/EY kumoamisesta (yleinen tietosuoja-asetus) (EUVL L 119, 4.5.2016, s. 1).

([32]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2018/1725, annettu 23 päivänä lokakuuta 2018, luonnollisten henkilöiden suojelusta unionin toimielinten, elinten ja laitosten suorittamassa henkilötietojen käsittelyssä ja näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta sekä asetuksen (EY) N:o 45/2001 ja päätöksen N:o 1247/2002/EY kumoamisesta (EUVL L 295, 21.11.2018, s. 39).

([33]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2009/35/EY, annettu 23 päivänä huhtikuuta 2009, lääkkeissä sallituista väriaineista (EUVL L 109, 30.4.2009, s. 10).

([34]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1333/2008, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, elintarvikelisäaineista (EUVL L 354, 31.12.2008, s. 16).

vahvistetaan komission asetuksessa (EU) N:o 231/2012 ([35]). Muiden apuaineiden kuin väriaineiden käyttöön lääkkeissä sovelletaan lääkkeitä koskevia unionin sääntöjä, ja niitä arvioidaan osana lääkkeen kokonaishyöty-riskisuhdetta.

105) Kokemus on osoittanut, että on tarpeen säilyttää tietyssä määrin periaate, jonka mukaan elintarvikkeiden lisäaineina hyväksyttyjä väriaineita voidaan käyttää lääkkeissä. On kuitenkin aiheellista säätää myös väriaineen käyttöä lääkkeissä koskevasta erityisestä arvioinnista silloin, kun elintarvikelisäaine poistetaan unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisäaineiden luettelosta. Sen vuoksi EMAn olisi kyseisessä tapauksessa suoritettava oma arviointinsa väriaineen käytöstä lääkkeissä ottaen huomioon EFSAn lausunnon ja sen pohjana olevan tieteellisen näytön sekä mahdollisen muun tieteellisen näytön sekä kiinnittäen erityistä huomiota käyttöön lääkkeissä. EMAn olisi oltava vastuussa myös sellaisia väriaineita, jotka on varattu ainoastaan erityistä lääkekäyttöä varten, koskevan tieteellisen näytön seurannasta. Näin ollen direktiivi 2009/35/EY olisi kumottava.

106) Mitä tulee valvontaan ja tarkastuksiin, lähtöaineiden tai välituotteiden sekä toiminnallisten apuaineiden valmistusta ja tuontia on valvottava, koska niillä on vaikuttavaa ainetta täydentävä vaikutus ja koska ne voivat vaikuttaa lääkkeiden laatuun, turvallisuuteen ja tehoon.

107) Kaiken lääkkeiden valmistusta ja jakelua koskevan sääntelyn ensisijaisena tarkoituksena tulisi olla kansanterveyden suojelu.

108) Olisi varmistettava, että lääkkeiden valmistuksen ja jakelun seurannasta ja valvonnasta jäsenvaltioissa huolehtivat toimivaltaisen viranomaisen viralliset edustajat, jotka täyttävät vähimmäispätevyysvaatimukset.

109) Joissakin tapauksissa lääkkeiden valmistus- tai testausvaiheet on suoritettava lähellä potilaita sijaitsevissa tuotantopaikoissa; tämä koskee esimerkiksi pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, joiden kelpoisuusaika on lyhyt. Tällaisissa tapauksissa valmistus- tai testausvaiheet voi olla tarpeen hajauttaa useisiin tuotantopaikkoihin, jotta tavoitetaan potilaat koko unionissa. Jos valmistus- tai testausvaiheet hajautetaan, ne olisi suoritettava hyväksytyssä keskustuotantopaikassa toimivan, pätevyysvaatimukset täyttävän ~~tulevan~~ henkilön vastuulla***. Jotta voidaan lisäksi varmistaa hajautettujen tuotantopaikkojen moitteeton toiminta tämän kehyksen puitteissa muiden unionin oikeudellisten kehysten kannalta merkityksellisten toimien kanssa, hajautettua tuotantopaikkaa valvovien jäsenvaltioiden toimivaltaisen viranomaisen olisi koordinoitava toimensa ja valvontatehtävänsä muiden unionin säädösten mukaisesta valmistus- tai testaustoiminnan valvonnasta vastaavien asiaankuuluvien viranomaisten kanssa***. Hajautettuja tuotantopaikkoja varten ei saisi edellyttää erillistä valmistuslupaa asianomaiselle keskustuotantopaikalle myönnetyn valmistusluvan lisäksi, vaan sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, johon hajautettu toimipaikka on sijoittautunut, olisi rekisteröitävä se. Kun on kyse lääkkeistä, jotka sisältävät autologista ihmisperäistä ainetta, koostuvat siitä tai ovat peräisin siitä, hajautetut tuotantopaikat on rekisteröitävä [ihmisperäisiä asetuksia koskevassa asetuksessa] ja sen nojalla määritellyksi ihmisperäisiä aineita käsitteleväksi yhteisöksi luovuttajien tarkastusta ja kelpoisuusarviointia, luovuttajien testausta ja aineiden keräämistä varten tai ainoastaan keräämistä varten, kun on kyse autologiseen käyttöön valmistettavista tuotteista. **[tark. 64]**

110) Unionissa valmistettavien tai saatavilla olevien lääkkeiden laatu olisi taattava edellyttämällä, että lääkkeiden koostumukseen kuuluvien vaikuttavien aineiden osalta noudatetaan kyseisiä lääkkeitä koskevia hyvän tuotantotavan periaatteita. On osoittautunut tarpeelliseksi tehostaa tarkastuksia koskevia unionin säännöksiä ja koota unionin tietokanta tarkastusten tuloksista.

111) Sen todentaminen valvontajärjestelmän avulla, että asianomaiset tahot noudattavat lääkkeiden valmistusta, jakelua ja käyttöä koskevia lakisääteisiä vaatimuksia, on olennaisen tärkeää, jotta voidaan varmistaa tämän direktiivin tavoitteiden tosiasiallinen saavuttaminen. Sen vuoksi jäsenvaltioiden toimivaltaisilla viranomaisilla olisi oltava valtuudet tehdä tarkastuksia paikan päällä tai etätarkastuksina osana valvontajärjestelmää kaikissa lääkkeiden tai vaikuttavien aineiden valmistus-, jakelu- ja käyttövaiheissa, ja niiden olisi voitava luottaa luotettujen kolmansien maiden toimivaltaisten viranomaisten tekemien tarkastusten tuloksiin. Tarkastusten tehokkuuden säilyttämiseksi toimivaltaisilla viranomaisilla olisi oltava mahdollisuus suorittaa yhteisiä tarkastuksia ja tarvittaessa myös ennalta ilmoittamattomia tarkastuksia.

([35]) Komission asetus (EU) N:o 231/2012, annettu 9 päivänä maaliskuuta 2012, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1333/2008 liitteissä II ja III lueteltujen elintarvikelisäaineiden eritelmien vahvistamisesta (EUVL L 83, 22.3.2012, s. 1).

112) Toimivaltaisten viranomaisten olisi vahvistettava tarkastusten tiheys ottaen huomioon riskitaso ja odotettavissa oleva vaatimustenmukaisuuden taso eri tilanteissa. Tämän toimintatavan avulla toimivaltaisten viranomaisten pitäisi voida kohdentaa resurssit sinne, missä riski on suurin. Joissain tapauksissa, kuten ennen valmistuslupien myöntämistä, valvontajärjestelmää olisi sovellettava riskitasosta tai odotettavissa olevasta vaatimustenvastaisuuden tasosta riippumatta.

113) Menettelyssä, joka koskee Euroopan farmakopean monografioiden soveltuvuutta koskevien sertifikaattien myöntämistä, Euroopan neuvoston perustama lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin todentaa tarkastusten avulla, vahvistavatko hakijan toimittamat tiedot monografioiden soveltuvuuden kemiallisen puhtauden, mikrobiologisen laadun ja tarvittaessa TSE-riskin valvontaan. Se tarkistaa myös, onko valmistus vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan mukaista. Tarkastuksen tuloksesta riippuen lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin tai tarkastukseen osallistuva jäsenvaltio antaa todistuksen hyvän tuotantotavan noudattamisesta tai noudattamatta jättämisestä.

114) Jokaisen lääkkeitä valmistavan tai maahantuovan yrityksen olisi perustettava järjestelmä sen varmistamiseksi, että kaikki lääkkeestä annettavat tiedot ovat hyväksyttyjen käyttöehtojen mukaisia.

115) Lääkkeiden toimittamista väestölle koskevat edellytykset olisi yhdenmukaistettava.

116) Tässä yhteydessä henkilöillä, jotka liikkuvat eri puolilla unionia, on oikeus kuljettaa mukanaan kohtuullinen määrä laillisesti henkilökohtaiseen käyttöön saatuja lääkkeitä. Jossakin jäsenvaltiossa asuvalla henkilöllä olisi myös oltava mahdollisuus saada toisesta jäsenvaltiosta kohtuullinen määrä hänen henkilökohtaiseen käyttöönsä tarkoitettuja lääkkeitä.

117) [Tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] mukaan tietyiltä lääkkeiltä edellytetään unionin myyntilupaa. Siinä yhteydessä on tarpeen vahvistaa unionin myyntiluvan piiriin kuuluvien lääkkeiden toimitusluokittelu. Näin ollen on tärkeää vahvistaa kriteerit, joiden perusteella unionin päätökset tehdään.

118) Sen vuoksi on aiheellista yhdenmukaistaa lääkkeiden toimitusluokitteluun unionissa tai asianomaisessa jäsenvaltiossa sovellettavat perusperiaatteet käyttäen lähtökohtana Euroopan neuvoston tältä osin jo vahvistamia periaatteita sekä psykotrooppisia aineita ja huumausaineita koskevaa Yhdistyneiden kansakuntien puitteissa tehtyä yhdenmukaistamistyötä eli vuonna 1961 tehtyä Yhdistyneiden kansakuntien huumausaineyleissopimusta ja vuonna 1971 tehtyä psykotrooppisia aineita koskevaa yleissopimusta.

119) Monet lääkkeiden tukkukauppaan liittyvät toiminnot voivat samanaikaisesti koskea useita jäsenvaltioita.

120) Lääkkeiden koko jakeluketjun valvonta on tarpeen alkaen niiden valmistuksesta tai tuonnista unioniin aina niiden toimittamiseen väestölle, jotta voidaan taata, että kyseiset valmisteet varastoidaan, kuljetetaan ja käsitellään asianmukaisissa olosuhteissa. Tätä tarkoitusta varten olisi hyväksyttävä vaatimukset, jotka huomattavasti helpottavat virheellisten valmisteiden poistamista markkinoilta ja mahdollistavat tehokkaamman toiminnan väärennettyjä valmisteita vastaan.

121) Kaikilla lääkkeiden tukkukauppaan osallistuvilla henkilöillä olisi oltava siihen erityislupa. Farmaseuttinen henkilöstö ja henkilöt, joilla on lupa lääkkeiden toimittamiseen väestölle ja joiden toiminta rajoittuu siihen, olisi vapautettava tämän luvan hankkimisesta. Koko lääkkeiden jakeluketjun valvomiseksi on kuitenkin välttämätöntä, että farmaseuttinen henkilöstö ja henkilöt, joilla on lupa lääkkeiden toimittamiseen väestölle, pitävät vastaanotetut toimitukset osoittavaa kirjanpitoa.

122) Myyntilupaan on sovellettava tiettyjä olennaisia ehtoja, ja on asianomaisen jäsenvaltion vastuulla varmistaa, että nämä ehdot täyttyvät; kunkin jäsenvaltion on tunnustettava muiden jäsenvaltioiden myöntämät luvat.

123) Tietyt jäsenvaltiot asettavat tiettyjä yhteiskunnallisia velvollisuuksia tukkukauppiaille, jotka jakelevat lääkkeitä farmaseuttiselle henkilöstölle ja henkilöille, joilla on oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle. Näiden jäsenvaltioiden olisi voitava edelleen asettaa näitä velvollisuuksia alueelleen sijoittautuneille tukkukauppiaille. Niiden olisi voitava asettaa velvollisuuksia myös muiden jäsenvaltioiden tukkukauppiaille, jos ne eivät aseta

ankarampia velvollisuuksia kuin mitä ne asettavat omille tukkukauppiailleen ja jos kyseisiä velvollisuuksia voidaan pitää perusteltuina kansanterveyden turvaamisen perusteella ja jos ne ovat suhteutettuja turvaamisen tavoitteisiin.

(123 a)
Farmaseuttisella henkilöstöllä ja muilla terveydenhuollon ammattihenkilöillä on tärkeä rooli perushoidossa, erityisesti potilaiden tarvitsemien lääkkeiden sekoittamisessa, jakelussa ja myynnissä, neuvojen antamisessa niiden asianmukaisesta käytöstä ja mahdollisista haittavaikutuksista sekä akuutteja ja kroonisia sairauksia sairastavien potilaiden tukemisessa. Sairaalaympäristössä sairaala-apteekkarit järjestävät lääkekonsultaatioita ja suunnittelevat yksilöllisiä lääkesuunnitelmia yhteistyössä muiden terveydenhuollon ammattihenkilöiden, potilaiden ja hoitajien kanssa. Sairaala-apteekkareilla ja farmaseuttisella henkilöstöllä voisi olla merkittävä rooli sähköisten pakkausselosteiden käytössä sekä paperiselosteiden sisältämien tietojen ymmärtämisessä. **[tark. 65]**

124) ~~Olisi~~***On*** täsmennettävä ***ne yksityiskohtaiset*** säännöt, joiden mukaisesti ~~myyntipäällysmerkinnät~~***merkinnät*** ja pakkausseloste on ~~esitettävä~~***laadittava***. ***Pakkausselosteen olisi oltava helposti luettava ja selvästi ymmärrettävä käyttäjien, erityisesti kohdepotilasryhmien, kannalta ja pysyvä. Potilaille tarkoitetut selosteet ovat tiedonhakua varten, joten merkitykselliset tiedot olisi löydettävä lukematta selostetta kokonaan. Pakkausselosteen helppolukuisuutta ja selkeyttä voidaan parantaa käyttämällä typografista hierarkiaa ja selkeää kirjasintyyppiä. Muotoiluvalintojen olisi ensisijaisesti palveltava tarkoitusta ja luettavuutta esteettisyyden sijaan.*** **[tark. 66]**

125) ***On ratkaisevan tärkeää jakaa tarkkaa tietoa väestön kanssa, jotta voidaan lisätä luottamusta tieteeseen ja sääntelyjärjestelmään ja tukea potilaiden ja kuluttajien terveysosaamista. Toimivaltaisten viranomaisten olisi tarvittaessa myös jaettava ajantasaista tietoa terveydenhuollon ammattihenkilöille, myös farmaseuttiselle henkilöstölle, ja tiedeyhteisölle.*** Potilaille annettavaa tietoa koskevien säännösten olisi varmistettava kuluttajansuojan korkea taso, jotta lääkkeitä käytettäisiin oikein täydellisten ja ymmärrettävien tietojen perusteella. **[tark. 67]**

126) Lääkkeiden, joiden myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteet ovat tämän direktiivin mukaisia, kaupan pitämistä ei saa kieltää tai estää myyntipäällysmerkintöihin tai pakkausselosteeseen liittyvistä syistä.

127) Paperisten pakkausselosteiden lisäksi voidaan käyttää sähköisiä ja teknologisia mahdollisuuksia ***täydentämään paperiselosteita***, jotka ~~helpottavat~~***ovat ratkaisevan tärkeitä potilaille, joiden digitaalinen terveysosaaminen on vähäistä. Niiden käyttö voi helpottaa*** lääkkeiden saatavuutta ja lääkkeiden jakelua, ja niiden avulla olisi aina taattava kaikille potilaille laadultaan saman tasoiset ~~tai paremmat~~ tiedot verrattuna paperimuodossa oleviin valmistetietoihin. ***Tässä yhteydessä on tarpeen varmistaa henkilötietojen suoja asetuksen (EU) 2016/679 mukaisesti ja estää henkilöiden tunnistaminen, profilointi tai jäljittäminen.*** **[tark. 68]**

128) Digilukutaito ja internetin käyttö ovat eri tasolla eri jäsenvaltioissa. Lisäksi potilaiden ja terveydenhuollon ammattihenkilöiden tarpeet voivat poiketa toisistaan. Sen vuoksi jäsenvaltioilla olisi oltava harkinnanvaraa, kun on kyse sellaisten toimenpiteiden hyväksymisestä, joilla mahdollistetaan valmistetietojen tarjoaminen sähköisessä muodossa, mutta samalla olisi varmistettava, että yksikään potilas ei jää tietoja vaille, kun otetaan huomioon eri ikäryhmien tarpeet ja väestön erilaiset digilukutaidon tasot, ja varmistettava, että valmistetiedot ovat helposti kaikkien potilaiden saatavilla. ~~Jäsenvaltioiden~~***Pakkausseloste*** olisi ~~asteittain annettava mahdollisuus sähköisiin valmistetietoihin varmistaen samalla~~***asetettava saataville sähköisesti ja se olisi sisällytettävä paperimuodossa, paitsi jos jäsenvaltio kuulemisen jälkeen päättää asettaa saataville ainoastaan sähköiset valmistetiedot. Sähköiset valmistetiedot olisi asetettava saataville siten***, että henkilötietojen suojaa koskevia sääntöjä noudatetaan täysimääräisesti, ja ***niiden olisi*** noudatettava EU:n tasolla laadittuja yhdenmukaistettuja standardeja. ***Sähköisessä muodossa olevien tietojen olisi oltava helposti kaikkien potilaiden saatavilla. Sairaaloissa toteutettujen pilottitutkimusten perusteella velvollisuutta toimittaa paperiseloste ei pitäisi soveltaa lääkkeisiin, joita ei ole tarkoitettu potilaan itsensä otettavaksi.*** **[tark. 69]**

129) ~~Jos jäsenvaltiot päättävät, että pakkausseloste~~***Jäsenvaltioiden*** olisi asetettava ***pakkausseloste*** saataville ~~periaatteessa vain~~***sähköisesti ja paperimuodossa, paitsi jos jäsenvaltio päättää asettaa saataville ainoastaan sähköiset valmistetiedot. Jos pakkausseloste on saatavilla ainoastaan*** sähköisesti, ~~niiden~~***jäsenvaltioiden*** olisi myös varmistettava, että pakkausselosteen paperiversio asetetaan saataville pyynnöstä ja ilman potilaille aiheutuvia lisäkuluja. Niiden olisi myös varmistettava, että digitaalisessa muodossa olevat tiedot ovat helposti kaikkien potilaiden saatavilla, esimerkiksi sisällyttämällä tuotteen ulkopakkaukseen digitaalisesti luettava viivakoodi, jonka kautta potilas saa näkyviin pakkausselosteen sähköisen version. **[tark. 70]**

130) Monikielisten pakkausten käyttö voi parantaa lääkkeiden saatavuutta erityisesti pienillä markkinoilla ja kansanterveysuhkatilanteissa. Jos käytetään monikielisiä pakkauksia, jäsenvaltiot voivat sallia, että myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa käytetään sellaista unionin virallista kieltä, jota ymmärretään yleisesti niissä jäsenvaltioissa, joissa monikielistä pakkausta pidetään kaupan. ***Vaikka sähköiset lääkettä koskevat tiedot voivat helpottaa pakkausten uudelleenjakelua jäsenvaltioiden välillä, merkintöjen kielivaatimukset voivat olla edelleen haasteellisia. Vapautuksen myöntäminen virallista kieltä koskevasta vaatimuksesta sekä velvoite käyttää kansainvälistä yleisnimeä lääkkeille, joita ei ole tarkoitettu potilaan itsensä otettavaksi, sähköisten valmistetietojen antamisen lisäksi voisi parantaa lääkkeiden saatavuutta ja helpottaa niiden uudelleenjakelua jäsenvaltioiden välillä.*** **[tark. 71]**

131) Lääketutkimukselle ja lääkkeiden kehittämiselle annettavan julkisen tuen läpinäkyvyyden varmistamiseksi olisi edellytettävä kaikenlaisten lääkkeiden osalta, että tietyn lääkkeen kehittämiseen myönnettävä julkinen tuki raportoidaan. Koska on kuitenkin käytännössä vaikeaa määrittää ***kolmansissa maissa***, miten ~~välilliset julkiset rahoitusvälineet~~***välillisillä julkisilla rahoitusvälineillä***, kuten ~~veroetuudet, ovat tukeneet~~***veroetuuksilla, on tuettu*** tietyn valmisteen kehittämistä, ***unionin ulkopuolisilta yhteisöiltä saatua rahoitustukea koskevan*** raportointivelvollisuuden olisi koskettava ainoastaan suoraa julkista rahoitustukea, kuten suoria avustuksia tai sopimuksia. Sen vuoksi tämän direktiivin säännöksillä varmistetaan läpinäkyvyys siltä osin kuin on kyse suorasta rahoitustuesta, joka on saatu viranomaisilta tai julkisilta elimiltä ***taikka hyväntekeväisyysjärjestöltä tai voittoa tavoittelemattomalta järjestöltä tai säätiöltä*** lääkkeiden tutkimus- ja kehitystoimien toteuttamiseksi, sanotun kuitenkaan rajoittamatta luottamuksellisten tietojen ja henkilötietojen suojaa koskevien sääntöjen soveltamista. **[tark. 72]**

132) Myyntiluvan haltijan julkisesti saataville asettamien tietojen oikeellisuuden varmistamiseksi riippumattoman tarkastajan on tarkastettava ilmoitetut tiedot.

133) Jotta voidaan varmistaa yhdenmukaistettu ja johdonmukainen raportointi julkisesta tuesta tietyn lääkkeen kehittämiseen, komission olisi voitava hyväksyä täytäntöönpanosäädöksiä, joilla selvennetään periaatteet ja muodot, joita myyntiluvan haltijan olisi noudatettava ilmoittaessaan näitä tietoja.

134) Tämä direktiivi ei rajoita Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2006/114/EY ([36]) tai Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2005/29/EY ([37]) nojalla hyväksyttyjen toimenpiteiden soveltamista. Sen vuoksi tämän direktiivin säännöksiä, jotka koskevat lääkemainontaa, olisi tarvittaessa pidettävä erityissäännöksinä suhteessa direktiiviin 2005/29/EY.

135) Myös sellaisten lääkkeiden mainonta, joista ei edellytetä lääkemääräystä, saattaa vaikuttaa kansanterveyteen ja vääristää kilpailua. Sen vuoksi lääkkeiden mainonnassa olisi noudatettava tiettyjä kriteerejä. Henkilöt, joilla on oikeus määrätä, antaa tai toimittaa lääkkeitä, kykenevät tietämyksensä, koulutuksensa ja kokemuksensa ansiosta asianmukaisesti arvioimaan mainonnassa annettuja tietoja. Lääkkeiden mainostaminen henkilöille, jotka eivät pysty asianmukaisesti arvioimaan lääkkeiden käyttöön liittyvää riskiä, voi johtaa lääkkeiden väärinkäyttöön tai liikakulutukseen, mikä saattaa olla haitallista kansanterveydelle. Sen vuoksi olisi kiellettävä väestöön kohdistuva mainonta, joka koskee lääkemääräystä edellyttäviä lääkkeitä. Lisäksi olisi kiellettävä näytteiden ilmaisjakelu väestölle myynninedistämistarkoituksessa sekä lääkkeiden teleostot Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2010/13/EU ([38]) nojalla. Lääkkeiden ilmaisnäytteitä olisi tietyin rajoittavin edellytyksin voitava toimittaa henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai jaella lääkkeitä, niin että nämä voivat tutustua uusiin valmisteisiin ja hankkia kokemusta niiden käytöstä.

([36]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2006/114/EY, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006, harhaanjohtavasta ja vertailevasta mainonnasta (EUVL L 376, 27.12.2006, s. 21).

([37]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2005/29/EY, annettu 11 päivänä toukokuuta 2005, sopimattomista elinkeinonharjoittajien ja kuluttajien välisistä kaupallisista menettelyistä sisämarkkinoilla ja neuvoston direktiivin 84/450/ETY, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivien 97/7/EY, 98/27/EY ja 2002/65/EY sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 2006/2004 muuttamisesta (sopimattomia kaupallisia menettelyjä koskeva direktiivi) (EUVL L 149, 11.6.2005, s. 22).

([38]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/13/EU, annettu 10 päivänä maaliskuuta 2010, audiovisuaalisten mediapalvelujen tarjoamista koskevien jäsenvaltioiden tiettyjen lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten yhteensovittamisesta (audiovisuaalisia mediapalveluja koskeva direktiivi) (EUVL L 95, 15.4.2010, s. 1).

(135 a)
Terveydenhuollon ammattihenkilöiden väestölle antamalla selkeällä, puolueettomalla ja riippumattomalla tiedolla lääkkeestä ja sen asianmukaisesta käytöstä voi olla tärkeä rooli kansalaisille tiedottamisessa ja väärän tiedon torjunnassa erityisesti covid-19-pandemian kaltaisten terveysuhkien aikana. Jäsenvaltioiden olisi varmistettava, että terveydenhuollon ammattihenkilöiden mahdollisuuksia jakaa selkeää, puolueetonta ja riippumatonta tietoa joko keskustelemalla suoraan potilaan kanssa tai laajemmassa viestinnässä ei saisi hankaloittaa. **[tark. 73]**

136) Lääkemainonnalla olisi pyrittävä levittämään objektiivista ja puolueetonta tietoa kyseessä olevasta lääkkeestä. Sen vuoksi on nimenomaisesti kiellettyä tuoda toinen lääke esiin kielteisellä tavalla tai antaa ymmärtää, että mainostettu lääke olisi turvallisempi tai tehokkaampi kuin jokin toinen lääke. Lääkkeiden vertailun olisi oltava sallittua vain, jos tällaiset tiedot sisältyvät mainostettavan lääkkeen valmisteyhteenvetoon ***merkityksellisten käyttöaiheiden ja potilasryhmän osalta***. Tämä kielto koskee kaikkia lääkkeitä, myös biosimilaareja, minkä vuoksi mainonnassa olisi harhaanjohtavaa väittää, että biosimilaari ja alkuperäinen biologinen lääke tai saman alkuperäisen biologisen lääkkeen toinen biosimilaari eivät olisi korvattavissa keskenään. Kilpailevien lääkkeiden kielteistä ja vertailevaa mainontaa koskevilla tiukoilla lisäsäännöillä kielletään väitteet, jotka voivat johtaa harhaan henkilöitä, joilla on oikeus määrätä, antaa tai toimittaa lääkkeitä. **[tark. 74]**

137) Lääkkeiden ostamiseen kannustavien tietojen levittämistä olisi tarkasteltava lääkemainonnan käsitteen puitteissa myös silloin, kun tiedoissa ei viitata tiettyyn yksittäiseen lääkkeeseen vaan tarkemmin määrittelemättömiin lääkkeisiin.

138) Lääkemainontaan olisi sovellettava tiukkoja ehtoja ja riittävään laajaa tehokasta valvontaa. Tältä osin olisi viitattava direktiivillä 2006/114/EY käyttöön otettuihin valvontajärjestelmiin.

(138 a)
Sosiaalisen median maailmanlaajuisen kattavuuden vuoksi potilaat ja kuluttajat altistuvat yhä enemmän myynninedistämiskäytännöille, joissa julkisuuden henkilöitä käytetään lääkkeiden mainostamiseen. Komission olisi arvioitava altistumista lääkemainonnalle ja lääkkeiden myynnin edistämiselle verkossa ja niiden vaikutusta ja hyväksyttävä erityisiä sääntöjä tällaisten mainonta- ja myynninedistämiskäytäntöjen sääntelemiseksi. **[tark. 75]**

139) Lääke-esittelijöillä on tärkeä tehtävä lääkkeiden myynnin edistämisessä. Sen vuoksi heille olisi asetettava tiettyjä velvollisuuksia, erityisesti velvollisuus antaa valmisteyhteenveto henkilölle, jonka luona he käyvät.

(139 a)
Jopa vähäinen kannustin voi johtaa puolueellisiin päätöksiin lääkäreiden lääkemääräyksiin liittyvässä käyttäytymisessä. Sen vuoksi jäsenvaltioiden olisi eturistiriitojen välttämiseksi ylläpidettävä avoimuusrekisteriä varojen siirroista, jotka liittyvät lääkkeiden määräämiseen oikeutettuihin henkilöihin kohdennettuihin mainontatoimiin. Komission olisi perustettava verkkoportaali, jossa luetellaan kaikki kansalliset rekisterit, jotka koskevat varojen siirtoja lääkkeiden määräämiseen oikeutetuille henkilöille. **[tark. 76]**

140) Innovatiiviset, yhdistelmiin kuuluvat lääkkeet ja muut pitkälle kehitetyt lääkkeet ovat monimutkaisia koostumuksensa ja antotapansa puolesta. Siitä syystä lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden lisäksi myös lääkkeiden antamiseen oikeutettujen henkilöiden on tunnettava kaikki tällaisten lääkkeiden ominaisuudet ja erityisesti niiden turvallinen antaminen ja käyttö, mukaan lukien potilaille annettavat kattavat ohjeet. Tätä tarkoitusta varten lääkemääräystä edellyttävistä lääkkeistä on sallittua tiedottaa myös henkilöille, joilla on oikeus antaa lääkkeitä.

141) Lääkkeiden määräämiseen, antamiseen tai toimittamiseen oikeutetuilla henkilöillä olisi oltava käytettävissään puolueettomia, asiallisia tietolähteitä markkinoilla olevista lääkkeistä. On kuitenkin jäsenvaltioiden tehtävä toteuttaa kaikki tarpeelliset toimenpiteet tämän varmistamiseksi oman erityisen tilanteensa mukaisesti.

142) Jotta voidaan varmistaa, että lääkkeiden käyttöä lapsilla koskevat tiedot otetaan asianmukaisesti huomioon myyntilupia myönnettäessä, on tarpeen ottaa käyttöön vaatimus, jonka mukaan uusista lääkkeistä sekä silloin, kun patentilla tai lisäsuojatodistuksella suojatuille myyntiluvan saaneille lääkkeille kehitetään lapsia koskevia käyttöaiheita, on myyntilupahakemuksen tai uutta käyttöaihetta, lääkemuotoa tai antoreittiä koskevan hakemuksen jättämisajankohtana toimitettava joko lastenlääkkeitä koskevien hyväksyttyjen tutkimusohjelmien mukaisesti toteutettujen lapsiväestöön kohdistuneiden tutkimusten tulokset tai todiste poikkeusluvan tai lykkäyksen saamisesta. Sen varmistamiseksi, että myyntilupaa tukevat tiedot, jotka koskevat valmisteen käyttöä lapsilla, on

laadittu oikein, lääkkeen myyntiluvasta vastaavien toimivaltaisten viranomaisten olisi tarkistettava lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman noudattaminen sekä mahdolliset poikkeusluvat ja lykkäykset myyntilupahakemusten validointivaiheessa.

143) Jotta terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille voitaisiin antaa tietoa lääkkeiden turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä lapsiväestössä, lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tuloksia koskevat asiaankuuluvat tiedot riippumatta siitä, tukevatko ne lääkkeen käyttöä lapsilla vai eivät, olisi sisällytettävä lääkkeen valmisteyhteenvetoon ja tapauksen mukaan myös pakkausselosteeseen. Myös poikkeuslupia koskevat tiedot olisi sisällytettävä valmistetietoihin. Jos kaikki lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman sisältämät toimenpiteet on toteutettu, olisi tämä mainittava valmisteen myyntiluvassa, ja maininnan perusteella yritysten olisi voitava saada palkkioita.

144) Asiaankuuluvat tiedot, joita saadaan ennen lastenlääkkeitä koskevan asetuksen käyttöönottoa unionissa tehtävissä kliinisissä tutkimuksissa ja joita toimivaltaiset viranomaiset vastaanottavat, olisi arvioitava ilman aiheetonta viivytystä ja otettava huomioon voimassa olevien myyntilupien mahdollisissa muutoksissa.

145) Jotta voidaan varmistaa yhdenmukaiset edellytykset tämän ~~asetuksen~~***direktiivin*** täytäntöönpanoa varten, komissiolle olisi siirrettävä täytäntöönpanovaltaa. Tätä valtaa olisi käytettävä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 182/2011 ([39]) mukaisesti. **[tark. 77]**

146) Koska lääkkeiden hyväksymisaikoja on yleisesti tarpeen lyhentää, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) lausunnon ja kansallisia myyntilupia koskevan komission lopullisen päätöksen välinen aika, erityisesti lausuntopyyntöjen osalta, olisi lyhennettävä periaatteessa enintään 46 päivään.

147) Komission olisi lääkeviraston lausunnon perusteella tehtävä lausuntopyyntöä koskeva päätös täytäntöönpanosäädöksillä. Perustelluissa tapauksissa komissio voi palauttaa lausunnon uudelleen käsiteltäväksi tai poiketa päätöksessään lääkeviraston lausunnosta. Kun otetaan huomioon tarve saattaa lääkkeet nopeasti potilaiden saataville, olisi tunnustettava, että ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean puheenjohtaja voi käyttää asetuksen (EU) N:o 182/2011 nojalla käytettävissä olevia mekanismeja ja erityisesti mahdollisuutta saada komiteoiden lausunto kirjallisessa menettelyssä ja nopeissa määräajoissa, jotka eivät periaatteessa ylitä kymmentä kalenteripäivää.

148) Komissiolle olisi siirrettävä toimivalta hyväksyä muutoksia liitteeseen II sen mukauttamiseksi tieteelliseen ja tekniseen kehitykseen.

149) Komissiolle olisi siirrettävä valta hyväksyä delegoituja säädöksiä Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen 290 artiklan mukaisesti tämän direktiivin tiettyjen, muiden kuin keskeisten osien täydentämiseksi tai muuttamiseksi seuraavien osalta: vaikuttavan aineen ~~kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelymenettelyn, tällaisten todistusten julkaisemisen ja vaikuttavan aineen kantatiedostoa tai kantatiedostotodistusta koskevan muutosmenettelyn määrittäminen, vaikuttavan aineen~~ kantatiedostotodistuksen ja sitä koskevan arviointiraportin saaminen tarkasteltavaksi; täydentävien ~~laatua koskevien~~ kantatiedostojen määrittäminen tiedon saamiseksi lääkkeen jostakin ainesosasta, laatua koskevan kantatiedostotodistuksen ***tai alustateknologian kantatiedostotodistuksen*** saamiseksi jätetyn hakemuksen käsittelymenettelyn, tällaisten todistusten julkaisemisen ja ~~laatua koskevaa~~ kantatiedostoa tai kantatiedostotodistusta koskevan muutosmenettelyn määrittäminen, ~~laatua koskevan~~ kantatiedostotodistuksen ja sitä koskevan arviointiraportin saaminen tarkasteltavaksi; niiden tilanteiden määrittäminen, joissa voidaan edellyttää myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehotutkimuksia; niiden lääkeryhmien määrittäminen, joille voidaan myöntää myyntilupa tietyin ehdoin, sekä tällaisten myyntilupien myöntämis- ja uudistamismenettelyjen ja -vaatimusten määrittäminen; muutoksia koskevien poikkeusten sekä ryhmien, joihin muutokset olisi luokiteltava, määrittäminen ja myyntiluvan ehtojen muuttamista koskevien hakemusten käsittelymenettelyjen vahvistaminen sekä edellytysten ja menettelyjen määrittäminen muutoksia koskevien hakemusten käsittelyyn liittyvää kolmansien maiden ja kansainvälisten organisaatioiden kanssa tehtävää yhteistyötä varten. On erityisen tärkeää, että komissio asiaa valmistellessaan toteuttaa asianmukaiset kuulemiset, myös asiantuntijatasolla,

([39]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 182/2011, annettu 16 päivänä helmikuuta 2011, yleisistä säännöistä ja periaatteista, joiden mukaisesti jäsenvaltiot valvovat komission täytäntöönpanovallan käyttöä (EUVL L 55, 28.2.2011, s. 13).

ja että nämä kuulemiset toteutetaan paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa ([40]) vahvistettujen periaatteiden mukaisesti. Jotta voitaisiin erityisesti varmistaa tasavertainen osallistuminen delegoitujen säädösten valmisteluun, Euroopan parlamentille ja neuvostolle toimitetaan kaikki asiakirjat samaan aikaan kuin jäsenvaltioiden asiantuntijoille, ja niiden asiantuntijat pääsevät järjestelmällisesti komission asiantuntijaryhmien kokouksiin, joissa valmistellaan delegoituja säädöksiä. **[tark. 78]**

150) Tällä direktiivillä pyritään mahdollistamaan oikeus ennaltaehkäisevään terveydenhuoltoon ja sairaanhoitoon kansallisten lakien ja käytäntöjen mukaisin edellytyksin sekä varmistamaan ihmisten terveyden korkeatasoinen suojelu kaikkien unionin politiikkojen ja toimintojen määrittelyssä ja toteuttamisessa Euroopan unionin perusoikeuskirjan 35 artiklan mukaisesti.

151) Jäsenvaltiot eivät voi riittävällä tavalla saavuttaa tämän direktiivin tavoitteita eli sellaisten lääkkeitä koskevien sääntöjen vahvistamista, joilla varmistetaan kansanterveyden ja ympäristön suojelu ja sisämarkkinoiden toiminta, koska kansalliset säännökset johtaisivat epäyhdenmukaisuuteen, potilaiden epätasa-arvoisiin mahdollisuuksiin saada lääkkeitä ja sisämarkkinoiden esteisiin, vaan tavoitteet voidaan toiminnan vaikutusten vuoksi saavuttaa paremmin unionin tasolla. Sen vuoksi unioni voi toteuttaa toimenpiteitä Euroopan unionista tehdyn sopimuksen 5 artiklassa vahvistetun toissijaisuusperiaatteen mukaisesti. Mainitussa artiklassa vahvistetun suhteellisuusperiaatteen mukaisesti tässä direktiivissä ei ylitetä sitä, mikä on näiden tavoitteiden saavuttamiseksi tarpeen.

152) Jäsenvaltiot ovat selittävistä asiakirjoista 28 päivänä syyskuuta 2011 annetun jäsenvaltioiden ja komission yhteisen poliittisen lausuman ([41]) mukaisesti sitoutuneet perustelluissa tapauksissa liittämään ilmoitukseen toimenpiteistä, jotka koskevat direktiivin saattamista osaksi kansallista lainsäädäntöä, yhden tai useamman asiakirjan, joista käy ilmi direktiivin osien ja kansallisen lainsäädännön osaksi saattamiseen tarkoitettujen välineiden vastaavien osien suhde. Tämän direktiivin osalta lainsäätäjä pitää tällaisten asiakirjojen toimittamista perusteltuna.

OVAT HYVÄKSYNEET TÄMÄN DIREKTIIVIN:

I luku:

Kohde, soveltamisala ja määritelmät

1 artikla

Kohde ja soveltamisala

1. Tässä direktiivissä vahvistetaan ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden saattamista markkinoille, valmistusta, tuontia, vientiä, toimittamista, jakelua, lääketurvatoimintaa, valvontaa ja käyttöä koskevat säännöt.

2. Tätä direktiiviä sovelletaan ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin, jotka on tarkoitettu saatettaviksi markkinoille ***jäsenvaltioissa***. **[tark. 79]**

3. Direktiivin XI lukua sovelletaan 2 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden lisäksi myös lähtöaineisiin, vaikuttaviin aineisiin, apuaineisiin ja välituotteisiin.

4. Tapauksissa, joissa jokin tuote vastaa kaikki sen ominaisuudet huomioon ottaen sekä 'lääkkeen' määritelmää että unionin muun lainsäädännön soveltamisalaan kuuluvan tuotteen määritelmää ja tämä direktiivi ja unionin muu lainsäädäntö ovat ristiriidassa keskenään, tämän direktiivin säännökset ovat ensisijaisia.

Tapauksissa, joissa aineen tai tuotteen kaikki ominaisuudet huomioon ottaen herää kysymyksiä aineen tai tuotteen sääntelyasemasta, toimivaltaisen viranomaisen tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa lääkeviraston on kuultava muita asiaankuuluvia neuvoa-antavia elimiä ja sääntelyelimiä, jotta voidaan tehdä päätös kyseisen aineen tai tuotteen sääntelyasemasta. Toimivaltaisen viranomaisen tai lääkeviraston on tällaista kysymystä koskevissa päätöksissä asetettava julkisesti saataville muiden kuultujen viranomaisten tai elinten näkemykset. **[tark. 80]**

([40]) EUVL L 123, 12.5.2016, s. 1.
([41]) EUVL C 369, 17.12.2011, s. 14.

5. Tätä direktiiviä ei sovelleta

a) yksittäiselle potilaalle kirjoitetun lääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistettuihin lääkkeisiin, jäljempänä 'lääkemääräyksen mukaiset ex tempore -lääkevalmisteet';

b) farmakopean mukaisesti apteekissa valmistettuihin ja kyseessä olevan apteekin palvelemille potilaille suoraan toimitettaviksi tarkoitettuihin lääkkeisiin ***tai sellaiseen muuhun apteekkiin toimitettaviksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, joka aikoo toimittaa lääkettä suoraan potilaalle***, jäljempänä 'farmakopeavalmisteet'; **[tark. 81]**

c) tutkimuslääkkeet, sellaisena kuin ne määritellään asetuksen (EU) N:o 536/2014 2 artiklan 5 alakohdassa.

c a) sairaalan lääkeosaston asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa etukäteen valmistamaan lääkkeeseen, jäljempänä 'sairaalavalmiste', jonka sairaalan lääkeosasto toimittaa lääkemääräyksellä yhdelle tai useammalle potilaalle. **[tark. 82]**

6. Edellä 5 kohdan a ***ja b*** alakohdassa tarkoitettuja lääkkeitä voidaan sairaala-apteekissa valmistaa asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa etukäteen kyseisessä sairaalassa seuraavien seitsemän päivän aikana arvioiden mukaan kirjoitettavien lääkemääräysten perusteella ***tai muun määräajan aikana, jos se on asianmukaisesti perusteltua lääkkeen säilyvyyden perusteella***. **[tark. 83]**

7. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet vapaaehtoisista maksuttomista luovutuksista saatavista ihmisperäisistä aineista johdettujen lääkkeiden tuotannon ja käytön kehittämiseksi ***asetuksen (EU) 2024/1938 mukaisesti.*** **[tark. 84]**

8. Tämä direktiivi tai mikään siinä mainittu asetus ei vaikuta tietyntyyppisten ihmisperäisten aineiden tai eläinsolujen käytön taikka tällaisia eläinsoluja tai ihmisperäisiä aineita sisältävien, niistä koostuvien tai niistä johdettujen lääkkeiden myynnin, toimittamisen tai käytön kieltävän tai niitä rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen syistä, joita ei käsitellä edellä mainitussa unionin lainsäädännössä. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle asiaa koskevasta kansallisesta lainsäädännöstä.

9. Tämän direktiivin säännökset eivät vaikuta jäsenvaltioiden viranomaisten toimivaltaan, joka koskee lääkkeiden hinnoittelua tai niiden sisällyttämistä kansallisten sairausvakuutusjärjestelmien soveltamisalaan terveydellisin, taloudellisin ja sosiaalisin perustein.

10. Tämä direktiivi ei vaikuta sellaisen kansallisen lainsäädännön soveltamiseen, jolla kielletään seuraavat tai rajoitetaan seuraavia:

~~a) lääkkeiden myynti, toimittaminen tai käyttö ehkäisyvälineinä tai aborttilääkkeinä;~~ **[tark. 85]**

b) minkä tahansa tietyntyyppisten ihmisperäisten aineiden tai eläinsolujen käyttö syistä, joita ei käsitellä edellä mainitussa unionin lainsäädännössä;

c) tällaisia eläinsoluja tai ihmisperäisiä aineita sisältävien, niistä koostuvien tai niistä johdettujen lääkkeiden myynti, toimittaminen tai käyttö syistä, joita ei käsitellä unionin lainsäädännössä.

2 artikla

Sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

1. Poiketen siitä, mitä 1 artiklan 1 kohdassa säädetään, ainoastaan tätä artiklaa sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin, jotka valmistetaan muuten kuin rutiininomaisesti 3 kohdan vaatimusten mukaisesti ja käytetään samassa jäsenvaltiossa sairaalassa lääkärin ***ja tapauksen mukaan sairaala-apteekkarin*** yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa***. Perusteen 'muuten kuin rutiininomaisesti' täyttämiseksi poikkeus myönnetään ainoastaan***, jotta noudatettaisiin ***erityistarpeisiin*** yksittäiselle potilaalle annettua yksilölliseen käyttöön valmistetun tuotteen yksittäistä lääkemääräystä, jäljempänä 'sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet'. **[tark. 86]**

2. Sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen valmistus edellyttää jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen hyväksyntää, jäljempänä 'sairaalapoikkeuksen mukainen lupa'. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava lääkevirastolle kaikista tällaisista luvista ja niihin myöhemmin tehtävistä muutoksista.

Hakemus sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan saamiseksi on toimitettava sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa sairaala sijaitsee. ***Hakemuksessa on oltava näyttöä sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden laadusta, turvallisuudesta ja odotetusta tehosta.*** **[tark. 87]**

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet täyttävät ~~vaatimukset~~***apteekkivalmisteita koskevat hyvät tuotantotavat***, jotka ***on mukautettu sairaaloissa noudatettaviin menettelyihin ja*** vastaavat ***edelleen Euroopan parlamentin ja neuvoston*** asetuksen (EY) N:o 1394/2007 ([42]) 5 ja 15 artiklassa säädettyjä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden hyviä tuotantotapoja ja jäljitettävyyttä koskevia vaatimuksia, sekä lääketurvatoimintaa koskevat vaatimukset, jotka vastaavat [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] nojalla unionin tasolla säädettyjä vaatimuksia. ***Tähän on sisällyttävä paikalla tehtävät tarkastukset sekä jäljitettävyyttä ja lääketurvatoimintaa koskevat suunnitelmat ja hakijan tuottamien prekliinisten ja kliinisten tietojen arviointi.*** **[tark. 88]**

4. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan haltija kerää sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden käyttöä, turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ***sekä mahdolliset potilaiden seurannasta saadut merkitykselliset tiedot riittävän pitkältä ajanjaksolta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen antamisen jälkeen*** ja ilmoittaa ne vähintään kerran vuodessa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle***. Tiedot on kerättävä ja ilmoitettava jäsennellyllä ja vakiomuotoisella tavalla, joka mahdollistaa varmat, luotettavat ja vertailukelpoiset tulokset ja päätelmät***. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tarkastettava tällaiset tiedot ja tarkistettava, ovatko sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavat pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet 3 kohdassa tarkoitettujen vaatimusten mukaisia. ***Toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että voittoa tavoittelemattomille ja akateemisille laitoksille annetaan riittävästi tieteellistä ja sääntelyyn liittyvää neuvontaa asianmukaisten ilmoittamismekanismien varmistamiseksi.*** **[tark. 89]**

5. Jos sairaalapoikkeuksen mukainen lupa peruutetaan turvallisuuteen tai tehoon liittyvien huolenaiheiden vuoksi, sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta lääkevirastolle ja muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.

6. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava lääkevirastolle vuosittain tiedot sairaalapoikkeuksen mukaisen luvan nojalla valmistettavan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen käytöstä, turvallisuudesta ja tehosta. Lääkevirasto perustaa yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja komission kanssa tietokannan kyseisiä tietoja varten ***ja ylläpitää sitä säännöllisin päivityksin sekä sairaalapoikkeuksen mukaisten lupien myöntämistä, keskeyttämistä tai peruuttamista koskevia tietoja varten tietokannan, jota on päivitettävä säännöllisesti. Tietokannan on oltava julkisesti saatavilla, lukuun ottamatta henkilötietoja ja liikesalaisuuden piiriin kuuluvia tietoja.*** **[tark. 90]**

7. Komissio antaa täytäntöönpanosäädöksiä, joissa täsmennetään

~~a) yksityiskohtaiset tiedot 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettua sairaalapoikkeuksen mukaista lupaa koskevasta hakemuksesta, mukaan lukien näyttö sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden laadusta, turvallisuudesta ja tehosta lupaa ja sen myöhempiä muutoksia varten;~~ **[tark. 91]**

b) 4 kohdassa tarkoitettujen tietojen keruun ja raportoinnin muoto;

c) yksityiskohtaiset säännöt tietojen vaihtamiseksi sairaalapoikkeuksen mukaisten lupien haltijoiden välillä samassa jäsenvaltiossa tai eri jäsenvaltioissa;

c a) yksityiskohtaiset ohjeet akateemisia ja muita voittoa tavoittelemattomia yhteisöjä varten sairaalapoikkeuslausekkeen vaatimusten mukaisesti. **[tark. 92]**

~~d) yksityiskohtaiset säännöt sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistamisesta ja käytöstä muutoin kuin rutiininomaisesti.~~ **[tark. 93]**

Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

Komissio antaa viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä vahvistamalla

a) yksityiskohtaiset tiedot 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettua sairaalapoikkeuksen mukaista lupaa koskevasta hakemuksesta, mukaan lukien näyttö sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden laadusta, turvallisuudesta ja tehosta lupaa ja sen myöhempiä muutoksia varten;

b) soveltaen pannaan yhdenmukaisesti täytäntöön sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden valmistaminen ja käyttö muuten kuin rutiininomaisesti. **[tark. 94]**

([42]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007, annettu 13 päivänä marraskuuta 2007, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 324, 10.12.2007, s. 1).

8. Lääkevirasto toimittaa jäsenvaltioiden toimittamien tietojen ja 4 kohdassa tarkoitettujen tietojen perusteella komissiolle kertomuksen sairaalapoikkeuksen mukaisista luvista saaduista kokemuksista. ***Kertomus on asetettava julkisesti saataville.*** Ensimmäinen kertomus on toimitettava kolmen vuoden kuluttua [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ja sen jälkeen joka viides vuosi. **[tark. 95]**

8 a. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltiot voivat sallia sairaalapoikkeuksen nojalla valmistettavien pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden rajatylittävän vaihdon perustelluissa lääketieteellisen tarpeen tapauksissa ja jos yksittäiselle potilaalle ei ole olemassa muita ratkaisuja. Vastaanottavassa jäsenvaltiossa toisella lääkärillä ja sairaala-apteekkarilla on oltava yksinomainen ammatillinen vastuu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää lääkettä koskevien seurantatietojen käytöstä ja keräämisestä. Tiedot rajatylittävästä vaihdosta on toimitettava molempien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, ja pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen alkuperäjäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on jaettava ne 6 kohdassa tarkoitetussa julkisessa tietokannassa. **[tark. 96]**

3 artikla

Poikkeukset tietyissä olosuhteissa

1. Jäsenvaltio voi erityistarpeiden täyttämiseksi jättää tämän direktiivin soveltamisalan ulkopuolelle lääkkeet, jotka valmistetaan laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien ohjeiden mukaisesti ja on tarkoitettu tämän välittömällä henkilökohtaisella vastuulla yksittäiselle potilaalle, ja jotka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan ***tai jotka valmistetaan toimivaltaisen viranomaisen eritelmien mukaisesti***. Tällaisessa tapauksessa jäsenvaltioiden on kuitenkin kannustettava terveydenhuollon ammattihenkilöitä ja potilaita ilmoittamaan tällaisten tuotteiden käytön turvallisuutta koskevat tiedot jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 97 artiklan mukaisesti ***ja luotava kanavia tätä varten***. **[tark. 97]**

Tämän kohdan mukaisesti toimitettujen allergeenilääkkeiden osalta jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää asiaankuuluvien tietojen toimittamista liitteen II mukaisesti.

2. Jäsenvaltiot voivat myöntää väliaikaisen luvan sellaisen lääkkeen käyttöön ja jakeluun, jolla ei ole myyntilupaa, haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien tai kemiallisten aineiden tai haitallisen ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella, sanotun kuitenkaan rajoittamatta [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 30 artiklan soveltamista.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että myyntiluvan haltijat, valmistajat ja terveydenhuollon ammattihenkilöt eivät joudu siviilioikeudelliseen tai hallinnolliseen vastuuseen lääkkeen käyttöön liittyvien mahdollisten seurausten vuoksi, kun lääkettä käytetään muuhun kuin hyväksyttyihin käyttöaiheisiin tai kun käytetään lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa, silloin kun toimivaltainen viranomainen suosittaa tai edellyttää kyseisen lääkkeen käyttöä haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien tai kemiallisten aineiden tai haitallisen ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella. Tällaisia säännöksiä sovelletaan riippumatta siitä, onko kansallista tai keskitettyä myyntilupaa myönnetty.

4. Edellä oleva 3 kohta ei vaikuta tuotevastuuseen, josta säädetään [neuvoston direktiivissä 85/374/ETY ([43]) – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä COM(2022) 495, kun se on hyväksytty].

4 artikla

Määritelmät

1. Tässä direktiivissä tarkoitetaan:

1) ’lääkkeellä’ aineita tai aineiden yhdistelmiä, jotka täyttävät ainakin yhden seuraavista edellytyksistä:

a) aineiden tai aineiden yhdistelmien esitetään soveltuvan ihmisen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn; tai

([43]) Neuvoston direktiivi 85/374/ETY, annettu 25 päivänä heinäkuuta 1985, tuotevastuuta koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EYVL L 210, 7.8.1985, s. 29).

b) aineita tai aineiden yhdistelmiä voidaan käyttää ihmisiin tai antaa ihmisille joko elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla taikka sairauden syyn selvittämiseksi;

2) 'aineella' kaikkia aineita, riippumatta alkuperästä, joka voi olla:

a) ihminen, esimerkiksi kudokset ja solut, ihmisveri, ihmisperäiset eritteet ja ihmisverivalmisteet;

b) eläinkunta, esimerkiksi kokonaiset eläimet, eläinten elimet ja niiden osat, eläinkudokset ja -solut, eläinten eritteet, toksiinit, uutteet, eläinveri ja eläinverituotteet;

c) kasvikunta, esimerkiksi kasvit, mukaan lukien levät, kasvinosat, kasvieritteet, kasvinesteet ja uutteet;

d) kemiallinen, esimerkiksi alkuaineet, luonnossa esiintyvät kemialliset aineet sekä kemiallisella muuntamisella ja synteesillä saadut kemialliset yhdisteet;

e) mikro-organismit, esimerkiksi bakteerit, virukset ja alkueläimet;

f) sienet, mukaan lukien mikrosienet (hiiva);

3) 'vaikuttavalla aineella' kaikkia aineita tai aineseoksia, jotka on tarkoitettu käytettäviksi lääkkeiden valmistuksessa ja joista lääkkeen tuotantoon käytettyinä tulee kyseisen lääkkeen vaikuttava ainesosa, jonka avulla saadaan aikaan farmakologinen, immunologinen tai metabolinen vaikutus elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi taikka sairauden syyn selvittämiseksi;

4) 'lähtöaineella' materiaalia, josta vaikuttava aine valmistetaan tai uutetaan;

5) 'apuaineella' kaikkia lääkkeen ainesosia, jotka eivät ole vaikuttavia aineita;

6) 'toiminnallisella apuaineella' apuainetta, joka edistää tai parantaa lääkkeen suorituskykyä tai jolla on vaikuttavan aineen vaikutusta täydentävä lisävaikutus mutta jolla yksinään ei ole terapeuttista tehoa;

7) 'pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä' asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan a alakohdassa määriteltyä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävää lääkettä;

8) 'allergeenilääkkeellä' kaikkia lääkkeitä, jotka on tarkoitettu allergeenia vastaan esiintyvän spesifisen hankitun immuunivasteen muutoksen toteamiseksi tai aikaansaamiseksi;

9) 'toimivaltaisilla viranomaisilla' lääkevirastoa ja jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia;

10) 'lääkevirastolla' Euroopan lääkevirastoa;

11) 'ei-kliinisellä' tutkimusta tai testiä, joka tehdään in vitro***, ex vivo***, in silico tai in chemico, tai muilla kuin ihmisillä tehtävää in vivo -testiä, jotka liittyvät lääkkeen turvallisuuden ja tehon tutkimiseen. Tällainen testi voi sisältää yksinkertaisia ja monimutkaisia ihmissoluilla tehtäviä määrityksiä, mikrofysiologisia järjestelmiä, mukaan lukien kudosmallialustat, tietokonemallinnusta ***ja muita in silico -menetelmiä***, muita ihmisen biologiaan tai muuhun kuin ihmisen biologiaan perustuvia testimenetelmiä***, vesieläinten mätiin perustuvia malleja sekä selkärangattomia lajeja*** ja eläimillä tehtäviä testejä; **[tark. 98]**

12) 'viitevalmisteella' lääkettä, jolla on tai on ollut myyntilupa unionissa 5 artiklan nojalla 6 artiklan mukaisesti;

13) 'rinnakkaisvalmisteella' lääkettä, jonka vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus ja lääkemuoto ovat samat kuin viitevalmisteella;

14) 'biologisella lääkkeellä' lääkettä, jonka vaikuttavaa ainetta tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä ja jonka ominaisuuksien ja laadun määrittämiseksi voi sen monimutkaisuuden vuoksi olla tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja toteuttaa sitä koskeva valvontastrategia;

15) 'tietojen käyttöluvalla' tietojen omistajan tai sen edustajan allekirjoittamaa alkuperäistä asiakirjaa, jossa vahvistetaan, että toimivaltaisella viranomaisella tai komissiolla on lupa käyttää kyseessä olevia tietoja kolmannen osapuolen hyödyksi tämän direktiivin soveltamiseksi;

16) 'kiinteäannoksisella yhdistelmälääkkeellä' lääkettä, joka koostuu vaikuttavien aineiden yhdistelmästä ja on tarkoitettu saatettavaksi markkinoille yhtenä lääkemuotona;

17) 'yhdistelmäpakkauksella' yhdistelmää, joka sisältää useampaa kuin yhtä lääkettä ja jolla on yhteinen keksitty nimi, ja joka on tarkoitettu käytettäväksi lääkinnällisessä hoidossa, jossa yhdistelmään kuuluvat yksittäiset lääkkeet annetaan lääketieteellisiin tarkoituksiin samanaikaisesti tai peräkkäin;

18) 'radiofarmaseuttisella lääkkeellä' kaikkia lääkkeitä, jotka käyttövalmiina sisältävät yhtä tai useampaa radionuklidia (radioisotooppia) lääkkeelliseen tarkoitukseen käytettäväksi;

19) 'radionuklidien generaattorilla' kaikkia järjestelmiä, jotka sisältävät kiinteän emoradionuklidin, josta tuotetaan tytärradionuklidi, joka saadaan eluoimalla tai muulla menetelmällä ja käytetään radiofarmaseuttisessa valmisteessa;

20) 'valmistussarjalla' kaikkia valmisteita, jotka tulee muodostaa tai yhdistää radionuklidien kanssa lopullisessa radiofarmaseuttisessa lääkkeessä, yleensä juuri ennen sen antamista;

21) 'radionuklidien esiasteella' kaikkia muita toisten aineiden radioleimausta varten, juuri ennen niiden antamista, tuotettuja radionuklideja;

22) 'mikrobilääkkeellä' mitä tahansa mikro-organismeihin suoraan vaikuttavaa lääkettä, jota käytetään infektioiden tai infektiotautien hoitoon tai ehkäisyyn, mukaan lukien antibiootit, viruslääkkeet ~~ja~~***,*** sienilääkkeet ***ja alkueläinlääkkeet***; **[tark. 99]**

23) 'lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteällä yhdistelmällä' lääkkeen ja asetuksessa (EU) 2017/745 määritellyn lääkinnällisen laitteen yhdistelmää, jossa

   a) nämä kaksi muodostavat erottamattoman valmisteen ja jossa lääkkeen vaikutus on pääasiallinen eikä lääkinnällisen laitteen vaikutusta täydentävä, tai

   b) lääke on tarkoitettu annettavaksi lääkinnällisellä laitteella, ja nämä kaksi saatetaan markkinoille yhtenä yhtenäisenä valmisteena, joka on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan kyseisenä yhdistelmänä ja jossa lääkinnällinen laite ei ole uudelleenkäytettävä;

24) 'pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä yhdistelmälääkkeellä' asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan määritelmän mukaista valmistetta, myös silloin, kun pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen osana on geeniterapiassa käytettävä lääke;

25) 'yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävällä lääkkeellä' lääkettä, joka esitetään yhdistelmänä lääkinnällisen laitteen kanssa tai joka on tarkoitettu käytettäväksi asetuksen (EU) 2017/745 määritelmän mukaisen tietyn lääkinnällisen laitteen kanssa, mikä mainitaan valmisteyhteenvedossa;

26) 'lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmällä' lääkkeen ja muun tuotteen kuin asetuksen (EU) 2017/745 ***ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/746*** ([44]) määritelmän mukaisen lääkinnällisen laitteen yhdistelmää, jossa nämä kaksi on tarkoitettu käytettäväksi kyseisenä yhdistelmänä valmisteyhteenvedon mukaisesti; **[tark. 100]**

27) 'immunologisella lääkkeellä'

   a) kaikkia rokotteita ja allergeenilääkkeitä, tai

   b) kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät toksiineja tai seerumeja ja joita käytetään passiivisen immuniteetin aikaansaamiseen tai immuniteettitilan tutkimiseen;

28) 'rokotteella' mitä tahansa lääkettä, jonka tarkoituksena on saada aikaan immuunivaste tartunnanaiheuttajan aiheuttamien sairauksien ennaltaehkäisyä, altistumisen jälkeinen profylaksi mukaan luettuna, ja hoitoa varten;

29) 'geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä' ***tyypin 1 tai tyypin 2*** lääkettä~~, lukuun ottamatta tartuntatautirokotteita, joka sisältää seuraavia tai koostuu seuraavista:~~***;***

   ~~a) aine tai aineiden yhdistelmä, jonka tarkoituksena on muokata isäntägenomia sekvenssispesifisti tai joka sisältää soluja tai koostuu soluista, joille tällainen muutos on tehty; tai~~

   ~~b) rekombinantti tai synteettinen nukleiinihappo, jota käytetään ihmisessä tai annetaan ihmiselle sellaisen geneettisen sekvenssin sääntelemiseksi, korvaamiseksi tai lisäämiseksi, joka välittää vaikutuksensa siirretyn geneettisen materiaalin transkriptiolla tai translaatiolla, tai joka sisältää soluja tai koostuu soluista, joille tällaiset muutokset on tehty;~~ **[tark. 101]**

([44]) ***Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/746, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017, in vitro -diagnostiikkaan tarkoitetuista lääkinnällisistä laitteista sekä direktiivin 98/79/EY ja komission päätöksen 2010/227/EU kumoamisesta (EUVL L 117, 5.5.2017, s. 176).***

29 a) 'tyypin 1 geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä' lääkettä, joka sisältää aineen tai aineiden yhdistelmän tai joka koostuu aineesta tai aineiden yhdistelmästä, joka muokkaa isäntägenomia sekvenssispesifisti tai joka sisältää soluja tai koostuu soluista, joille tällainen muutos on tehty; **[tark. 102]**

29 b) 'tyypin 2 geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä' lääkettä, lukuun ottamatta tartuntatautirokotteita, joka sisältää rekombinantin tai synteettisen nukleiinihapon tai joka koostuu rekonbinantista tai synteettisestä nukleiinihaposta, jota käytetään ihmisessä tai annetaan ihmiselle sellaisen geneettisen sekvenssin sääntelemiseksi, korvaamiseksi tai lisäämiseksi, joka välittää vaikutuksensa siirretyn geneettisen materiaalin transkriptiolla tai translaatiolla, tai joka sisältää soluja tai koostuu soluista, joille tällaiset muutokset on tehty; **[tark. 103]**

30) 'somaattisessa soluterapiassa käytettävällä lääkkeellä' biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

a) se sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta tärkeitä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa;

b) sen esitetään soveltuvan tai sitä käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille jonkin sairauden hoitoon, ehkäisemiseen tai diagnosoimiseen sen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen ansiosta.

Edellä olevan a alakohdan osalta erityisesti asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena;

30 a) 'alustateknologialla' teknologiaa tai teknologioiden kokoelmaa, joka on kattava, hyvin määritelty ja toistettavissa, jolla tuetaan lääkkeiden tai niiden osien kehittämistä, valmistusprosessia, laadunvalvontaa tai testausta ja joka perustuu aiempaan tietämykseen ja joka on kehitetty samojen tieteellisten periaatteiden mukaisesti; **[tark. 104]**

30 b) 'alustateknologian kantatiedostolla' alustateknologian omistajan laatimaa asiakirjaa, joka sisältää tietoja alustateknologiasta, jonka osalta on kohtuullinen tieteellinen varmuus siitä, että perustana olevat tieteelliset periaatteet, joiden mukaisesti alustateknologia on kehitetty, pysyvät muuttumattomina kaikissa lääkkeissä ja että niitä sovelletaan riippumatta osista, joita alustaan lisätään lääkettä varten; **[tark. 105]**

31) 'ihmisperäisistä aineista johdetulla muulla kuin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä' kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät ihmisperäistä ainetta, sellaisena kuin se määritellään [ihmisperäisiä aineita koskevassa asetuksessa], lukuun ottamatta kudoksia ja soluja, tai koostuvat tai on johdettu tällaisesta ihmisperäisestä aineesta, ja joilla on standardoitu koostumus ja jotka on valmistettu

a) menetelmällä, johon kuuluu teollinen prosessi, jossa luovutettuja aineita kootaan yhteen ***muihin tarkoituksiin kuin ihmisperäisten aineiden käsittelyyn konsentraatteja tai patogeenien inaktivointia varten***; tai **[tark. 106]**

b) prosessissa, jossa vaikuttava aine uutetaan ihmisperäisestä aineesta tai muunnetaan ihmisperäinen aine muuttamalla sen luontaisia ominaisuuksia;

32) 'riskienhallintasuunnitelmalla' yksityiskohtaista kuvausta riskienhallintajärjestelmästä;

33) 'ympäristöriskien arvioinnilla' lääkkeen pääsystä ympäristöön sen ***valmistuksen,*** käytön ja hävittämisen seurauksena johtuvien ympäristö- ja kansanterveysriskien arviointia sekä riskien ehkäisy-, rajoittamis- ja vähentämistoimenpiteiden määrittämistä. Niiden lääkkeiden osalta, jotka vaikuttavat antimikrobisesti, ympäristöriskien arviointiin sisältyy myös arviointi asianomaisen lääkkeen valmistuksesta, käytöstä ja hävittämisestä johtuvasta mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riskistä ympäristössä; **[tark. 107]**

34) 'mikrobilääkeresistenssillä' mikro-organismien kykyä selviytyä tai kasvaa sellaisessa mikrobilääkepitoisuudessa, joka tavallisesti riittää ***tai riitti aiemmin*** estämään mikro-organismin kasvun tai tappamaan sen; **[tark. 108]**

35) 'lääkkeen käyttöön liittyvillä riskeillä' kaikkia

a) lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon liittyviä potilaan terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvia riskejä;

b) lääkkeestä ympäristölle aiheutuvien haitallisten vaikutusten riskejä;

c) lääkkeen pääsystä ympäristöön johtuvien kansanterveyteen kohdistuvien haitallisten vaikutusten, mukaan lukien mikrobilääkeresistenssi, riskejä;

36) ’vaikuttavan aineen kantatiedostolla’ vaikuttavan aineen valmistajan laatimaa erillistä asiakirjaa, johon sisältyy yksityiskohtainen kuvaus vaikuttavan aineen valmistusprosessista, tuotannon aikaisesta laadunvalvonnasta ja prosessin validoinnista;

37) ’lastenlääkettä koskevalla tutkimusohjelmalla’ tutkimus- ja kehittämisohjelmaa, jolla pyritään varmistamaan, että tuotetaan sellaiset tiedot, joiden perusteella voidaan määritellä edellytykset, joiden täyttyessä lääke voidaan hyväksyä käytettäväksi lapsiväestön hoidossa;

38) ’lapsiväestöllä’ väestön alle 18-vuotiasta osaa;

39) ’lääkemääräyksellä’ mitä tahansa lääkemääräystä, jonka lääkkeitä määräämään oikeutettu ammattihenkilö on antanut;

40) ’lääkkeiden väärinkäytöllä’ säännöllistä tai satunnaista lääkkeiden tarkoituksellista liikakäyttöä, jolla on haitallisia fyysisiä tai psykologisia vaikutuksia;

41) ’hyöty-riskisuhteella’ lääkkeen hyödyllisten terapeuttisten vaikutusten arviointia suhteessa 35 kohdan a alakohdassa tarkoitettuihin riskeihin;

42) ’myyntiluvan haltijan edustajalla’ myyntiluvan haltijan nimeämää henkilöä, joka edustaa myyntiluvan haltijaa asianomaisessa jäsenvaltiossa ja joka yleisesti tunnetaan paikallisena edustajana;

43) ’pakkausselosteella’ lääkkeen mukana olevaa käyttäjälle tarkoitettua selostetta;

44) ’ulkopakkauksella’ päällystä, johon sisäpakkaus on sijoitettu;

45) ’sisäpakkauksella’ päällystä tai muuta pakkausmuotoa, joka on suorassa kosketuksessa lääkkeeseen;

46) ’myyntipäällysmerkinnöillä’ sisäpakkauksessa tai ulkopakkauksessa olevia merkintöjä;

47) ’lääkkeen nimellä’ lääkkeelle annettua joko keksittyä nimeä, joka ei saa johtaa sekaannukseen yleisnimen kanssa, taikka yleisnimeä tai tieteellistä nimeä yhdessä tavaramerkin tai myyntiluvan haltijan nimen kanssa;

48) ’yleisnimellä’ Maailman terveysjärjestön vaikuttavalle aineelle suosittelemaa yhteisen kansainvälisen nimistön mukaista nimeä;

49) ’lääkkeen vahvuudella’ lääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden pitoisuutta, joka on lääkemuodon mukaan ilmaistu määrällisesti annosyksikköä, tilavuusyksikköä tai painoyksikköä kohti;

50) ’lääkeväärennöksellä’ kaikkia lääkkeitä, joista esitetään väärin

a) niiden tunnistetiedot, mukaan lukien niiden pakkaus ja myyntipäällysmerkinnät, nimi, koostumus kaikkien valmistusaineiden suhteen apuaineet mukaan lukien, sekä näiden ainesosien vahvuus;

b) niiden alkuperä, mukaan lukien valmistaja, valmistusmaa, alkuperämaa tai myyntiluvan haltija; tai

c) niiden tuotehistoria, mukaan lukien käytettyihin jakelukanaviin liittyvät aineistot ja asiakirjat.

Tämä määritelmä ei kata tahattomia laatuvirheitä, eikä sillä ole vaikutusta teollis- ja tekijänoikeuksien rikkomuksiin;

51) ’kansanterveysuhkalla’ kansanterveysuhkaa, jonka komissio on todennut unionin tasolla Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2022/2371 ([45]) 23 artiklan 1 kohdan mukaisesti;

52) ’yksiköllä, joka ei harjoita taloudellista toimintaa’ tarkoitetaan oikeushenkilöä tai luonnollista henkilöä, joka ei harjoita taloudellista toimintaa ja joka

a) ei ole yritys eikä yrityksen määräysvallassa; ja

b) ei ole tehnyt minkään yrityksen kanssa sopimuksia, jotka koskisivat sponsorointia tai osallistumista lääkkeen kehittämiseen;

53) ’mikroyrityksillä sekä pienillä ja keskisuurilla yrityksillä’ komission suosituksen 2003/361/EY ([46]) 2 artiklassa määriteltyjä mikroyrityksiä sekä pieniä ja keskisuuria yrityksiä;

([45]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2022/2371, annettu 23 päivänä marraskuuta 2022, rajatylittävistä vakavista terveysuhkista ja päätöksen N:o 1082/2013/EU kumoamisesta (EUVL L 314, 6.12.2022, s. 26).

([46]) Komission suositus, annettu 6 päivänä toukokuuta 2003, mikroyritysten sekä pienten ja keskisuurten yritysten määritelmästä (EUVL L 124, 20.5.2003, s. 36).

54) ’muutoksella’ tai ’myyntiluvan ehtojen muutoksella’ mitä tahansa muutosta, joka koskee

a) tämän direktiivin 6 artiklan 2 kohdassa, 9–14 artiklassa ja 62 artiklassa, liitteessä I ja liitteessä II sekä [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 6 artiklassa tarkoitettujen tietojen ja asiakirjojen sisältöä; tai

b) lääkkeen myyntiluvan myöntämispäätöksen ehtoja, mukaan luettuina valmisteyhteenveto sekä myyntilupaa koskevat ehdot, velvoitteet tai rajoitukset taikka valmisteyhteenvetoon tehtäviin muutoksiin liittyvät muutokset myyntipäällysmerkintöihin tai pakkausselosteeseen;

55) ’myyntiluvan myöntämisen jälkeisellä turvallisuustutkimuksella’ myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseen liittyvää tutkimusta, jonka tarkoituksena on tunnistaa, luonnehtia tai ilmaista määrällisesti lääkkeeseen liittyvä turvallisuusvaara, vahvistaa lääkkeen turvallisuusprofiili tai mitata riskienhallintatoimenpiteiden tehokkuutta;

56) ’lääketurvajärjestelmällä’ järjestelmää, jota myyntiluvan haltija ja jäsenvaltiot käyttävät IX luvussa lueteltujen tehtävien ja velvollisuuksien täyttämisessä ja jonka avulla seurataan myyntiluvan saaneiden lääkkeiden turvallisuutta ja voidaan havaita niiden hyöty-riskisuhteessa tapahtuvat muutokset;

57) ’lääketurvajärjestelmän kantatiedostolla’ yksityiskohtaista kuvausta lääketurvajärjestelmästä, jota myyntiluvan haltija käyttää yhtä tai useampaa myyntiluvan saanutta lääkettä varten;

58) ’riskienhallintajärjestelmällä’ joukkoa lääketurvatoimintaan liittyviä toimintaa ja toimenpiteitä, jotka on suunniteltu lääkkeisiin liittyvien riskien tunnistamista, luonnehtimista, ehkäisemistä tai minimointia varten, mukaan luettuna kyseisen toiminnan ja kyseisten toimenpiteiden tehokkuuden arvioiminen.

59) ’haittavaikutuksella’ lääkkeen aiheuttamaa haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta;

60) ’vakavalla haittavaikutuksella’ kuolemaan johtavaa, henkeä uhkaavaa, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativaa, jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtavaa vaikutusta taikka synnynnäistä anomaliaa tai epämuodostumaa;

61) ’odottamattomalla haittavaikutuksella’ haittavaikutusta, jonka luonne, vakavuus tai seuraus ei ole yhdenmukainen valmisteyhteenvedon kanssa;

62) ’homeopaattisella ~~lääkkeellä~~***valmisteella***’ lääkettä, joka on valmistettu homeopaattisista kannoista Euroopan farmakopeassa kuvatun, tai jos tätä kuvausta ei ole, jäsenvaltioissa tuolla hetkellä virallisesti käytetyissä farmakopeoissa kuvatun homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti; **[tark. 109]**

63) ’perinteisellä kasviperäisellä lääkkeellä’ lääkettä, joka täyttää 134 artiklan 1 kohdassa säädetyt ehdot;

64) ’kasviperäisellä lääkkeellä’ kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät vaikuttavina aineina yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta tai yhtä tai useampaa kasvirohdostuotetta taikka yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta yhdistettynä yhteen tai useampaan kasvirohdostuotteeseen;

65) ’kasviperäisillä aineilla’ kaikkia pääasiassa kokonaisia, palasina tai paloiteltuina olevia kasveja, kasvinosia, leviä, sieniä ja jäkäliä jalostamattomina eli yleensä kuivattuina tai tuoreina, ja lisäksi myös tiettyjä käsittelemättömiä kasvinesteitä pidetään kasviperäisinä aineina. Kasviperäiset aineet määritellään täsmällisesti käytetyn kasvinosan mukaan ja sen binomiaalisen järjestelmän (suku, laji, muunnos ja auktori) mukaista kasvitieteellistä nimeä käyttäen;

66) ’kasvirohdostuotteilla’ tuotteita, jotka on saatu käsittelemällä kasviperäisiä aineita esimerkiksi uuttamalla, tislaamalla, puristamalla, fraktioimalla, puhdistamalla, konsentroimalla tai käymisen avulla, mukaan lukien hienonnetut tai jauhetut kasviperäiset aineet, tinktuurat, uutteet, haihtuvat öljyt, puristemehut ja käsitellyt kasvinesteet;

67) ’vastaavalla perinteisellä kasviperäisellä lääkkeellä’ perinteistä kasviperäistä lääkettä, jolla on samat vaikuttavat aineet, riippumatta käytetyistä apuaineista, sama tai samankaltainen käyttöaihe, sama vahvuus ja annostus sekä sama tai samankaltainen antoreitti kuin hakemuksen kohteena olevalla perinteisellä kasviperäisellä lääkkeellä;

68) ’lääkkeiden tukkukaupalla’ kaikkia joko voittoa tavoittelevia tai tavoittelemattomia toimintoja, jotka muodostuvat lääkkeiden hankkimisesta, hallussapidosta, toimittamisesta tai viennistä, lukuun ottamatta lääkkeiden toimittamista väestölle. Nämä toiminnot suoritetaan valmistajien tai niiden varastonpitäjien, maahantuojien, muiden tukkukauppiaiden tai farmaseuttisen henkilöstön ja muiden henkilöiden kanssa, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle kyseisessä jäsenvaltiossa;

69) 'lääkkeiden välittämisellä' kaikkia toimintoja, jotka liittyvät lääkkeiden myymiseen tai ostamiseen, mutta eivät ole tukkukauppaa, ja joihin ei kuulu fyysistä käsittelyä ja jotka muodostuvat toisen oikeushenkilön tai luonnollisen henkilön puolesta itsenäisesti käytävistä neuvotteluista;

70) 'yhteiskunnallisella velvollisuudella' velvollisuutta ~~taata~~***varmistaa*** pysyvästi riittävä lääkevalikoima erityisen maantieteellisesti määritellyn alueen tarpeiden täyttämiseksi ja toimittaa pyydetyt tavarat hyvin lyhyessä ajassa koko kyseiselle alueelle. **[tark. 110]**

2. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan 1 kohdan 2–6, 8, 14 ja 16–~~31~~***28 ja 30*** alakohdan määritelmiä teknisen ja tieteellisen kehityksen perusteella ja ottaen huomioon unionin ja kansainvälisellä tasolla sovitut määritelmät laajentamatta määritelmien soveltamisalaa. **[tark. 111]**

II luku

Kansallisten ja keskitettyjen myyntilupien hakemuksia koskevat vaatimukset

1 jakso

Yleiset säännökset

5 artikla

Myyntiluvat

1. Lääke voidaan saattaa tietyn jäsenvaltion markkinoille ainoastaan, jos jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset ovat myöntäneet myyntiluvan III luvun mukaisesti, jäljempänä 'kansallinen myyntilupa', tai myyntilupa on myönnetty [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] mukaisesti, jäljempänä 'keskitetty myyntilupa'.

2. Kun ensimmäinen myyntilupa on myönnetty 1 kohdan mukaisesti, myös luvan kattamaa lääkettä koskeville muutoksille, kuten uusille käyttöaiheille, vahvuuksille, lääkemuodoille, antoreiteille ja pakkaustyypeille, sekä myyntiluvan muutoksille on myönnettävä lupa 1 kohdan mukaisesti tai ne on sisällytettävä ensimmäiseen myyntilupaan. Kaikkien kyseisten myyntilupien katsotaan kuuluvan samaan yleiseen myyntilupaan, erityisesti kun on kyse 9–12 artiklan mukaisista myyntilupahakemuksista sekä sääntelyyn perustuvan dokumentaatiosuoja-ajan voimassaolon päättymisestä sellaisten hakemusten osalta, joissa on käytetty viitevalmistetta koskevia tietoja.

6 artikla

Myyntilupahakemuksia koskevat yleiset vaatimukset

1. Myyntiluvan saamiseksi on toimitettava yhteisen mallin mukainen sähköinen myyntilupahakemus asianomaiselle toimivaltaiselle viranomaiselle. Lääkevirasto asettaa mallin saataville jäsenvaltioita kuultuaan.

2. Myyntilupahakemuksen on sisällettävä liitteessä I luetellut tiedot ja asiakirjat, jotka toimitetaan liitteen II mukaisesti.

2 a. Lääkkeelle voidaan myöntää myyntilupa vaikuttavan aineen kantatiedoston, täydentävän laatua koskevan kantatiedoston tai alustateknologian kantatiedoston perusteella, jos tällainen tiedosto on olemassa ja siihen viitataan hakemuksessa. **[tark. 112]**

3. Liitteessä I tarkoitettuihin farmaseuttisten ja ei-kliinisten testien ja kliinisten tutkimusten tuloksia koskeviin asiakirjoihin ja tietoihin on liitettävä yksityiskohtaiset yhteenvedot 7 artiklan mukaisesti sekä tietoja tukeva raakadata.

4. Liitteessä I tarkoitetun riskienhallintajärjestelmän on oltava oikeassa suhteessa lääkkeen tunnistettuihin ja mahdollisiin ***ihmisten terveyteen kohdistuviin*** riskeihin ***tai ympäristöriskeihin*** sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerättävien turvallisuustietojen tarpeeseen nähden. **[tark. 113]**

5. Myyntilupahakemukseen, joka koskee sellaista lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa unionissa tämän direktiivin tullessa voimaan, tai sellaisten myyntiluvan saaneiden lääkkeiden uusia käyttöaiheita, lapsia koskevat käyttöaiheet mukaan lukien, uusia lääkemuotoja, uusia vahvuuksia ja uusia antoreittejä, jotka on suojattu joko [asetuksen (EY) N:o 469/2009 – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä, kun se on hyväksytty] mukaisella lisäsuojatodistuksella tai patentilla, joka oikeuttaa lisäsuojatodistuksen myöntämiseen, on sisällyttävä jokin seuraavista:

a) kaikkien lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset ja selvitys kyseisen ohjelman mukaisesti kerätyistä tiedoista;

b) lääkeviraston päätös, jolla myönnetään valmistekohtainen poikkeuslupa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 75 artiklan 1 kohdan nojalla;

c) lääkeviraston päätös, jolla myönnetään valmisteluokkaa koskeva poikkeuslupa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 75 artiklan 2 kohdan nojalla;

d) lääkeviraston päätös, jolla myönnetään lykkäys [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 81 artiklan nojalla;

e) lääkeviraston päätös, jonka se komissiota kuultuaan tekee [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 83 artiklan nojalla, poiketa tilapäisesti a–d alakohdassa tarkoitetusta säännöksestä terveyshätätilanteissa.

Edellä olevan a–d alakohdan mukaisesti toimitettujen asiakirjojen on yhdessä katettava kaikki lapsiväestön alaryhmät.

Jos lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa ei ole laadittu ensimmäisen alakohdan a alakohdan mukaisesti tai jos tässä yhteydessä ei ole tehty vertailevaa tutkimusta, on esitettävä perustelut ja tarvittaessa hankittava myös näyttöä myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä pitkän aikavälin tutkimuksista. **[tark. 114]**

6. Edellä olevan 5 kohdan säännöksiä ei sovelleta lääkkeisiin, joille on myönnetty lupa 9, 11, 13 ja 125–141 artiklan nojalla, eikä lääkkeisiin, joille on myönnetty lupa 10 ja 12 artiklan nojalla ja joita ei ole suojattu [asetuksen (EY) N:o 469/2009 – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä, kun se on hyväksytty] mukaisella lisäsuojatodistuksella eikä patentilla, joka oikeuttaa lisäsuojatodistuksen myöntämiseen.

7. Myyntiluvan hakijan on osoitettava, että tieteellisiin tarkoituksiin tehtävien eläinkokeiden korvaamista, vähentämistä ja parantamista koskevaa periaatetta on sovellettu direktiivin 2010/63/EU mukaisesti kaikkiin hakemuksen tueksi tehtyihin eläinkokeisiin.

Myyntiluvan hakija ei saa tehdä eläinkokeita, jos käytettävissä on tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä. ***Jos tieteellisesti luotettavia testausmenetelmiä, joihin ei liity eläinten käyttöä, ei ole käytettävissä, eläinkokeita käyttävien hakijoiden on varmistettava, että tieteellisiin tarkoituksiin suoritettavien eläinkokeiden korvaamisen, vähentämisen ja parantamisen periaatetta on sovellettu direktiivin 2010/63/EU mukaisesti kaikkien hakemuksen tueksi suoritettujen eläinkokeiden osalta.*** **[tark. 115]**

7 artikla

Asiantuntijoiden varmennus

1. Myyntiluvan hakijan on varmistettava ennen 6 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen yksityiskohtaisten yhteenvetojen toimittamista toimivaltaisille viranomaisille, että ne ovat sellaisten asiantuntijoiden laatimia ja allekirjoittamia, joilla on tarvittava tekninen tai ammatillinen pätevyys. Asiantuntijoiden tekninen tai ammatillinen pätevyys on esitettävä lyhyessä ansioluettelossa.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen asiantuntijoiden on perusteltava mahdollinen viittaaminen tieteelliseen kirjallisuuteen 13 artiklan nojalla liitteessä II säädettyjen vaatimusten mukaisesti.

8 artikla

Unionin ulkopuolella valmistetut lääkkeet

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että

a) jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, että kolmansista maista tulevien lääkkeiden valmistajat ja maahantuojat pystyvät suorittamaan valmistuksen liitteen I nojalla toimitettujen tietojen mukaisesti tai suorittamaan tarkastukset liitteen I mukaisesti hakemukseen liitetyissä ilmoituksissa selostetuilla menetelmillä;

b) jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat perustelluissa tapauksissa sallia kolmansista maista tulevien lääkkeiden valmistajien ja maahantuojien suorituttaa a alakohdassa tarkoitettuja valmistuksen tiettyjä vaiheita tai tiettyjä tarkastuksia ulkopuolisilla; tällaisissa tapauksissa jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tarkastukset on suoritettava myös nimetyssä laitoksessa.

2 jakso

Lyhennettyjä myyntilupahakemuksia koskevat erityiset vaatimukset

9 artikla

Rinnakkaisvalmisteita koskevat hakemukset

1. Poiketen siitä, mitä 6 artiklan 2 kohdassa säädetään, rinnakkaisvalmisteen myyntiluvan hakijan ei tarvitse toimittaa toimivaltaisille viranomaisille ei-kliinisten testien ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos rinnakkaisvalmisteen vastaavuus verrattuna viitevalmisteeseen on osoitettu.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun vastaavuuden osoittamiseksi hakijan on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille vastaavuustutkimukset tai perustelut sille, miksi tällaisia tutkimuksia ei ole tehty, ja osoitettava, että rinnakkaisvalmiste täyttää asiaa koskevissa yksityiskohtaisissa ohjeistoissa vahvistetut asiaankuuluvat perusteet.

3. Edellä olevaa 1 kohtaa sovelletaan myös, jos viitevalmisteelle ei ole myönnetty myyntilupaa siinä jäsenvaltiossa, jossa rinnakkaisvalmistetta koskeva hakemus jätetään. Tällöin hakijan on ilmoitettava hakemuksessa, missä jäsenvaltiossa viitevalmisteella on tai on ollut myyntilupa. Kyseisen toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä, jossa hakemus jätetään, toimitettava kuukauden kuluessa vahvistus siitä, että viitevalmisteella on tai on ollut myyntilupa, sekä viitevalmisteen täydellinen koostumus ja tarvittaessa muita asiaa koskevia asiakirjoja.

Erilaisia lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkemuotoja on pidettävä samana lääkemuotona.

4. Vaikuttavan aineen eri suoloja, estereitä, eettereitä, isomeerejä, isomeerien seoksia, komplekseja tai johdannaisia pidetään samana vaikuttavana aineena, elleivät ne ole merkittävällä tavalla erilaisia turvallisuus- tai teho-ominaisuuksiltaan. Tällaisissa tapauksissa hakijan on toimitettava lisätietoja sen osoittamiseksi, että vaikuttavan aineen eri suolat, esterit, eetterit, isomeerit, isomeerien seokset, kompleksit tai johdannaiset eivät eroa merkittävästi toisistaan näiden ominaisuuksien osalta.

5. Jos 4 kohdassa tarkoitetuissa ominaisuuksissa on merkittäviä eroja, hakijan on toimitettava 10 artiklan mukaisessa hakemuksessa lisätietoja osoittaakseen viitevalmisteen sisältämän hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden, eettereiden, isomeerien, isomeerien seosten, kompleksien tai johdannaisten turvallisuuden tai tehon.

10 artikla

Hybridilääkkeitä koskevat hakemukset

Jos lääke ei kuulu rinnakkaisvalmisteen määritelmän piiriin tai sen vahvuudessa, lääkemuodossa, antoreitissä tai käyttöaiheissa on muutoksia verrattuna viitevalmisteeseen, asianmukaisten ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille siinä määrin kuin se on tarpeen tieteellisen yhteyden luomiseksi viitevalmisteen myyntiluvassa käytettyihin tietoihin ja hybridilääkkeen turvallisuus- ja tehoprofiilin osoittamiseksi. ***Lääkevirasto antaa ohjeita hybridilääkkeiden myyntilupia koskevista asianmukaisista testeistä ja kliinisistä tutkimuksista.*** **[tark. 116]**

11 artikla

Biosimilaareja koskevat hakemukset

Biologisen lääkkeen, joka on samanlainen kuin biologinen viitevalmiste, jäljempänä 'biosimilaari', osalta on toimitettava asianmukaisten vertailutestien ja -tutkimusten tulokset toimivaltaisille viranomaisille. Toimitettavien lisätietojen tyypin ja määrän on täytettävä liitteessä II esitetyt asiaa koskevat perusteet ja oltava niitä koskevien yksityiskohtaisten ohjeistojen mukaisia. Viitevalmistetta koskevien muiden testien ja tutkimusten tuloksia ei tarvitse toimittaa.

12 artikla

Biologisia hybridilääkkeitä koskevat hakemukset

Jos biosimilaarin vahvuudessa, lääkemuodossa, antoreitissä tai käyttöaiheissa on eroavaisuuksia verrattuna biologiseen viitevalmisteeseen, jäljempänä 'biologinen hybridilääke', asianmukaisten ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tuloksia on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille siinä määrin kuin se on tarpeen tieteellisen yhteyden luomiseksi biologisen viitevalmisteen myyntiluvassa käytettyihin tietoihin ja biosimilaarin turvallisuus- ja tehoprofiilin osoittamiseksi. ***Lääkevirasto antaa ohjeita biologisten hybridilääkkeiden myyntilupia koskevista asianmukaisista testeistä ja kliinisistä tutkimuksista.*** **[tark. 117]**

13 artikla

Kirjallisuustietoihin perustuvat hakemukset

Jos asianomaisen lääkkeen vaikuttavan aineen osalta ei ole tai ei ole ollut myyntiluvan saanutta viitevalmistetta, hakijaa ei 6 artiklan 2 kohdasta poiketen vaadita toimittamaan ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hakija voi osoittaa, että lääkkeen vaikuttavat aineet ovat olleet unionissa vakiintuneessa lääkkeellisessä käytössä samaa käyttöaihetta ja samaa antoreittiä varten vähintään kymmenen vuoden ajan ja että niillä on tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso liitteessä II vahvistettujen edellytysten mukaisesti. Tässä tapauksessa testi- ja tutkimustulokset on korvattava tutkimuskirjallisuutta koskevilla asianmukaisilla viitetiedoilla. ***Tämän kirjallisuuden merkityksellisyys lääkkeen kannalta on perusteltava.*** **[tark. 118]**

14 artikla

Suostumukseen perustuvat hakemukset

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen myyntiluvan haltija voi antaa tietojen käyttöluvalla suostumuksensa siihen, että kaikkia 6 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja asiakirjoja voidaan käyttää tarkasteltaessa myöhempiä hakemuksia, jotka koskevat muita lääkkeitä, joilla on sama koostumus vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta sekä sama lääkemuoto.

3 jakso

Tiettyjä lääkeryhmiä koskeviin hakemuksiin sovellettavat erityiset vaatimukset

15 artikla

Kiinteäannoksiset yhdistelmälääkkeet, ~~alustateknologiat~~***alustamyyntiluvat*** ja yhdistelmäpakkaukset **[tark. 119]**

1. Kiinteäannoksiselle yhdistelmälääkkeelle voidaan myöntää myyntilupa, jos se on perusteltua hoidollisiin tarkoituksiin.

2. Silloin kun se on hoidollisesti perusteltua, myyntilupa voidaan ~~poikkeuksellisissa olosuhteissa~~ myöntää lääkkeelle, joka koostuu kiinteästä osasta ja muuttuvasta osasta, joka on ennalta määritelty siten, että sen avulla voidaan tapauksen mukaan puuttua tartunnanaiheuttajan eri muunnoksiin tai tarvittaessa räätälöidä lääke yksittäisen potilaan tai potilasryhmän ominaisuuksien mukaan, jäljempänä '~~alustateknologia~~***alustamarkkinointilupa***'. **[tark. 120]**

Hakijan, joka aikoo jättää tällaista lääkettä koskevan myyntilupahakemuksen, on haettava etukäteen hakemuksen toimittamista koskeva suostumus asianomaiselta toimivaltaiselta viranomaiselta.

3. Jos se on perusteltua kansanterveydellisistä syistä ja jos vaikuttavia aineita ei voida yhdistää kiinteäannoksiseksi yhdistelmälääkkeeksi, myyntilupa voidaan poikkeuksellisissa olosuhteissa myöntää yhdistelmäpakkaukselle.

Hakijan, joka aikoo jättää tällaista lääkettä koskevan myyntilupahakemuksen, on haettava etukäteen hakemuksen toimittamista koskeva suostumus asianomaiselta toimivaltaiselta viranomaiselta.

16 artikla

Radiofarmaseuttiset lääkkeet

1. Radionuklidien generaattoreita, ***radiofarmaseuttisten valmisteiden*** valmistussarjoja***, jäljempänä 'valmistussarjat',*** ja radionuklidien esiasteita varten vaaditaan myyntilupa, paitsi jos niitä käytetään sellaisten radiofarmaseuttisten lääkkeiden lähtöaineena, vaikuttavana aineena tai välituotteena, joille on myönnetty myyntilupa 5 artiklan 1 kohdan mukaisesti. **[tark. 121]**

2. Myyntilupaa ei kuitenkaan vaadita käyttöhetkellä valmistettavaa radiofarmaseuttista lääkettä varten, jonka valmistaa henkilö tai laitos, jolla kansallisen lainsäädännön mukaan on oikeus käyttää tällaista radiofarmaseuttista lääkettä hyväksytyssä terveydenhuollon laitoksessa valmistajan ohjeiden mukaisesti ja käyttäen ainoastaan luvallisia radionuklidien generaattoreita, valmistussarjoja tai esiasteita.

17 artikla

Mikrobilääkkeet

1. Jos myyntilupahakemus koskee mikrobilääkettä, hakemukseen on sisällyttävä 6 artiklassa tarkoitettujen tietojen lisäksi

a) liitteessä I tarkoitettu mikrobilääkkeiden käytön ~~hallintasuunnitelma~~***hallintaa ja saatavuutta koskeva suunnitelma***; **[tark. 122]**

b) kuvaus 69 artiklassa tarkoitetuista ja liitteessä I luetelluista erityisistä tietovaatimuksista.

1a. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myyntiluvan myöntämisen jälkeen asetettava julkisesti saataville 1 kohdassa tarkoitetut asiakirjat. **[tark. 123]**

2. ~~Toimivaltainen viranomainen voi asettaa~~***Toimivaltaisen viranomaisen on arvioitava 1 kohdan b alakohdan mukaisesti toimitetut tiedot. Toimivaltaisen viranomaisen on asetettava*** myyntiluvan haltijalle velvoitteita, jos se katsoo, että mikrobilääkkeiden ~~hallintasuunnitelmaan~~***hallintaa ja saatavuutta koskevaan suunnitelmaan*** sisältyvät riskienhallintatoimenpiteet eivät ole tyydyttäviä. **[tark. 124]**

3. ***Myyntiluvan haltijan on mahdollisuuksien mukaan varmistettava, että mikrobilääkettä voidaan jaella yksikkökohtaisesti hoidon keston mukaisia määriä vastaavana määränä. Jos mikrobilääkkeen yksikkökohtainen jakelu ei ole mahdollista,*** myyntiluvan haltijan on varmistettava, että mikrobilääkkeen pakkauskoko vastaa tavanomaista annostusta ja hoidon kestoa. **[tark. 125]**

18 artikla

Lääkkeiden ja lääkinnällisten laitteiden kiinteät yhdistelmät

1. Lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteiden yhdistelmien osalta myyntiluvan hakijan on toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän käytön turvallisuuden ja tehokkuuden.

Osana lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän arviointia 29 artiklan mukaisesti toimivaltaisten viranomaisten on arvioitava lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän hyöty-riskisuhde ottaen huomioon lääkkeen soveltuvuus käytettäväksi yhdessä lääkinnällisen laitteen kanssa***, tarpeen mukaan erityisesti lapsipotilaiden kohdalla, ja ottaen huomioon varastoinnin, kokoamisen, puhtauden ja käyttöä tai saantia varten tarvittavan menetelmän kaltaiset näkökulmat***. **[tark. 126]**

2. Asetuksen (EU) 2017/745 liitteessä I vahvistettuja asiaankuuluvia yleisiä turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksia sovelletaan lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteään yhdistelmään kuuluvan lääkinnällisen laitteen turvallisuuteen ja suorituskykyyn.

3. Lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteää yhdistelmää koskevan myyntilupahakemuksen on sisällettävä asiakirjat, jotka osoittavat yhdistelmän osana olevan lääkinnällisen laitteen olevan 2 kohdassa tarkoitettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen liitteen II mukaisesti ja joihin kuuluu tarvittaessa ilmoitetun laitoksen laatima vaatimustenmukaisuuden arviointiraportti.

4. Arvioidessaan asianomaista lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteää yhdistelmää toimivaltaisten viranomaisten on tunnustettava tulokset, jotka on saatu kyseisen yhdistelmän osana olevan lääkinnällisen laitteen yleisen turvallisuuden ja suorituskyvyn arvioinnissa asetuksen (EU) 2017/745 liitteen I vaatimusten mukaisesti, sekä tapauksen mukaan ilmoitetun laitoksen tekemän arvioinnin tulokset.

5. Myyntiluvan hakijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, jotka ovat merkityksellisiä 1 kohdassa tarkoitetun lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteän yhdistelmän hyöty-riskisuhteen arvioinnin kannalta.

19 artikla

Yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävät lääkkeet

1. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävien lääkkeiden osalta myyntiluvan hakijan on toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen käytön turvallisuuden ja tehokkuuden, kun sitä käytetään yhdessä lääkinnällisen laitteen kanssa.

Osana ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetun lääkkeen arviointia 29 artiklan mukaisesti toimivaltaisten viranomaisten on arvioitava lääkkeen hyöty-riskisuhde ottaen huomioon lääkkeen käyttö yhdessä lääkinnällisen laitteen kanssa.

2. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävien lääkkeiden osalta asianomaisen lääkinnällisen laitteen on täytettävä asetuksessa (EU) 2017/745 vahvistetut vaatimukset.

3. Yksinomaan lääkinnällisen laitteen kanssa käytettävää lääkettä koskevan myyntilupahakemuksen on sisällettävä asiakirjat, jotka osoittavat asianomaisen lääkinnällisen laitteen olevan 2 kohdassa tarkoitettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen liitteen II mukaisesti ja joihin kuuluu tarvittaessa ilmoitetun laitoksen laatima vaatimustenmukaisuuden arviointiraportti.

4. Arvioidessaan 1 kohdassa tarkoitettua lääkettä toimivaltaisen viranomaisen on tunnustettava tulokset, jotka on saatu asianomaisen lääkinnällisen laitteen yleisen turvallisuuden ja suorituskyvyn arvioinnissa asetuksen (EU) 2017/745 liitteen I vaatimusten mukaisesti, sekä tapauksen mukaan ilmoitetun laitoksen tekemän arvioinnin tulokset.

5. Myyntiluvan hakijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, jotka ovat merkityksellisiä 1 kohdassa tarkoitetun lääkkeen hyöty-riskisuhteen arvioinnin kannalta, kun otetaan huomioon kyseisen lääkkeen käyttö yhdessä asianomaisen lääkinnällisen laitteen kanssa.

6. Jos lääkkeen vaikutus ei ole toissijainen lääkinnällisen laitteen vaikutukseen nähden, lääkkeen on täytettävä tämän direktiivin ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] vaatimukset ottaen huomioon lääkkeen käyttö lääkinnällisen laitteen kanssa, sanotun kuitenkaan rajoittamatta asetuksen (EU) 2017/745 erityisten vaatimusten soveltamista.

Tässä tapauksessa myyntiluvan hakijan on toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä toimitettava kaikki lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, joissa otetaan huomioon sen käyttö lääkkeen kanssa ja jotka ovat merkityksellisiä lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan kannalta, sanotun kuitenkaan rajoittamatta [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] erityisten vaatimusten soveltamista.

20 artikla

Lääkkeiden ja muiden tuotteiden kuin lääkinnällisten laitteiden yhdistelmät

1. Lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmien osalta myyntiluvan hakijan on toimitettava tiedot, jotka osoittavat lääkkeen ja kyseisen muun tuotteen yhdistelmän käytön turvallisuuden ja tehokkuuden.

Osana lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmän arviointia 29 artiklan mukaisesti toimivaltaisen viranomaisen on arvioitava lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen hyöty-riskisuhde ottaen huomioon lääkkeen käyttö yhdessä kyseisen muun tuotteen kanssa.

2. Myyntiluvan hakijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki kyseiseen muuhun tuotteeseen kuin lääkinnälliseen laitteeseen liittyvät lisätiedot, jotka ovat merkityksellisiä lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmän hyöty-riskisuhteen arvioinnin kannalta, kun otetaan huomioon kyseisen lääkkeen soveltuvuus käytettäväksi yhdessä 1 kohdassa tarkoitetun tuotteen kanssa.

4 jakso

Hakemusasiakirjoja koskevat erityiset vaatimukset

21 artikla

Riskienhallintasuunnitelma

Edellä 9 ja 11 artiklassa tarkoitetun lääkkeen myyntiluvan hakijalta ei vaadita riskienhallintasuunnitelman ja sen tiivistelmän toimittamista edellyttäen, että viitevalmisteen osalta ei ole käytössä muita riskienminimointitoimenpiteitä ja että viitevalmisteen myyntilupaa ei ole peruutettu ennen hakemuksen jättämistä.

22 artikla

Ympäristöriskien arviointi ja muu ympäristötieto

1. Valmistellessaan 6 artiklan 2 kohdan mukaisesti toimitettavaa ympäristöriskien arviointia hakijan on otettava huomioon ~~6~~**5** kohdassa tarkoitetut ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ympäristöriskien arviointia koskevat tieteelliset ohjeistot tai esitettävä hyvissä ajoin lääkevirastolle tai tapauksen mukaan asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ***asianmukaisesti perustellut*** syyt mahdolliseen tieteellisistä ohjeistoista poikkeamiseen. Hakijan on otettava huomioon olemassa olevat muun unionin lainsäädännön mukaisesti toteutetut ympäristöriskien arvioinnit, jos niitä on saatavilla. **[tark. 127]**

2. Ympäristöriskien arvioinnissa on ilmoitettava, onko lääke tai jokin sen sisältämistä ainesosista tai muista aineista jokin seuraavista aineista asetuksen (EY) N:o 1272/2008 liitteessä I vahvistettujen perusteiden mukaisesti:

a) hitaasti hajoava, biokertyvä ja myrkyllinen (PBT-aine);

b) erittäin hitaasti hajoava ja erittäin voimakkaasti biokertyvä (vPvB-aine);

c) hitaasti hajoava, kulkeutuva ja myrkyllinen (PMT-aine) tai erittäin hitaasti hajoava, erittäin kulkeutuva (vPvM-aine);

tai hormonitoimintaan vaikuttava aine.

3. Hakijan on myös sisällytettävä ympäristöriskien arviointiin riskienhallintatoimenpiteitä, joilla vältetään direktiivissä 2000/60/EY, direktiivissä 2006/118/EY, direktiivissä 2008/105/EY ja direktiivissä 2010/75/EU lueteltujen epäpuhtauksien päästöt ilmaan, veteen ja maaperään, tai, jos se ei ole mahdollista, rajoitetaan niitä ***lääkkeen valmistuksen, käytön tai hävittämisen aikana***. Hakijan on annettava yksityiskohtainen selvitys siitä, että ehdotetut hallintatoimenpiteet ovat asianmukaisia ja riittäviä todettujen ympäristöriskien torjumiseksi. ***Hakijan on myös tarvittaessa sisällytettävä tiedot saatavilla olevista menetelmistä ja menetelmistä, joita käytetään myöhemmin lääkkeen päästöjen vähentämiseksi, erityisesti niiden päästöjen, joita esiintyy valmistusteollisuuden jätevesissä ennen näiden jätevesien poistamista valmistuspaikoista.*** **[tark. 128]**

4. Mikrobilääkkeitä koskevaan ympäristöriskien arviointiin on sisällyttävä arviointi kyseisten mikrobilääkkeiden koko valmistus- ja toimitusketjusta unionissa ja sen ulkopuolella, käytöstä ja hävittämisestä***, myös terveydenhuollon ammattihenkilöiden ja potilaiden toimin,*** johtuvasta mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riskistä ympäristössä ottaen tarvittaessa huomioon olemassa olevat kansainväliset standardit, joissa on vahvistettu antibiooteille ominaiset ennakoidut vaikutuksettomat pitoisuudet (PNEC). **[tark. 129]**

4 a. Komissio antaa viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [12 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] lääkevirastoa, EEA:ta ja ECDC:tä kuultuaan ohjeiston siitä, miten ympäristöriskien arviointi toteutetaan muiden mikrobilääkkeiden kuin antibioottien osalta. **[tark. 130]**

5. Lääkevirasto laatii [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 138 artiklan mukaisesti tieteelliset ohjeistot, joissa täsmennetään ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ympäristöriskien arviointia koskevien vaatimusten tekniset yksityiskohdat. Lääkevirasto kuulee tarvittaessa Euroopan kemikaalivirastoa (ECHA), Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaista (EFSA) ja ~~Euroopan ympäristökeskusta (EEA)~~***EEA:ta, ECDC:tä ja muita asiaankuuluvia sidosryhmiä, juoma- ja jätevesialan toimijat mukaan luettuina,*** näiden tieteellisten ohjeistojen laatimisesta. **[tark. 131]**

6. Myyntiluvan haltijan on päivitettävä ympäristöriskien arviointi ilman aiheetonta viivytystä ilmoittamalla uudet tiedot asianomaisille toimivaltaisille viranomaisille 90 artiklan 2 kohdan mukaisesti, jos saataville tulee 29 artiklassa tarkoitettuihin arviointiperusteisiin liittyviä uusia tietoja, jotka voisivat johtaa ympäristöriskien arvioinnin päätelmien muuttumiseen. Päivityksen on sisällettävä kaikki asiaankuuluvat tiedot ympäristön seurannasta, mukaan lukien direktiivin 2000/60/EY mukainen seuranta, ekotoksisuustutkimuksista, unionin muun lainsäädännön nojalla tehdyistä uusista tai päivitetyistä riskinarvioinneista, joita tarkoitetaan 1 kohdassa, sekä ympäristöaltistumista koskevista tiedoista.

Ennen [...] päivää [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto: lisätään päivämäärä = 18 kuukautta tämän direktiivin voimantulopäivästä] toteutetun ympäristöriskien arvioinnin osalta toimivaltaisen viranomaisen on pyydettävä myyntiluvan haltijaa päivittämään ympäristöriskien arviointi ***3 kohdassa tarkoitettujen riskienhallintatoimenpiteiden sisällyttämiseksi siihen. Toimivaltaisen viranomaisen on myös pyydettävä myyntiluvan haltijaa päivittämään ympäristöriskien arviointi***, jos ympäristölle mahdollisesti haitallisia lääkkeitä koskevissa tiedoissa on havaittu puutteita. **[tark. 132]**

7. Edellä 9–12 artiklassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta hakija voi ympäristöriskien arviointia laatiessaan viitata viitevalmisteen osalta tehtyihin ympäristöriskien arviointitutkimuksiin ***ja sen on toimitettava tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetut kaikki muut tiedot ja tieteelliset ohjeistot***. **[tark. 133]**

7 a. Lääkeviraston tai tapauksen mukaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on asetettava julkisesti saataville ympäristöriskien arvioinnin tulokset, mukaan lukien myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot. **[tark. 134]**

7 b. Kun toimivaltainen viranomainen julkistaa ympäristöriskien arviointia koskevat tiedot, mukaan lukien 17 artiklassa tarkoitettu mikrobilääkkeiden käytön hallintaa ja saatavuutta koskeva suunnitelma, sen on poistettava kaikki liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. **[tark. 135]**

23 artikla

Ennen 30 päivää lokakuuta 2005 myyntiluvan saaneiden lääkkeiden ympäristöriskien arviointi

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia***, ECDC:tä***, Euroopan kemikaalivirastoa (ECHA), Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaista (EFSA) ja Euroopan ympäristökeskusta (EEA) kuultuaan lääkevirasto laatii viimeistään [...] päivänä [...] kuuta [...] [julkaisutoimisto: lisätään päivämäärä = ~~30~~***24*** kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ohjelman, joka koskee ympäristöriskien arvioinnin toimittamista 22 artiklan mukaisesti sellaisten ennen 30 päivää lokakuuta 2005 myyntiluvan saaneiden lääkkeiden osalta, joihin ei ole sovellettu ympäristöriskien arviointia ja jotka lääkevirasto on todennut ympäristölle mahdollisesti haitallisiksi 2 kohdan mukaisesti. **[tark. 136]**

Lääkevirasto asettaa ohjelman julkisesti saataville.

2. Lääkevirasto vahvistaa tieteelliset perusteet ympäristölle mahdollisesti haitallisten lääkkeiden yksilöimistä ja niitä koskevien ympäristöriskien arviointien priorisointia varten riskiperusteisen lähestymistavan mukaisesti. Tätä tehtävää varten lääkevirasto ***kuulee asiaankuuluvia sidosryhmiä, mukaan lukien toimijoita, jotka käsittelevät lääkejäämiä ja lääketuotannon jäämiä ympäristössä, ja*** voi pyytää myyntiluvan haltijoita toimittamaan asiaankuuluvia tietoja. **[tark. 137]**

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitetussa ohjelmassa yksilöityjen lääkkeiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava ympäristöriskien arviointi lääkevirastolle. Lääkevirasto asettaa julkisesti saataville ympäristöriskien arvioinnin tulokset ***ja tiivistelmän ympäristöriskien arviointia koskevista tutkimuksista ja niiden tuloksista***, mukaan lukien myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot. **[tark. 138]**

4. Jos 1 kohdassa tarkoitetussa ohjelmassa on yksilöity useita lääkkeitä, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta ja joista odotetaan aiheutuvan samat riskit ympäristölle, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai lääkeviraston on kannustettava myyntiluvan haltijoita tekemään yhteisiä tutkimuksia ympäristöriskien arviointia varten tietojen tarpeettoman päällekkäisyyden ja eläinten käytön minimoimiseksi.

24 artikla

Vaikuttavien aineiden ympäristöriskien arviointitietoja sisältävä monografiajärjestelmä

1. Lääkevirasto perustaa yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa myyntiluvan saaneiden lääkkeiden ympäristöriskien arviointitietoja sisältävän yhteisaineiston, joka perustuu vaikuttaviin aineisiin, jäljempänä 'ympäristöriskien arviointimonografiat'***, ja julkistaa merkitykselliset tiedot tästä aineistosta***. Ympäristöriskien arviointimonografiaan on sisällyttävä täydelliset fysikaalis-kemialliset tiedot, tiedot käyttäytymisestä ympäristössä sekä tiedot vaikutuksista toimivaltaisen viranomaisen arvioinnin perusteella. **[tark. 139]**

2. Ympäristöriskien arviointiin tarkoitetun monografiajärjestelmän pohjana on oltava vaikuttavien aineiden riskiperusteinen priorisointi ***ja tietovaatimukset***. **[tark. 140]**

3. Laatiessaan 1 kohdassa tarkoitettua ympäristöriskien arviointimonografiaa lääkevirasto voi pyytää tietoja, tutkimuksia ja dataa jäsenvaltioiden toimivaltaisilta viranomaisilta ja myyntiluvan haltijoilta.

4. Ympäristöriskien arviointimonografioiden konseptin toimivuuden osoittamiseksi lääkevirasto toteuttaa yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa pilottihankkeen, joka saatetaan päätökseen ~~kolmen vuoden~~***30 kuukauden*** kuluessa tämän direktiivin voimaantulosta***, ja ottaa siinä huomioon asiaankuuluvista unionin aloitteista saadut tulokset eläinkokeiden osalta***. **[tark. 141]**

5. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti ja 4 kohdassa tarkoitetun konseptin toimivuuden osoittamista koskevan pilottihankkeen tulosten perusteella delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä täsmentämällä seuraavat:

a) ympäristöriskien arviointimonografioiden sisältö ja muoto;

b) menettelyt ympäristöriskien arviointimonografioiden hyväksymiseksi ja päivittämiseksi;

c) menettelyt 3 kohdassa tarkoitettujen tietojen, tutkimusten ja datan toimittamiseksi;

d) riskiperusteiset priorisointiperusteet 2 kohdassa tarkoitettua valintaa ja priorisointia varten;

e) ympäristöriskien arviointimonografioiden käyttö lääkkeiden uusien myyntilupahakemusten yhteydessä niihin liittyvän ympäristöriskien arvioinnin tukemiseksi.

25 artikla

Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus

1. Myyntiluvan hakijat voivat lääkkeen kemiallisesta vaikuttavasta aineesta liitteen II mukaisesti vaadittavien asiaankuuluvien tietojen toimittamisen sijasta käyttää vaikuttavan aineen kantatiedostoa, lääkeviraston tämän artiklan mukaisesti myöntämää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta, jäljempänä 'vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus', tai todistusta, jossa vahvistetaan, että kyseisen vaikuttavan aineen laatua säännellään asianmukaisesti Euroopan farmakopean monografialla.

Myyntiluvan hakijat voivat käyttää vaikuttavan aineen kantatiedostoa vain, jos samasta vaikuttavan aineen kantatiedostosta ei ole todistusta.

2. Lääkevirasto voi myöntää vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen tapauksissa, joissa jokin Euroopan farmakopean monografia tai vaikuttavan aineen kantatiedostotodistus ei jo kata asianomaista vaikuttavaa ainetta koskevia merkityksellisiä tietoja.

Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen saamiseksi on toimitettava hakemus lääkevirastolle. Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen hakijan on osoitettava, että sellaista Euroopan farmakopean monografiaa tai vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta ei vielä ole, joka kattaa kyseisen vaikuttavan aineen. Lääkevirasto käsittelee hakemuksen, ja jos tulos on myönteinen, myöntää todistuksen, joka on voimassa koko unionissa. Keskitettyjen myyntilupien tapauksessa vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskeva hakemus voidaan jättää osana vastaavan lääkkeen myyntilupahakemusta.

Lääkevirasto perustaa tietokannan, johon sisällytetään vaikuttavan aineen kantatiedostot, niiden arviointiraportit ja todistukset, ja varmistaa henkilötietojen suojaamisen. Lääkevirasto varmistaa, että jäsenvaltion toimivaltaisilla viranomaisilla on pääsy tietokantaan.

3. Vaikuttavan aineen kantatiedoston ja vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen on katettava kaikki liitteessä II vaaditut vaikuttavaa ainetta koskevat tiedot.

4. Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen haltijan on oltava vaikuttavan aineen valmistaja.

5. Vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen haltijan on pidettävä vaikuttavan aineen kantatiedosto tieteellisen ja teknologisen kehityksen tasalla ja tehtävä tarvittavat muutokset sen varmistamiseksi, että vaikuttava aine valmistetaan ja sitä valvotaan yleisesti hyväksyttyjen tieteellisten menetelmien mukaisesti.

6. Lääkeviraston pyynnöstä sen aineen valmistajan, jonka osalta on jätetty vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskeva hakemus, tai vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen haltijan on tehtävä tarkastus hakemukseen tai vaikuttavan aineen kantatiedostoon sisältyvien tietojen tai 160 artiklassa tarkoitettujen vaikuttavia aineita koskevien hyvien tuotantotapojen noudattamisen todentamiseksi.

Jos vaikuttavan aineen valmistaja kieltäytyy tekemästä tällaista tarkastusta, lääkevirasto voi keskeyttää tai lopettaa vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelyn.

7. Jos vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen haltija ei täytä 5 ja 6 kohdassa säädettyjä velvoitteita, lääkevirasto voi peruuttaa todistuksen määräajaksi tai kokonaan ja jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan kyseiseen todistukseen perustuvan lääkkeen myyntiluvan tai toteuttaa toimenpiteitä, joilla kielletään kyseiseen todistukseen perustuvan lääkkeen toimittaminen.

8. Myyntiluvan haltija on edelleen vastuussa lääkkeestä, jolle on myönnetty myyntilupa vaikuttavan aineen kantatiedostotodistuksen perusteella.

9. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla

a) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen sisältöä ja muotoa;

b) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelyä ja todistuksen myöntämistä;

c) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusten asettamista julkisesti saataville;

d) säännöt, jotka koskevat muutosten tekemistä vaikuttavan aineen kantatiedostoon ja vaikuttavan aineen kantatiedosto-todistukseen;

e) säännöt, jotka koskevat jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten mahdollisuutta tutustua vaikuttavan aineen kantatiedostoon ja sitä koskevaan arviointilausuntoon;

f) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta hyödyntävien myyntiluvan hakijoiden ja myyntiluvan haltijoiden mahdollisuutta tutustua vaikuttavan aineen kantatiedostoon ja arviointilausuntoon.

26 artikla

Täydentävät laatua koskevat kantatiedostot

1. Myyntiluvan hakijat voivat vaikuttavasta aineesta, joka on muu kuin kemiallinen vaikuttava aine, tai muista lääkkeen valmistuksessa esiintyvistä tai käytettävistä aineista liitteen II mukaisesti vaadittavien asiaankuuluvien tietojen toimittamisen sijasta käyttää täydentävää laatua koskevaa kantatiedostoa, lääkeviraston tämän artiklan mukaisesti myöntämää täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta, jäljempänä 'täydentävä laatua koskeva kantatiedostotodistus', tai todistusta, jossa vahvistetaan, että kyseisen aineen laatua säännellään asianmukaisesti Euroopan farmakopean monografialla.

Myyntiluvan hakijat voivat käyttää täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta vain, jos samasta täydentävästä laatua koskevasta kantatiedostosta ei ole todistusta.

2. Edellä olevan 25 artiklan 1–5, 7 ja 8 kohtaa sovelletaan soveltuvin osin myös täydentävän laatua koskevan kantatiedoston todentamiseen.

3. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla

a) säännöt, jotka koskevat vaikuttavan aineen kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen sisältöä ja muotoa;

b) täydentäviä laatua koskevia kantatiedostoja, joiden osalta voidaan käyttää todistusta antamaan erityistä tietoa lääkkeen valmistuksessa esiintyvän tai siinä käytetyn aineen***, valmisteen tai muun materiaalin*** laadusta***, solu- ja geeniterapiat mukaan lukien***; **[tark. 142]**

c) säännöt, jotka koskevat täydentävien laatua koskevien kantatiedostotodistusten asettamista julkisesti saataville koskevien hakemusten käsittelyä;

d) säännöt, jotka koskevat muutosten tekemistä täydentävään laatua koskevaan kantatiedostoon ja siitä annettuun todistukseen;

e) säännöt, jotka koskevat jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten mahdollisuutta tutustua täydentävään laatua koskevaan kantatiedostoon ja sitä koskevaan arviointilausuntoon;

f) säännöt, jotka koskevat täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta hyödyntävien myyntiluvan hakijoiden ja myyntiluvan haltijoiden mahdollisuutta tutustua täydentävään laatua koskevaan kantatiedostoon ja sitä koskevaan arviointilausuntoon.

4. Jos lääkevirasto sitä pyytää, sellaisen aineen valmistajalle, joka esiintyy tai jota käytetään sellaisen lääkkeen valmistuksessa, jonka osalta on jätetty hakemus täydentävän laatua koskevan kantatiedostotodistuksen saamiseksi, taikka täydentävän laatua koskevan kantatiedostotodistuksen haltijalle on tehtävä tarkastus hakemuksen tai laatua koskevan kantatiedoston sisältämien tietojen todentamiseksi.

Jos kyseisen aineen valmistaja kieltäytyy tällaisesta tarkastuksesta, lääkevirasto voi keskeyttää tai lopettaa täydentävää laatua koskevaa kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelyn.

26a artikla

Täydentävät alustateknologian kantatiedostot

1. Myyntiluvan hakijat voivat alustateknologiaan liittyvien asiaankuuluvien tietojen toimittamisen sijasta käyttää täydentävää alustateknologian kantatiedostoa tai lääkeviraston tämän artiklan mukaisesti myöntämää täydentävää alustateknologian kantatiedostotodistusta, jäljempänä 'täydentävä alustateknologian kantatiedostotodistus'.

2. Edellä olevan 25 artiklan 1–5, 7 ja 8 kohtaa sovelletaan soveltuvin osin myös täydentäviin alustateknologian kantatiedostotodistuksiin.

3. Jotta alustateknologian kantatiedosto voidaan kuvata riittävällä tavalla, on annettava lääkeviraston julkaisemassa tieteellisessä ohjeistossa vahvistetut asianmukaiset tiedot.

4. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä täsmentämällä

a) säännöt, jotka koskevat täydentävää alustateknologian kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen sisältöä ja muotoa;

b) täydentäviä alustateknologian kantatiedostoja, joiden osalta voidaan käyttää todistusta antamaan erityistä tietoa alustateknologiasta, jonka perusteella lääkkeen valmistuksessa esiintyvä tai siinä käytetty aine valmistetaan;

c) säännöt, jotka koskevat täydentävien alustateknologian kantatiedostotodistusten asettamista julkisesti saataville koskevien hakemusten käsittelyä;

d) säännöt, jotka koskevat muutosten tekemistä täydentävään alustateknologian kantatiedostoon ja kantatiedostotodistukseen;

e) säännöt, jotka koskevat jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten mahdollisuutta tutustua täydentävään alustateknologian kantatiedostoon ja sitä koskevaan arviointilausuntoon;

f) säännöt, jotka koskevat täydentävää alustateknologian kantatiedostotodistusta hyödyntävien myyntiluvan hakijoiden ja myyntiluvan haltijoiden mahdollisuutta tutustua täydentävään alustateknologian kantatiedostoon ja arviointilausuntoon.

5. Lääkevirasto laatii ja julkaisee tieteellisen ohjeiston täydentävää alustateknologian kantatiedostoa koskevista vaatimuksista.

6. Jos lääkevirasto sitä pyytää, sellaisen aineen valmistajalle, joka esiintyy tai jota käytetään sellaisen lääkkeen valmistuksessa, jonka osalta on jätetty hakemus täydentävän alustateknologian kantatiedostotodistuksen saamiseksi, taikka täydentävän alustateknologian kantatiedostotodistuksen haltijalle on tehtävä tarkastus hakemuksen tai kantatiedoston sisältämien tietojen todentamiseksi.

Jos kyseisen täydentävän alustateknologian kantatiedoston haltija kieltäytyy tällaisesta tarkastuksesta, lääkevirasto voi keskeyttää tai lopettaa täydentävää alustateknologian kantatiedostotodistusta koskevan hakemuksen käsittelyn. **[tark. 143]**

27 artikla

Apuaineet

1. Hakijan on toimitettava tiedot lääkkeessä käytetyistä apuaineista liitteessä II vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.

Toimivaltaisten viranomaisten on tutkittava apuaineet osana lääkettä.

2. Väriaineita saa käyttää lääkkeissä ainoastaan, jos ne sisältyvät joko

a) asetuksen (EY) N:o 1333/2008 liitteessä II olevan B osan taulukossa 1 olevaan unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisäaineiden luetteloon ja ovat komission asetuksessa (EU) N:o 231/2012 säädettyjen puhtausvaatimusten ja eritelmien mukaisia; tai

b) komission 3 kohdan nojalla mukaisesti laatimaan luetteloon.

3. Komissio voi laatia luettelon lääkkeissä sallituista väriaineista, jotka ovat muita kuin unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisäaineiden luettelossa olevia väriaineita.

Lääkeviraston lausunnon perusteella komissio tekee tarvittaessa päätöksen siitä, lisätäänkö tietty väriaine ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuun lääkkeissä sallittujen väriaineiden luetteloon.

Väriaine voidaan lisätä lääkkeissä sallittujen väriaineiden luetteloon ainoastaan, jos kyseinen väriaine on poistettu unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisäaineiden luettelosta.

Lääkkeissä sallittujen väriaineiden luetteloon on tarvittaessa sisällyttävä puhtausvaatimukset, eritelmät tai rajoitukset, joita sovelletaan kyseisessä luettelossa oleviin väriaineisiin.

Luettelo lääkkeissä sallituista väriaineista vahvistetaan täytäntöönpanosäädöksillä. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

4. Jos lääkkeessä käytetty väriaine poistetaan unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisäaineiden luettelosta Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen, jäljempänä 'EFSA', tieteellisen lausunnon perusteella, lääkevirasto antaa ilman aiheetonta viivytystä komission pyynnöstä tai omasta aloitteestaan tieteellisen lausunnon kyseisen väriaineen käytöstä lääkkeissä ottaen ~~tarvittaessa~~ huomioon EFSAn lausunnon. Lääkeviraston lausunnon hyväksyy ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea. **[tark. 144]**

Lääkeviraston on ilman aiheetonta viivytystä lähetettävä komissiolle tieteellinen lausuntonsa asianomaisen väriaineen käytöstä lääkkeissä sekä arviointiraportti.

Komissio päättää ilman aiheetonta viivytystä lääkeviraston lausunnon perusteella, voidaanko kyseistä väriainetta käyttää lääkkeissä, ja sisällyttää sen tarvittaessa 3 kohdassa tarkoitettuun luetteloon lääkkeissä sallituista väriaineista.

5. Jos väriaine on poistettu unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisäaineiden luettelosta syistä, jotka eivät edellytä EFSAn lausuntoa, komissio tekee päätöksen kyseisen väriaineen käytöstä lääkkeissä ja sisällyttää sen tarvittaessa 3 kohdassa tarkoitettuun luetteloon lääkkeissä sallituista väriaineista. Tällaisissa tapauksissa komissio ~~voi~~ pyytää lääkevirastolta lausunnon. **[tark. 145]**

6. Väriainetta, joka on poistettu unionissa hyväksyttyjen elintarvikelisäaineiden luettelosta, voidaan edelleen käyttää väriaineena lääkkeissä siihen asti, kun komissio tekee päätöksen siitä, sisällytetäänkö väriaine lääkkeissä sallittujen väriaineiden luetteloon 3 kohdan mukaisesti.

7. Edellä olevaa 2–6 kohtaa sovelletaan myös Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 ([47]) 4 artiklan 1 kohdassa määritellyissä eläinlääkkeissä käytettäviin väriaineisiin.

5 jakso

Hakemusasiakirjoja koskevat mukautetut vaatimukset

28 artikla

Lääkkeen ominaispiirteiden tai siihen liittyvien menetelmien vuoksi mukautetut puitteet

1. Liitteessä VII lueteltuihin lääkkeisiin sovelletaan erityisiä tieteellisiä tai lainsäädännöllisiä vaatimuksia lääkkeen ominaispiirteiden tai siihen liittyvien menetelmien perusteella, kun

a) lääkettä tai lääkeryhmää ei ole mahdollista arvioida asianmukaisesti noudattamalla sovellettavia vaatimuksia lääkkeen ominaispiirteistä tai siihen liittyvistä menetelmistä johtuvien tieteellisten tai sääntelyyn liittyvien haasteiden vuoksi; ja

b) kyseiset ominaispiirteet tai menetelmät vaikuttavat myönteisesti lääkkeen tai lääkeryhmän laatuun, turvallisuuteen ja tehoon tai edistävät merkittävästi saatavuutta potilaille tai potilaiden hoitoa.

2. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitettä VII tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi.

3. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla

a) 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupaa ja valvontaa koskevat yksityiskohtaiset säännöt;

b) tekniset asiakirjat, jotka 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien hakijoiden on toimitettava.

([47]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2019/6, annettu 11 päivänä joulukuuta 2018, eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta.

4. Edellä 3 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen yksityiskohtaisten sääntöjen on oltava oikeassa suhteessa riskeihin ja vaikutuksiin. Niiden perusteella vaatimuksia voidaan mukauttaa tai tehostaa, vaatimuksista voidaan poiketa tai vaatimuksia voidaan lykätä. Poikkeaminen tai lykkäys on rajoitettava siihen, mikä on ehdottoman välttämätöntä, oikeasuhteista ja asianmukaisesti perusteltua lääkkeen ominaispiirteiden tai siihen liittyvien menetelmien perusteella, ja sitä on tarkasteltava ja arvioitava säännöllisesti. Edellä 3 kohdan a alakohdassa tarkoitettuja yksityiskohtaisia sääntöjä lukuun ottamatta sovelletaan kaikkia muita tässä direktiivissä säädettyjä sääntöjä.

5. Siihen asti, kun liitteessä VII lueteltuja tiettyjä lääkkeitä koskevat yksityiskohtaiset säännöt on annettu 3 kohdan mukaisesti, kyseisen lääkkeen myyntilupahakemus voidaan jättää 6 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

6. Antaessaan tässä artiklassa tarkoitettuja delegoituja säädöksiä komissio ottaa huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka saadaan [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 115 artiklan mukaisesti perustetusta sääntelyn testiympäristöstä.

6 a. Komissio antaa Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen mukautettujen kehysten soveltamisesta. Ensimmäinen kertomus on toimitettava viiden vuoden kuluttua [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ja sen jälkeen joka viides vuosi. **[tark. 146]**

III luku

Kansallisia myyntilupia koskevat menettelyt

1 jakso

Yleiset säännökset

29 artikla

Myyntilupahakemuksen tutkiminen

1. Tutkiessaan 6 artiklan ja 9–14 artiklan mukaisesti jätettyä hakemusta jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen

a) on velvollinen tarkistamaan, ovatko hakemuksen tueksi toimitetut tiedot ja asiakirjat 6 ja 9–14 artiklan mukaisia, jäljempänä 'validointi', ja tutkimaan, täyttyvätkö 43–45 artiklassa säädetyt myyntiluvan myöntämisen edellytykset;

b) voi toimittaa lääkkeen, sen lähtöaineet tai ainesosat ja tarvittaessa sen välituotteen tai muun rakenneosan tutkittavaksi viralliseen lääkevalvontalaboratorioon tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittamaan laboratorioon varmistuakseen siitä, että lääkkeen valmistajan käyttämät ja hakemukseen liitetyissä tiedoissa liitteen I mukaisesti kuvatut tarkastusmenetelmät ovat tyydyttäviä;

c) voi tarvittaessa vaatia hakijaa täydentämään hakemukseen liitettyjä tietoja 6 ja 9–14 artiklassa lueteltujen seikkojen osalta;

d) voi tarkastella saatavilla olevaa lisänäyttöä ja tehdä päätöksen sen perusteella riippumatta myyntiluvan hakijan toimittamista tiedoista.

2. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen käyttää 1 kohdan c alakohdassa tarkoitettua mahdollisuutta, 30 artiklassa säädettyjen määräaikojen kuluminen keskeytetään, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu, tai hakijalle suullisten tai kirjallisten selvitysten antamista varten annetuksi määräajaksi.

3. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen katsoo, että myyntilupahakemus on puutteellinen tai sisältää sellaisia kriittisiä puutteita, jotka voivat estää lääkkeen arvioinnin, sen on ilmoitettava siitä hakijalle ja asetettava määräaika puuttuvien tietojen ja asiakirjojen toimittamiselle. Jos hakija ei toimita puuttuvia tietoja ja asiakirjoja asetetussa määräajassa, hakemus katsotaan ***oletusarvoisesti*** peruutetuksi. **[tark. 147]**

4. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen katsoo myyntilupahakemusta käsitellessään, että toimitettujen tietojen laatu tai valmiusaste ei ole riittävä, jotta hakemuksen käsittely voitaisiin saattaa päätökseen, käsittely voidaan lopettaa 90 päivän kuluessa hakemuksen validoinnista.

Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on esitettävä puutteista kirjallinen yhteenveto. Tämän perusteella jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta hakijalle ja asetettava ***kohtuullinen*** määräaika puutteiden korjaamiseksi. Hakemuksen käsittely keskeytetään, kunnes hakija korjaa puutteet. Jos hakija ei korjaa puutteita jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen asettamassa määräajassa, hakemus katsotaan ***oletusarvoisesti*** peruutetuksi. **[tark. 148]**

4 a. Kun toimivaltainen viranomainen julkistaa ympäristöriskien arviointia koskevat tiedot ja 17 artiklassa tarkoitetun mikrobilääkkeiden käytön hallintaa ja saatavuutta koskevan suunnitelman, sen on poistettava kaikki liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. **[tark. 149]**

30 artikla

Myyntilupahakemuksen käsittelyn kesto

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen myyntiluvan myöntämismenettely saatetaan päätökseen enintään 180 päivän kuluessa asianmukaisen myyntilupahakemuksen toimittamisesta laskettuna sen validointipäivästä.

31 artikla

Kansallista myyntilupaa koskevat menettelytyypit

Kansalliset myyntiluvat voidaan myöntää noudattaen menettelyjä, joista säädetään 32 artiklassa, jäljempänä 'puhtaasti kansallinen myyntilupamenettely', 33 ja 34 artiklassa, jäljempänä 'kansallista myyntilupaa koskeva hajautettu menettely', tai 35 ja 36 artiklassa, jäljempänä 'kansallisen myyntiluvan tunnustamismenettely'.

2 jakso

Yhdessä jäsenvaltiossa voimassa olevat myyntiluvat

32 artikla

Puhtaasti kansallinen myyntilupamenettely

1. Edellä olevan 6 artiklan 2 kohdan mukaisessa puhtaasti kansallisessa myyntilupamenettelyssä myyntilupahakemus on jätettävä sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa myyntilupaa on aikomus käyttää.

2. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on käsiteltävä hakemus 29 ja 30 artiklan mukaisesti ja myönnettävä myyntilupa 43–45 artiklan sekä sovellettavien kansallisten säännösten mukaisesti.

3. Puhtaasti kansallisen myyntilupamenettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa on voimassa ainoastaan siinä jäsenvaltiossa, jonka toimivaltainen viranomainen on myöntänyt myyntiluvan.

3 jakso

Useassa jäsenvaltiossa voimassa olevat myyntiluvat

33 artikla

Kansallista myyntilupaa koskevan hajautetun menettelyn soveltamisala

1. Hajautetun menettelyn mukainen hakemus samaa lääkettä koskevan kansallisen myyntiluvan saamiseksi useissa jäsenvaltioissa on jätettävä niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa myyntilupaa on aikomus käyttää.

2. Asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on tutkittava hakemukset 29, 30 ja 34 artiklan mukaisesti ja myönnettävä myyntilupa 43–45 artiklan mukaisesti.

3. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa, että samaa lääkettä koskeva toinen myyntilupahakemus on jo toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen käsiteltävänä, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on kieltäydyttävä käsittelemästä hakemusta ja ilmoitettava hakijalle, että sovelletaan 35 ja 36 artiklassa tarkoitettuja säännöksiä.

4. Jos jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilmoitetaan, että toinen jäsenvaltio on myöntänyt myyntiluvan lääkkeelle, josta on jätetty myyntilupahakemus asianomaisessa jäsenvaltiossa, sen on hylättävä hakemus, jollei sitä ole jätetty 35 ja 36 artiklassa tarkoitettujen säännösten mukaisesti.

5. Kansallista myyntilupaa koskevan hajautetun menettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa on voimassa ainoastaan niissä jäsenvaltioissa, joiden toimivaltainen viranomainen on myöntänyt myyntiluvan.

34 artikla

Kansallista myyntilupaa koskeva hajautettu menettely

1. Saadakseen kansallisen myyntiluvan useassa jäsenvaltiossa samalle lääkkeelle kansallista myyntilupaa koskevan hajautetun menettelyn mukaisesti hakijan on toimitettava identtiseen asiakirja-aineistoon perustuva myyntilupahakemus valitsemansa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jonka tehtävänä on laatia lääkkeestä arviointilausunto 43 artiklan 5 kohdan mukaisesti ja toimia tämän jakson mukaisesti, jäljempänä ’hajautetun menettelyn viitejäsenvaltio’, ja muiden asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille.

2. Myyntilupahakemuksessa on oltava

a) 6, 9–14 ja 62 artiklassa tarkoitetut tiedot ja asiakirjat;

b) luettelo jäsenvaltioista, joita hakemus koskee.

3. ~~Hakijan~~***Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen*** on ilmoitettava ~~hakemuksensa jättämisestä~~***hakemuksesta tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinointiryhmälle, jonka on sen jälkeen ilmoitettava asiasta*** kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi perustelluista kansanterveydellisistä syistä pyytää päästä mukaan menettelyyn, ja sen on ilmoitettava pyynnöstään hakijalle ja hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 30 päivän kuluessa hakemuksen jättämisestä. Hakijan on toimitettava hakemus menettelyyn mukaan tulevien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ilman aiheetonta viivytystä. **[tark. 150]**

4. Jos hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen katsoo myyntilupahakemusta käsitellessään, että toimitettujen tietojen laatu tai valmiusaste ei ole riittävä, jotta hakemuksen käsittely voitaisiin saattaa päätökseen, käsittely voidaan lopettaa 90 päivän kuluessa hakemuksen validoinnista.

Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on esitettävä puutteista kirjallinen yhteenveto. Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on edellä mainitun pohjalta ilmoitettava asiasta hakijalle ja asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja asetettava määräaika puutteiden korjaamiseksi. Hakemuksen käsittely keskeytetään, kunnes hakija korjaa puutteet. Jos hakija ei korjaa puutteita hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen asettamassa määräajassa, hakemus katsotaan ***oletusarvoisesti*** peruutetuksi. **[tark. 151]**

Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle.

5. Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on 120 päivän kuluessa hakemuksen validoinnista laadittava arviointilausunto, valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ja lähetettävä ne asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle.

6. Asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on 60 päivän kuluessa arviointilausunnon vastaanottamisesta hyväksyttävä arviointilausunto, valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste sekä ilmoitettava siitä hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on kirjattava kaikkien osapuolten välinen yhteisymmärrys, päätettävä menettely ja ilmoitettava asiasta hakijalle.

7. Kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden, joissa hakemus on tehty 1 kohdan säännösten mukaisesti, on 30 päivän kuluessa yhteisymmärryksen toteamisesta tehtävä 43–45 artiklan mukaisesti päätös, joka on yhdenmukainen hyväksytyn arviointilausunnon ja hyväksyttyjen valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkasselosteen kanssa.

4 jakso

Kansallisten myyntilupien tunnustaminen

35 artikla

Kansallisten myyntilupien tunnustamismenettelyn soveltamisala

Jäljempänä olevan 43–45 artiklan nojalla ja 32 artiklan mukaisesti myönnettävää kansallisen myyntiluvan tunnustamismenettelyn mukaista myyntilupaa koskeva hakemus on jätettävä muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille 36 artiklassa säädettyä menettelyä noudattaen.

36 artikla

Kansallisten myyntilupien tunnustamismenettely

1. Hakemus samaa lääkettä koskevan, 43–45 artiklan nojalla ja 32 artiklan mukaisesti myönnetyn myyntiluvan tunnustamiseksi useissa jäsenvaltioissa on jätettävä myyntiluvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jäljempänä 'tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltio', ja niiden asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa hakija hakee kansallisen myyntiluvan saamista.

2. Hakemukseen on sisällyttävä luettelo jäsenvaltioista, joita hakemus koskee.

3. Ellei jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ilmoita tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle lääkettä koskevaa intressiään, tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hylättävä lääkkeen myyntiluvan tunnustamista koskeva hakemus, joka tehdään vuoden sisällä myyntiluvan myöntämisestä.

4. ~~Hakijan on hakemuksen jättämisen ajankohtana~~***Hajautetun menettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava hakemuksesta tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinointiryhmälle, jonka on sen jälkeen*** ilmoitettava asiasta kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi perustelluista kansanterveydellisistä syistä pyytää päästä mukaan menettelyyn, ja sen on ilmoitettava pyynnöstään hakijalle ja tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 30 päivän kuluessa hakemuksen jättämisestä. Hakijan on toimitettava hakemus menettelyyn mukaan tulevien jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ilman aiheetonta viivytystä. **[tark. 152]**

5. Jos asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset sitä vaativat, myyntiluvan haltijan on pyydettävä tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaista viranomaista päivittämään hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä laadittu arviointilausunto. Siinä tapauksessa viitejäsenvaltion on päivitettävä arviointilausunto 90 päivän kuluessa hakemuksen validoinnista. Jos asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset eivät vaadi arviointilausunnon päivittämistä, viitejäsenvaltion on toimitettava arviointilausunto 30 päivän kuluessa.

6. Asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on 60 päivän kuluessa arviointilausunnon vastaanottamisesta hyväksyttävä arviointilausunto, valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste sekä ilmoitettava asiasta viitejäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

7. Tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on kirjattava kaikkien osapuolten välinen yhteisymmärrys, päätettävä menettely ja ilmoitettava asiasta hakijalle. Arviointilausunto sekä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste, jotka tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on hyväksynyt, on lähetettävä asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle.

8. Kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden, joissa hakemus on jätetty 1 kohdan säännösten mukaisesti, on 30 päivän kuluessa yhteisymmärryksen toteamisesta tehtävä 43–45 artiklan mukaisesti päätös, joka on yhdenmukainen hyväksytyn arviointilausunnon ja hyväksyttyjen valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkasselosteen kanssa.

5 jakso

Kansallisen myyntiluvan koordinointi

37 artikla

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinointiryhmä

1. Perustetaan tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinointiryhmä, jäljempänä ’koordinointiryhmä’, jonka tehtävänä on tarkastella

a) kaikkia lääkkeen kansalliseen myyntilupaan kahdessa tai useammassa jäsenvaltiossa liittyviä kysymyksiä tämän luvun 3, 4 ja 5 jaksossa sekä 95 artiklassa säädettyjen menettelyjen mukaisesti;

b) lääketurvatoimintaan liittyviä kysymyksiä 108, 110, 112, 116 ja 121 artiklan mukaisesti niiden lääkkeiden osalta, joilla on kansallinen myyntilupa;

c) kansallisiin myyntilupiin tehtäviin muutoksiin liittyviä kysymyksiä 93 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Koordinointiryhmän on ensimmäisen alakohdan b alakohdan mukaisten lääketurvatoimintaan liittyvien tehtäviensä suorittamiseksi, mukaan lukien riskienhallintajärjestelmien hyväksyminen ja niiden tehokkuuden seuranta, hyödynnettävä [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 149 artiklassa tarkoitetun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisiä arviointeja ja suosituksia.

2. Koordinointiryhmässä on jokaisesta jäsenvaltiosta yksi edustaja ***ja yksi potilasjärjestöjen edustaja, jotka nimitetään***~~, joka nimetään~~ kolmen vuoden mittaiseksi, uudistettavissa olevaksi toimikaudeksi. ~~Jäsenvaltiot voivat~~***Varajäseniä voidaan*** nimittää ~~yhden varajäsenen~~ kolmen vuoden mittaiseksi, uudistettavissa olevaksi toimikaudeksi. Koordinointiryhmän jäsenillä voi olla apunaan asiantuntijoita. **[tark. 153]**

Tehtäviensä täyttämiseksi koordinointiryhmän jäsenten ja asiantuntijoiden on hyödynnettävä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten käytössä olevia tieteellisiä ja sääntelyyn liittyviä resursseja. Jäsenvaltioiden kunkin toimivaltaisen viranomaisen on seurattava suoritetuissa arvioinneissa käytetyn asiantuntemuksen tasoa ja tuettava nimettyjen koordinointiryhmän jäsenten ja asiantuntijoiden toimintaa.

[Tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 147 artiklaa sovelletaan koordinointiryhmään avoimuuden ja jäsenten riippumattomuuden osalta.

3. Lääkevirasto vastaa koordinointiryhmän sihteeristön tehtävistä. Koordinointiryhmä vahvistaa työjärjestyksensä, joka tulee voimaan komission annettua asiasta myönteisen lausunnon. Työjärjestys asetetaan julkisesti saataville.

4. Lääkeviraston pääjohtajalla tai pääjohtajan edustajalla ja komission edustajilla on oikeus osallistua kaikkiin koordinointiryhmän kokouksiin.

5. Koordinointiryhmän jäsenten on huolehdittava siitä, että ryhmän tehtävät ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten, mukaan lukien myyntilupia käsittelevät neuvoa-antavat elimet, suorittama työ sovitetaan asianmukaisesti yhteen.

6. Ellei tässä direktiivissä muuta säädetä, kaikkien koordinointiryhmässä olevien jäsenvaltioiden edustajien on parhaansa mukaan pyrittävä saamaan aikaan yksimielinen kanta toteutettavista toimenpiteistä. Jos yksimielisyyteen ei päästä, koordinointiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta ratkaisee.

7. Koordinointiryhmän jäsenten on tehtäviensä päättymisen jälkeenkin oltava paljastamatta sellaisia tietoja, joita koskee salassapitovelvollisuus.

38 artikla

Jäsenvaltioiden eriävät kannat hajautetussa menettelyssä tai tunnustamismenettelyssä

1. Jos 34 artiklan 6 kohdassa tai 36 artiklan 6 kohdassa säädetyn määräajan päättyessä jäsenvaltioiden välillä on mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin vuoksi erimielisyyttä siitä, voidaanko myyntilupa myöntää, asianomaisen eri mieltä olevan jäsenvaltion on annettava viitejäsenvaltiolle, muille asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle yksityiskohtainen selvitys näkemyseroista ja kantansa syistä. Kysymykset, joita erimielisyys koskee, on annettava koordinointiryhmän käsiteltäväksi ilman aiheetonta viivytystä.

2. Komissio hyväksyy suuntaviivat, joissa määritellään mahdollinen vakava kansanterveydellinen riski.

3. Koordinointiryhmässä kaikkien asianomaisten eri mieltä olevien jäsenvaltioiden on pyrittävä kaikin tavoin pääsemään sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä. Niiden on annettava hakijalle tilaisuus esittää näkemyksensä suullisesti tai kirjallisesti. Jos jäsenvaltiot pääsevät yksimieliseen sopimukseen 60 päivän kuluessa siitä, kun erimielisyyksistä on ilmoitettu koordinointiryhmälle, viitejäsenvaltio kirjaa yhteisymmärryksen, saattaa menettelyn päätökseen ja ilmoittaa asiasta hakijalle. Tällöin sovelletaan 34 artiklan 7 kohdassa tai 36 artiklan 8 kohdassa tarkoitettua menettelyä.

4. Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen 3 kohdassa säädetyssä 60 päivän määräajassa, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 41 ja 42 artiklassa säädettyä menettelyä.

5. Edellä 4 kohdassa tarkoitetussa tapauksessa jäsenvaltiot, jotka ovat hyväksyneet viitejäsenvaltion arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteen, voivat hakijan pyynnöstä myöntää lääkkeelle myyntiluvan jo ennen 41 artiklassa säädetyn menettelyn päättymistä. Tässä tapauksessa myönnetty kansallinen myyntilupa ei kuitenkaan rajoita kyseisen menettelyn lopputulosta.

39 artikla

Jäsenvaltioiden toisistaan poikkeavia päätöksiä koskeva lausuntopyyntömenettely

Jos tiettyä lääkettä koskevia kansallisen myyntiluvan hakemuksia on jätetty 6 ja 9–14 artiklan mukaisesti ja jos jäsenvaltiot ovat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä kansallisesta myyntiluvasta, sen muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta taikka valmisteyhteenvedosta, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, komissio tai myyntiluvan haltija voi saattaa asian ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean käsiteltäväksi 41 ja 42 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

40 artikla

Valmisteyhteenvedon yhdenmukaistaminen

1. Lääkkeiden myyntilupien yhdenmukaistamisen edistämiseksi unionissa jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava 37 artiklassa tarkoitetulle koordinointiryhmälle vuosittain luettelo lääkkeistä, joista on laadittava yhdenmukaistetut valmisteyhteenvedot.

2. Koordinointiryhmä vahvistaa luettelon lääkkeistä, joista on laadittava yhdenmukaistettu valmisteyhteenveto, ottaen huomioon kaikkien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ehdotukset, ja toimittaa luettelon komissiolle.

3. Komissio tai jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi yhteisymmärryksessä lääkeviraston kanssa ja asianomaisten osapuolten näkemykset huomioon ottaen saattaa kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamista koskevan asian ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean käsiteltäväksi 41 ja 42 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

41 artikla

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean suorittama tieteellinen arviointi lausuntopyyntömenettelyssä

1. Sovellettaessa tässä artiklassa säädettyä menettelyä [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 148 artiklassa tarkoitettu ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea käsittelee asiaa ja antaa perustellun lausunnon 60 päivän kuluessa asian saattamisesta sen käsiteltäväksi.

Asioissa, jotka on toimitettu ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean käsiteltäväksi 39, 40 ja 95 artiklan mukaisesti, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi kuitenkin pidentää tätä määräaikaa enintään 90 päivällä.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta sopia lyhyemmästä määräajasta.

2. Asian käsittelyä varten ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea nimeää yhden jäsenistään esittelijäksi. Komitea voi myös nimetä riippumattomia asiantuntijoita antamaan neuvoa erityiskysymyksissä. Nimetessään tällaisia asiantuntijoita ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea määrittelee asiantuntijoiden tehtävät ja vahvistaa määräajan tehtävien suorittamiselle.

3. Ennen lausunnon antamista ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea tarjoaa hakijalle tai myyntiluvan haltijalle mahdollisuuden antaa kirjallisia tai suullisia selvityksiä komitean ilmoittamassa määräajassa.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausuntoon on liitettävä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja käsiteltävästä asiasta tai harkita julkisen kuulemisen järjestämistä.

Lääkevirasto laatii yhteistyössä asianomaisten osapuolten kanssa säännöt julkisten kuulemisten järjestämis- ja toteuttamismenettelyistä [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 163 artiklan mukaisesti.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi keskeyttää 1 kohdassa tarkoitettujen määräaikojen kulumisen, jotta hakija tai myyntiluvan haltija voi valmistella selvityksiään.

4. Lääkeviraston on ilmoitettava ilman aiheetonta viivytystä hakijalle tai myyntiluvan haltijalle, jos ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon mukaan

a) hakemus ei täytä myyntiluvan myöntämisperusteita;

b) hakijan tai myyntiluvan haltijan 62 artiklan mukaisesti ehdottamaa valmisteyhteenvetoa on muutettava;

c) myyntilupa on myönnettävä tietyin ehdoin, joita pidetään olennaisina lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta, mukaan lukien lääketurvatoiminta;

d) myyntilupa on keskeytettävä, sitä on muutettava tai se on peruutettava;

e) lääke täyttää 83 artiklassa säädetyt edellytykset, jotka koskevat täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen vastaavia lääkkeitä.

Kahdentoista päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta hakija tai myyntiluvan haltija voi ilmoittaa lääkevirastolle kirjallisesti aikomuksestaan pyytää lausunnon uudelleentarkastelua. Siinä tapauksessa sen on toimitettava pyyntönsä yksityiskohtaiset perustelut lääkevirastolle 60 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta.

Vastaanotettuaan pyynnön perustelut ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitean on 60 päivän kuluessa tarkasteltava lausuntoaan uudelleen [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 12 artiklan 2 kohdan kolmannen alakohdan mukaisesti. Uudelleentarkastelun jälkeen tehdyn päätelmän perustelut on liitettävä [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 12 artiklan 2 kohdan kolmannessa alakohdassa tarkoitettuun arviointilausuntoon.

5. Lääkeviraston on toimitettava ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lopullinen lausunto 12 päivän kuluessa sen antamisesta jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, komissiolle ja hakijalle tai myyntiluvan haltijalle yhdessä lääkkeen arviointia ja komitean päätelmien perusteena olevia syitä kuvailevan selvityksen kanssa.

Jos asianomaisen lääkkeen myyntiluvan myöntämistä tai voimassa pitämistä koskeva lausunto on myönteinen, lopulliseen lausuntoon on liitettävä seuraavat asiakirjat:

a) 62 artiklassa tarkoitettu valmisteyhteenveto;

b) yksityiskohtaiset tiedot mahdollisista 4 kohdan ensimmäisen alakohdan c alakohdassa tarkoitetuista myyntilupaan liittyvistä ehdoista;

c) yksityiskohtaiset tiedot suositelluista ehdoista tai rajoituksista, jotka koskevat kyseisen lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä;

d) myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste.

42 artikla

Komission päätös

1. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon vastaanottamisesta 12 päivän kuluessa komissio toimittaa 214 artiklan 1 kohdassa tarkoitetulle ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle pysyvälle komitealle hakemusta koskevan päätösluonnoksen tässä direktiivissä vahvistettujen vaatimusten perusteella.

Asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa komissio voi palauttaa lausunnon lääkevirastolle uudelleen käsiteltäväksi.

Jos päätösluonnoksessa puolletaan myyntiluvan myöntämistä, siihen on liitettävä 41 artiklan 5 kohdan toisessa alakohdassa mainitut asiakirjat tai siinä on oltava viittaus kyseisiin asiakirjoihin.

Jos päätösluonnos poikkeaa lääkeviraston lausunnosta, komissio toimittaa yksityiskohtaisen selvityksen eroavuuksien syistä.

Komissio toimittaa päätösluonnoksen jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja hakijalle tai myyntiluvan haltijalle ***ja asettaa päätöksen ja sen perustelut julkisesti saataville***. **[tark. 154]**

2. Komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksillä lopullisen päätöksen 12 päivän kuluessa saatuaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon.

Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

3. Jos jäsenvaltio tuo esiin uusia tärkeitä tieteellisiä tai teknisiä kysymyksiä, joita ei ole käsitelty lääkeviraston antamassa lausunnossa, komissio voi palauttaa hakemuksen lääkevirastolle uudelleen käsiteltäväksi. Tällöin 1 ja 2 kohdassa säädetyt menettelyt alkavat alusta, kun lääkeviraston vastaus on vastaanotettu.

4. Edellä 2 kohdassa tarkoitettu päätös osoitetaan kaikille jäsenvaltioille ja annetaan tiedoksi hakijalle tai myyntiluvan haltijalle. Asianomaisten jäsenvaltioiden ja viitejäsenvaltion on annettava päätös myyntiluvan myöntämisestä tai peruuttamisesta tai tarvittavien muutosten tekemisestä luvan ehtoihin, jotta se olisi 2 kohdassa tarkoitetun päätöksen mukainen, 30 päivän kuluessa päätöksen tiedoksiannosta. Myyntiluvan myöntämistä, keskeyttämistä, peruuttamista tai muuttamista koskevassa päätöksessä jäsenvaltioiden on viitattava 2 kohdan mukaisesti tehtyyn päätökseen. Niiden on ilmoitettava asiasta lääkevirastolle.

5. Jos 95 artiklan nojalla aloitetun menettelyn soveltamisalaan kuuluu lääkkeitä, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa 95 artiklan 2 kohdan kolmannen alakohdan nojalla, komissio tekee tarvittaessa päätökset asianomaisten myyntilupien muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta taikka myyntilupien uudistamisesta kieltäytymisestä tämän artiklan mukaisesti.

6 jakso

Kansallista myyntilupaa koskevan hakemuksen käsittelyn tulokset

43 artikla

Kansallisen myyntiluvan myöntäminen

1. Kun jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen myöntää kansallisen myyntiluvan, sen on ilmoitettava myyntiluvan hakijalle valmisteyhteenvedosta, pakkausselosteesta, myyntipäällysmerkinnöistä sekä mahdollisista 44 ja 45 artiklan mukaisesti vahvistetuista ehdoista ja kyseisten ehtojen täyttämiselle mahdollisesti asetetuista määräajoista.

2. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmisteyhteenvedossa esitetyt tiedot ovat kansallisen myyntiluvan antamisen yhteydessä tai myöhemmin hyväksyttyjen tietojen mukaisia.

3. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilman aiheetonta viivytystä asetettava julkisesti saataville kansallinen myyntilupa yhdessä valmisteyhteenvedon, pakkausselosteen, ***17 artiklan 1 kohdan a ja b alakohdassa tarkoitettujen mikrobilääkkeiden hallintaa ja saatavuutta koskevan suunnitelman ja erityisten tietovaatimusten,*** mahdollisten ***17,*** 44 ja 45 artiklan mukaisesti vahvistettujen ehtojen ja mahdollisten 87 artiklan mukaisesti myöhemmin asetettujen velvoitteiden sekä tällaisten ehtojen ja velvoitteiden noudattamiselle mahdollisesti asetettujen määräaikojen kanssa kunkin sellaisen lääkkeen osalta, jolle ne ovat myöntäneet luvan. **[tark. 155]**

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi myyntiluvan hakijan toimittamista tiedoista riippumatta tarkastella saatavilla olevaa lisänäyttöä ja tehdä päätöksen sen perusteella. Tämän perusteella valmisteyhteenvetoa on päivitettävä, jos lisänäyttö vaikuttaa lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen. ***Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava päätöksestään ja sen perusteluista myyntiluvan haltijalle ilman tarpeetonta viivytystä.*** **[tark. 156]**

5. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on laadittava asiakirjoista arviointilausunto ja esitettävä huomioita asianomaista lääkettä koskevista farmaseuttisten ja ei-kliinisten testien ja kliinisten tutkimusten tuloksista, riskienhallintajärjestelmästä, ympäristöriskien arvioinnista ja lääketurvajärjestelmästä.

6. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilman aiheetonta viivytystä asetettava julkisesti saataville arviointilausunto yhdessä lausuntonsa perustelujen kanssa poistettuaan niistä ensin liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. Perustelut on ilmoitettava erikseen kunkin hakemuksen kattaman käyttöaiheen osalta.

7. Edellä 5 kohdassa tarkoitettuun julkiseen arviointilausuntoon on sisällyttävä yhteenveto, joka on kirjoitettu väestön kannalta ymmärrettävällä tavalla. Yhteenvetoon on erityisesti sisällyttävä lääkkeen käyttöehtoja käsittelevä osuus.

44 artikla

Kansallinen myyntilupa tietyin ehdoin

1. Lääkkeen myyntiluvan myöntämisen ehtona voi olla yksi tai useampi seuraavista:

a) lääkkeen turvallisen käytön varmistavien tiettyjen toimenpiteiden, jotka on sisällytettävä riskienhallintajärjestelmään, toteuttaminen;

b) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuustutkimusten tekeminen;

c) IX luvussa tarkoitettuja velvoitteita, jotka koskevat epäiltyjen haittavaikutusten kirjaamista tai ilmoittamista, tiukempien velvoitteiden noudattaminen;

d) muut ehdot tai rajoitukset, jotka koskevat lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä;

e) riittävän lääketurvajärjestelmän olemassaolo;

f) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehotutkimusten suorittaminen, jos on tullut ilmi lääkkeen tehoon joiltakin osin liittyviä huolenaiheita, jotka voidaan selvittää vasta lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen;

g) kun on kyse lääkkeistä, joiden osalta ***arviointilausunnossa esitetyistä asianmukaisesti perustelluista syistä*** sijaispäätetapahtuman suhde odotettuun terveystulokseen on huomattavan epävarma, myyntiluvan myöntämisen jälkeinen velvoite osoittaa kliininen hyöty, jos se on asianmukaista ja olennaista hyöty-riskisuhteen kannalta***, kiinnittäen erityistä huomiota uusiin vaikuttaviin aineisiin ja käyttöaiheisiin***; **[tark. 157]**

h) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten ympäristöriskien arviointitutkimusten tekeminen ja seurantatietojen tai käyttöä koskevien tietojen kerääminen silloin, kun todettuja tai mahdollisia huolenaiheita ympäristölle tai kansanterveydelle aiheutuvista riskeistä, mukaan lukien mikrobilääkeresistenssi, on tarpeen tutkia tarkemmin lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen;

i) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tutkimusten tekeminen lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön parantamiseksi;

j) tarvittaessa lääkekohtaisten validointitutkimusten tekeminen eläinpohjaisten valvontamenetelmien korvaamiseksi muilla kuin eläinperäisillä valvontamenetelmillä.

Velvollisuus suorittaa ensimmäisen alakohdan f alakohdassa tarkoitettuja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehotutkimuksia perustuu 88 artiklan nojalla annettuihin delegoituihin säädöksiin.

2. Tarvittaessa myyntiluvassa on vahvistettava määräajat 1 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen ehtojen täyttämiselle.

45 artikla

Kansallinen myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa

1. Poikkeuksellisissa olosuhteissa, joissa hakijan ei ole mahdollista toimittaa 6 artiklan mukaisessa lääkkeen myyntilupahakemuksessa tai 92 artiklan mukaisessa olemassa olevan myyntiluvan uutta käyttöaihetta koskevassa hakemuksessa täydellisiä tietoja lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi 6 artiklasta poiketen myöntää luvan 43 artiklan nojalla tietyin edellytyksin, jos seuraavat vaatimukset täyttyvät:

a) hakija on osoittanut hakemusasiakirjoissa, että sen ei puolueettomista ja todennettavissa olevista syistä ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa jonkin liitteessä II vahvistetun perusteen perusteella;

b) edellä a alakohdassa tarkoitettuja tietoja lukuun ottamatta hakemusasiakirjat ovat täydelliset ja täyttävät kaikki tämän direktiivin vaatimukset;

c) jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten päätökseen sisältyy erityisehtoja, joiden tarkoituksena on erityisesti taata lääkkeen turvallisuus ja varmistaa, että myyntiluvan haltija ilmoittaa jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille kaikista lääkkeen käyttöön liittyvistä vaaratilanteista ja ryhtyy tarvittaessa asianmukaisiin toimiin.

2. Hyväksytyn uuden käyttöaiheen voimassa pitäminen ja kansallisen myyntiluvan voimassaolo edellyttävät 1 kohdassa tarkoitettujen ehtojen uudelleenarviointia kahden vuoden kuluttua siitä päivästä, jona uusi käyttöaihe hyväksyttiin tai myyntilupa myönnettiin, ja sen jälkeen riskiperusteisella tiheydellä, jonka jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset määrittävät ja joka ilmoitetaan myyntiluvassa.

Uudelleenarviointi on suoritettava myyntiluvan haltijan hakemuksen perusteella, joka koskee hyväksytyn uuden käyttöaiheen voimassa pitämistä tai myyntiluvan uudistamista poikkeuksellisissa olosuhteissa.

46 artikla

Myyntiluvan voimassaolo ja uudistaminen

1. Lääkkeen myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 4 kohdan soveltamista.

Poiketen siitä, mitä ensimmäisessä alakohdassa säädetään, 45 artiklan 1 kohdan mukaisesti myönnetty kansallinen myyntilupa on voimassa viisi vuotta ja se voidaan uusia 2 kohdan mukaisesti.

Poiketen siitä, mitä ensimmäisessä alakohdassa säädetään, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi kansallista myyntilupaa myöntäessään päättää lääkkeen turvallisuuteen liittyvistä objektiivisesti ja asianmukaisesti perustelluista syistä rajoittaa kansallisen myyntiluvan voimassaoloajan viiteen vuoteen.

2. Myyntiluvan haltija voi jättää 1 kohdan toisen tai kolmannen alakohdan mukaisesti myönnetyn kansallisen myyntiluvan uudistamista koskevan hakemuksen. Tällainen hakemus on toimitettava vähintään yhdeksän kuukautta ennen kansallisen myyntiluvan voimassaolon päättymistä.

3. Kun uudistamista koskeva hakemus on jätetty 2 kohdassa säädetyssä määräajassa, kansallinen myyntilupa pysyy voimassa siihen asti, kun jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tekee päätöksen.

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi uusia kansallisen myyntiluvan hyöty-riskisuhteen uudelleenarvioinnin perusteella. Tällä tavoin uusittu myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan.

47 artikla

Kansallisen myyntiluvan epääminen

1. Kansallinen myyntilupa on evättävä, jos 6 artiklassa tarkoitettujen tietojen ja asiakirjojen tarkistamisen jälkeen – ja jos 9–14 artiklassa säädetyt erityiset vaatimukset täyttyvät –, katsotaan, että

a) hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa;

b) hakija ei ole asianmukaisesti tai riittävästi osoittanut lääkkeen laatua, turvallisuutta tai tehoa;

c) lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua;

d) ympäristöriskien arviointi on puutteellinen tai hakija ei ole perustellut sitä riittävästi ***ja hakija ei ole perustellut asianmukaisesti ja näyttänyt toteen syytä ympäristöriskien arvioinnin puutteellisuuteen*** tai jos hakija ei ole ottanut riittävästi huomioon ympäristöriskien arvioinnissa havaittuja riskejä ***tai niitä ei ole otettu riittävästi huomioon hakijan tämän direktiivin 22 artiklan 3 kohdan mukaisesti sisällyttämissä riskienhallintatoimenpiteissä***; **[tark. 158]**

d a) Niiden lääkkeiden kansallinen myyntilupa, joiden viitevalmisteelle on myönnetty ensimmäinen myyntilupa ennen 30 päivää lokakuuta 2005, voidaan evätä, jos katsotaan, että ympäristöriskien arviointi on puutteellinen tai sitä ei ole perusteltu riittävästi ja että kyseiset lääkkeet voidaan todeta ympäristölle mahdollisesti haitallisiksi. **[tark. 159]**

e) hakijan ehdottamat myyntipäällysmerkinnät tai pakkausseloste eivät ole VI luvun mukaiset.

2. Kansallinen myyntilupa on evättävä myös, jos hakemuksen perusteeksi annetut tiedot tai asiakirjat eivät täytä 6 artiklan 1–6 kohdan ja 9–14 artiklan vaatimuksia.

3. Hakija tai myyntiluvan haltija vastaa toimitettujen tietojen ja asiakirjojen oikeellisuudesta.

7 jakso

Lastenlääkkeitä koskevat erityiset vaatimukset

48 artikla

Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman noudattaminen

1. Sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jolle myyntilupahakemus tai myyntiluvan muutosta koskeva hakemus jätetään tämän luvun tai VIII luvun säännösten mukaisesti, on tarkistettava, täyttääkö hakemus 6 artiklan 5 kohdassa säädetyt vaatimukset.

2. Kun hakemus jätetään tämän luvun 3 ja 4 jaksossa säädetyn menettelyn mukaisesti, viitejäsenvaltion on suoritettava vaatimustenmukaisuuden tarkistus, johon sisältyy tarvittaessa lääkeviraston lausunnon pyytäminen 3 kohdan b alakohdan mukaisesti.

3. [Tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 148 artiklassa tarkoitettua ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevää komiteaa voidaan pyytää antamaan lausunto siitä, ovatko hakijan suorittamat tutkimukset [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 74 artiklassa määritellyn lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisia, seuraavasti:

a) hakija voi pyytää lausunnon ennen myyntilupahakemuksen tai myyntiluvan muutosta koskevan hakemuksen jättämistä;

b) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää lausunnon validoidessaan myyntilupahakemusta tai myyntiluvan muutosta koskevaa hakemusta, johon ei jo sisälly tällaista lausuntoa.

4. Jos esitetään pyyntö 3 kohdan a alakohdan mukaisesti, hakija ei saa toimittaa hakemustaan, ennen kuin ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea on antanut lausuntonsa, ja kopio lausunnosta on liitettävä hakemukseen.

5. Jäsenvaltioiden on otettava asianmukaisesti huomioon 3 kohdan mukaisesti laadittu lausunto.

6. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toteaa asianmukaisesti tehdyn myyntilupahakemuksen tai myyntiluvan muutosta koskevan hakemuksen tieteellisen arvioinnin yhteydessä, etteivät tutkimukset vastaa lastenlääkettä koskevaa hyväksyttyä tutkimusohjelmaa, kyseiselle lääkkeelle ei voida myöntää 86 artiklassa säädettyjä palkkioita ja kannustimia.

49 artikla

Lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta saadut tiedot

1. Jos myyntilupa tai myyntiluvan muutos myönnetään tämän luvun säännösten tai VIII luvun säännösten mukaisesti,

a) kaikkien 6 artiklan 5 kohdan a alakohdassa tarkoitetun lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset on sisällytettävä valmisteyhteenvetoon ja tarvittaessa pakkausselosteeseen; tai

b) kaikki 6 artiklan 5 kohdan b ja c alakohdassa tarkoitetut hyväksytyt poikkeusluvat on ilmoitettava asianomaisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa ja tarvittaessa pakkausselosteessa.

2. Jos hakemus vastaa kaikkia hyväksytyssä, loppuun saatetussa lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa olevia toimenpiteitä ja jos hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset ilmenevät valmisteyhteenvedosta, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on sisällytettävä myyntilupaan lausuma, jonka mukaan hakemus on hyväksytyn, loppuun saatetun lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman mukainen. ***Toimivaltaisen viranomaisen on asetettava hyväksytyn loppuun saatetun lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman noudattamista koskevan arvioinnin päätelmät julkisesti saataville.*** **[tark. 160]**

3. Hakemus, joka koskee sellaisten lääkkeiden, joille on myönnetty myyntilupa tämän luvun tai VIII luvun säännösten mukaisesti ja jotka on suojattu joko [asetuksen (EY) N:o 469/2009 – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä, kun se on hyväksytty] mukaisella lisäsuojatodistuksella tai lisäsuojatodistuksen myöntämiseen oikeuttavalla patentilla, uusia käyttöaiheita, mukaan lukien lapsia koskevat käyttöaiheet, uusia lääkemuotoja, uusia vahvuuksia ja uusia antoreittejä, voidaan jättää 41 ja 42 artiklassa säädettyä menettelyä noudattaen.

4. Edellä 3 kohdassa tarkoitetussa menettelyssä on pitäydyttävä valmisteyhteenvedon sen kohdan arvioimiseen, jota muutos koskee.

IV luku

Toimitusluokittelu

50 artikla

Lääkkeiden toimitusluokittelu

1. Kun myyntilupa myönnetään, toimivaltaisten viranomaisten on 51 artiklassa säädettyjä perusteita soveltaen määriteltävä lääkkeen toimitusluokittelu seuraavasti:

a) lääkemääräystä edellyttävä lääke; tai

b) lääke, josta ei edellytetä lääkemääräystä.

2. Toimivaltaiset viranomaiset voivat vahvistaa alaluokkia lääkemääräystä edellyttäville lääkkeille. Tällöin niiden on ilmoitettava jokin seuraavista toimitusluokitteluista:

a) lääkemääräystä edellyttävät lääkkeet, joita koskeva lääkemääräys voidaan uudistaa tai joita koskevaa lääkemääräystä ei voida uudistaa;

b) erityislääkemääräyksellä toimitettavat lääkkeet;

c) niin sanotulla rajoitetulla lääkemääräyksellä toimitettavat lääkkeet, jotka on varattu käytettäviksi tietyillä erikoisaloilla.

51 artikla

Lääkemääräystä edellyttävät lääkkeet

1. Lääkettä varten edellytetään lääkemääräys, jos

a) se oikein käytettynäkin todennäköisesti aiheuttaa vaaraa joko suoraan tai välillisesti, jos sitä käytetään ilman lääketieteellistä valvontaa;

b) sitä käytetään usein ja hyvin laajalti väärin, ja sen vuoksi se todennäköisesti aiheuttaa suoraa tai välillistä vaaraa ihmisen terveydelle;

c) se sisältää aineita tai niistä tehtyjä valmisteita, joiden vaikutus tai joista johtuvat haittavaikutukset edellyttävät lisätutkimuksia;

d) lääkäri tavallisesti määrää sen parenteraalisesti annettavaksi;

e) se on ***antibiootti tai mikä tahansa muu*** mikrobilääke***, jonka osalta on todettu mikrobilääkeresistenssin riski***; tai **[tark. 161]**

f) se sisältää vaikuttavaa ainetta, ~~joka on~~***lisäaineita tai mitä tahansa muita ainesosia tai muita aineita, jotka ovat*** hitaasti ~~hajoava, biokertyvä ja myrkyllinen~~***hajoavia, biokertyviä ja myrkyllisiä*** tai erittäin hitaasti ~~hajoava~~***hajoavia*** ja erittäin voimakkaasti ~~biokertyvä~~***biokertyviä*** tai hitaasti ~~hajoava, liikkuva ja myrkyllinen~~***hajoavia, liikkuvia ja myrkyllisiä*** tai erittäin hitaasti ~~hajoava~~***hajoavia*** ja erittäin ~~liikkuva ja jota~~***liikkuvia ja joita*** varten tarvitaan lääkemääräys ympäristöriskien minimointitoimenpiteenä, jollei lääkkeen käyttö ja potilasturvallisuus muuta edellytä. **[tark. 162]**

1 a. Komissio antaa täytäntöönpanosäädöksiä, joilla lisätään uusia mikrobilääkkeitä, joita varten edellytetään lääkemääräystä, jos lääkevirasto on todennut mikrobilääkeresistenssin riskin. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. **[tark. 163]**

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa lisäehtoja mikrobilääkkeiden määräämiselle, rajoittaa lääkemääräyksen voimassaoloa ja rajoittaa määrättävät lääkemäärät asianomaista hoitoa varten vaadittavaan määrään ***sallimalla yksikköannoksen sisältävien valmiiksi leikattujen läpipainopakkausten käytön*** taikka edellyttää tiettyjä mikrobilääkkeitä varten erityislääkemääräyksen tai rajoitetun lääkemääräyksen. **[tark. 164]**

2 a. Antibioottivalmisteen määräämiseen on sovellettava seuraavia ehtoja:

a) se on rajoitettava asianomaista hoitoa varten vaadittavaan määrään;

b) se on määrättävä ainoastaan rajoitetuksi ajaksi, joka kattaa riskiajan, kun valmistetta käytetään ennaltaehkäisevänä hoitona;

c) jos diagnostista testiä ei ole tehty, on edellytettävä perusteluja. **[tark. 165]**

2 b. Jäsenvaltioiden on mahdollisuuksien mukaan säädettävä yksikkökohtaisesta lääkemääräyksestä ja jakelusta asianomaista hoitoa varten. **[tark. 166]**

3. Jos jäsenvaltiot vahvistavat alaluokan erityislääkemääräyksellä toimitettaville lääkkeille, on niiden otettava huomioon seuraavat tekijät:

a) lääke sisältää vapauttamattomina määrinä ainetta, joka on luokiteltu huumaus- tai psykotrooppiseksi aineeksi kansainvälisissä yleissopimuksissa tarkoitetulla tavalla;

b) virheellisesti käytettynä lääke todennäköisesti aiheuttaa merkittävän lääkkeen väärinkäytön vaaran tai johtaa riippuvuuteen tai sitä voidaan käyttää laittomiin tarkoituksiin; tai

c) lääke sisältää ainetta, jota sen uutuuden tai ominaisuuksien vuoksi voitaisiin varotoimenpiteenä pitää a alakohdassa tarkoitettuun ryhmään kuuluvana.

4. Jos jäsenvaltiot vahvistavat alaluokan rajoitetulla lääkemääräyksellä toimitettaville lääkkeille, on niiden otettava huomioon seuraavat tekijät:

a) lääke on farmaseuttisten ominaisuuksiensa tai uutuutensa tai kansanterveyden edun vuoksi varattu hoitoihin, jotka voidaan suorittaa ainoastaan sairaalaolosuhteissa;

b) lääkettä käytetään sellaisten sairauksien hoidossa, jotka on todettava sairaalaolosuhteissa tai riittävillä diagnostisilla välineillä varustetuissa laitoksissa, vaikka lääkkeen antaminen ja seuranta voi tapahtua muualla;

c) lääke on tarkoitettu avohoitopotilaille, mutta sen käyttö voi aiheuttaa hyvin vakavia haittavaikutuksia, jotka edellyttävät tarvittaessa erikoislääkärin laatimaa hoitomääräystä ja erityisvalvontaa koko hoidon ajan.

c a) lääkkeen käytöstä aiheutuva mikrobilääkeresistenssin riski, mukaan lukien mahdolliset tätä koskevat hallintatoimenpiteet. **[tark. 167]**

5. Toimivaltainen viranomainen voi luopua 1, 3 ja 4 kohdan soveltamisesta ottaen huomioon

a) enimmäiskerta-annoksen, enimmäispäiväannoksen, vahvuuden, lääkemuodon, tietyt pakkaustyypit; tai

~~b) muut määrittelemänsä käyttöolosuhteet.~~ **[tark. 168]**

6. Jos toimivaltainen viranomainen ei määritä lääkkeille 50 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja alaluokkia, on sen silti otettava huomioon 3 ja 4 kohdassa säädetyt perusteet määritellessään, onko jokin lääke luokiteltava lääkemääräystä edellyttäväksi lääkkeeksi.

52 artikla

Lääkkeet, joista ei edellytetä lääkemääräystä

Lääkkeitä, joista ei edellytetä lääkemääräystä, ovat ne lääkkeet, jotka eivät täytä 51 artiklassa vahvistettuja perusteita.

53 artikla

Luettelo lääkemääräystä edellyttävistä lääkkeistä

Toimivaltaisten viranomaisten on laadittava luettelo lääkkeistä, joista edellytetään niiden alueella lääkemääräys, ja määriteltävä tarvittaessa niiden toimitusluokittelua koskeva luokka. Niiden on saatettava tämä luettelo ajan tasalle vuosittain.

54 artikla

Toimitusluokittelun muuttaminen

Kun uusia seikkoja toimitetaan toimivaltaisten viranomaisten tietoon, näiden on tarkasteltava ja tarvittaessa muutettava lääkkeen toimitusluokittelua soveltaen 51 artiklassa lueteltuja perusteita.

55 artikla

Toimitusluokittelun muuttamiseksi esitetyn todistusaineiston dokumentaatiosuoja

Jos lääkkeen toimitusluokittelun muutos on hyväksytty laajojen ei-kliinisten testien tai kliinisten tutkimusten perusteella, toimivaltainen viranomainen saa, käsitellessään toisen hakijan tai myyntiluvan haltijan hakemusta, joka koskee saman aineen toimitusluokittelun muuttamista, viitata näiden testien tai tutkimusten tuloksiin aikaisintaan vuoden kuluttua ensimmäisen muutoksen hyväksymisestä.

V luku

Myyntiluvan haltijan velvoitteet ja vastuu

56 artikla

Yleiset velvoitteet

1. Myyntiluvan haltija on vastuussa sille myönnetyn myyntiluvan piiriin kuuluvan lääkkeen asettamisesta saataville markkinoilla. Myyntiluvan haltijan edustajan nimeäminen ei vapauta myyntiluvan haltijaa sen oikeudellisesta vastuusta.

2. Jäsenvaltiossa markkinoille saatettavan lääkkeen myyntiluvan haltijan on ilmoitettava asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle päivämäärä, jona lääke tosiasiallisesti saatetaan markkinoille kyseisessä jäsenvaltiossa, ottaen huomioon hyväksytyt eri pakkaustyypit.

3. Jäsenvaltiossa tosiasiallisesti markkinoille saatetun lääkkeen myyntiluvan haltijan on huolehdittava vastuunsa puitteissa kyseisen lääkkeen pitämisestä tarkoituksenmukaisesti ja jatkuvasti saatavilla tukkukauppiaille, apteekeille ja henkilöille, joilla on lupa lääkkeiden jakeluun, niin että kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeet tulevat täytetyiksi.

Ensimmäisen kohdan täytäntöönpanoa koskevien yksityiskohtaisten järjestelyjen on lisäksi oltava perusteltavissa kansanterveyden suojelun perusteella ja suhteutettuja suojelun tavoitteisiin perustamissopimuksen ja erityisesti tavaroiden vapaata liikkuvuutta ja kilpailua koskevien määräysten mukaisesti.

4. Myyntiluvan haltijan on kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa varmistettava, että lääkkeiden lähtöaineet ja ainesosat ja itse lääkkeet ovat tämän direktiivin ja tarvittaessa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] ja muun unionin lainsäädännön vaatimusten mukaisia, ja todennettava kyseisten vaatimusten täyttyminen.

5. Kun on kyse lääkkeen ja lääkinnällisen laitteen kiinteästä yhdistelmästä sekä lääkkeen ja muun tuotteen kuin lääkinnällisen laitteen yhdistelmästä, myyntiluvan haltija on vastuussa koko tuotteesta sen osalta, että lääke on tämän direktiivin ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] vaatimusten mukainen.

6. Myyntiluvan haltijan on oltava sijoittautunut unioniin.

7. Jos myyntiluvan haltija katsoo tai sillä on syytä uskoa, että sen markkinoilla saataville asettama lääke ei ole myyntiluvan tai tämän direktiivin ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] mukainen, sen on välittömästi toteutettava tarvittavat korjaavat toimenpiteet kyseisen lääkkeen saattamiseksi vaatimusten mukaiseksi, sen poistamiseksi markkinoilta tai sitä koskevan palautusmenettelyn järjestämiseksi tarpeen mukaan. Myyntiluvan haltijan on välittömästi ilmoitettava asiasta toimivaltaisille viranomaisille ja asianomaisille jakelijoille.

8. Myyntiluvan haltijan on pyynnöstä toimitettava toimivaltaisille viranomaisille riittävästi ilmaisia näytteitä markkinoille saattamiensa lääkkeiden valvontaa varten.

9. Myyntiluvan haltijan on pyynnöstä toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kaikki lääkkeen myyntimääriä koskevat tiedot sekä kaikki hallussaan olevat tiedot lääkemääräysten lukumääristä.

57 artikla

Velvollisuus raportoida julkisesta rahoitustuesta

1. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava ***viranomaiselta, julkisrahoitteiselta elimeltä tai hyväntekeväisyysjärjestöltä tai voittoa tavoittelemattomalta järjestöltä tai säätiöltä sen maantieteellisestä sijainnista riippumatta saadusta suorasta rahoitustuesta ja unionin tai sen jäsenvaltioiden*** viranomaiselta tai julkisrahoitteiselta elimeltä saadusta ~~suorasta~~***välillisestä*** rahoitustuesta, joka liittyy kansallisen tai keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluvan lääkkeen tutkimus- ja kehitystoimintaan, riippumatta siitä, mikä oikeussubjekti vastaanotti kyseisen tuen. **[tark. 169]**

2. Myyntiluvan haltijan on 30 päivän kuluessa myyntiluvan myöntämisestä

a) laadittava sähköinen ilmoitus, jossa luetellaan

   i) saadun rahoitustuen määrä ja päivämäärä;

   ii) ~~viranomainen tai julkisrahoitteinen elin~~***yhteisö***, joka myönsi i alakohdassa tarkoitetun rahoitustuen; **[tark. 170]**

   iii) oikeussubjekti, joka vastaanotti i alakohdassa tarkoitetun tuen;

   iii a) tarvittaessa riippumaton oikeussubjekti, jolta se sai lääkkeeseen liittyvän luvan tai hankki lääkkeen sen aiemmissa kehitysvaiheissa, ja tieto tutkimus- ja kehitysprosessin vaiheesta. Myyntiluvan haltijan on mahdollisuuksien mukaan sisällytettävä ilmoitukseen tiedot 1 kohdassa tarkoitetusta asianomaista lääkettä varten saadusta rahoituksesta. **[tark. 171]**

b) varmistettava, että sähköinen ilmoitus on paikkansa pitävä ja että riippumaton ulkoinen tarkastaja on tarkastanut sen;

c) asetettava sähköinen ilmoitus julkisesti saataville asiaa käsittelevän verkkosivuston kautta;

d) ilmoitettava sähköinen linkki tällaiselle verkkosivulle jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai tarvittaessa lääkevirastolle.

3. Tämän direktiivin nojalla myyntiluvan saaneiden lääkkeiden osalta jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava sähköinen linkki hyvissä ajoin lääkevirastolle.

4. Myyntiluvan haltijan on pidettävä sähköinen linkki ajan tasalla ja tarvittaessa päivitettävä ilmoitus vuosittain.

5. Jäsenvaltioiden on toteutettava asianmukaiset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että niiden alueelle sijoittautunut myyntiluvan haltija noudattaa 1, 2 ja 4 kohtaa.

6. Komissio ~~voi~~ antaa täytäntöönpanosäädöksiä, joissa vahvistetaan periaatteet ja muoto 2 kohdan mukaisesti ilmoitettaville tiedoille***, viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [12 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä]***. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. **[tark. 172]**

6 a. Lääkevirasto tarjoaa verkkosivustollaan linkit lääkevirastolle 2 ja 3 kohdan mukaisesti ilmoitettuihin tietoihin, jotka on tarvittaessa lajiteltu lääkkeen ja jäsenvaltion mukaan. **[tark. 173]**

58 artikla

Lääkkeiden valmistuksessa käytettyjen aineiden jäljitettävyys

1. Myyntiluvan haltijan on tarvittaessa varmistettava vaikuttavan aineen, lähtöaineen, apuaineen tai minkä tahansa muun aineen, jonka on tarkoitettu tai jonka odotetaan esiintyvän lääkkeessä, jäljitettävyys kaikissa valmistus- ja jakeluvaiheissa.

2. Myyntiluvan haltijan on voitava tunnistaa luonnollinen henkilö tai oikeushenkilö, jolta sille on toimitettu vaikuttavaa ainetta, lähtöainetta, apuainetta tai mitä tahansa muuta ainetta, jonka on tarkoitettu tai jonka odotetaan esiintyvän lääkkeessä.

3. Myyntiluvan haltijalla ja tavarantoimittajilla, joilta se on hankkinut vaikuttavaa ainetta, lähtöainetta, apuainetta tai muuta lääkkeen valmistuksessa käytettyä ainetta, on oltava käytössään järjestelmät ja menettelyt, joiden avulla 2 kohdassa tarkoitetut tiedot voidaan pyynnöstä asettaa toimivaltaisten viranomaisten saataville.

4. Myyntiluvan haltijalla ja sen tavarantoimittajilla on oltava käytössään järjestelmät ja menettelyt, joiden avulla voidaan tunnistaa muut luonnolliset henkilöt tai oikeushenkilöt, joille 2 kohdassa tarkoitettuja tuotteita on toimitettu. Nämä tiedot on asetettava pyynnöstä toimivaltaisten viranomaisten saataville.

58a artikla

Velvollisuus toimittaa hinnoittelua ja korvattavuutta koskeva hakemus kaikissa jäsenvaltioissa

1. Myyntiluvan haltijan on sen jäsenvaltion pyynnöstä, jossa myyntilupa on voimassa, toimitettava vilpittömässä mielessä ja vastuunsa rajoissa lääkkeen hinnoittelua ja korvattavuutta koskeva hakemus ja tarvittaessa neuvoteltava asiasta. Jos päätös lääkkeen kaupan pitämisestä direktiivin 89/105/ETY mukaisesti on myönteinen, sovelletaan tämän direktiivin 56 artiklan 3 kohdassa säädettyä velvoitetta lääkkeen pitämisestä tarkoituksenmukaisesti ja jatkuvasti saatavilla, jotta kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeet tulevat täytetyiksi. Lääkkeen hinnoittelua ja korvattavuutta koskeva hakemus on toimitettava viimeistään 12 kuukauden kuluttua päivästä, jona jäsenvaltio esitti pyyntönsä, tai 24 kuukauden kuluessa kyseisestä päivästä, kun on kyse jostakin seuraavista yhteisöistä:

i) pk-yritykset;

ii) yhteisöt, jotka eivät harjoita taloudellista toimintaa, jäljempänä 'voittoa tavoittelematon yhteisö'; ja

iii) yritykset, jotka ovat saaneet myyntiluvan myöntämiseen mennessä enintään viisi keskitettyä myyntilupaa joko kyseiselle yritykselle tai, jos kyseessä on konserniin kuuluva yritys, sille konsernille, jonka osa se on, kyseisen yrityksen tai konsernin perustamisesta lähtien sen mukaan, kumpi ajankohta on aikaisempi.

Tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa säädettyjä määräaikoja jatketaan kuudella kuukaudella siitä, kun myyntiluvan haltija on ilmoittanut asiasta toimivaltaiselle viranomaiselle. Tällaisissa tapauksissa myyntiluvan haltijan on ilmoitettava viivästyksen syyt. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava 58 b artiklassa säädetyn lääkkeiden saatavuutta koskevan EU:n ilmoitusjärjestelmän kautta, että se on täyttänyt tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa säädetyt velvoitteet.

2. Tämän artiklan 1 kohtaa sovellettaessa jäsenvaltioiden on joko esitettävä pyyntönsä tai ilmoitettava, että niiden pyyntö esitetään myöhempänä ajankohtana vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Tästä on ilmoitettava tämän direktiivin 58 b artiklassa säädetyssä lääkkeiden saatavuutta koskevassa EU:n ilmoitusjärjestelmässä, ja ilmoitukseen siitä, että pyyntö esitetään myöhempänä ajankohtana, on liitettävä perustelut. Kun myyntiluvan haltija on jättänyt hinnoittelua ja korvattavuutta koskevan hakemuksen, sovelletaan direktiiviä 89/105/ETY. Jos jäsenvaltio ei ole noudattanut direktiivissä 89/105/ETY vahvistettuja määräaikoja, tässä artiklassa säädetty myyntiluvan haltijaa koskeva velvoite katsotaan täytetyksi kyseisessä jäsenvaltiossa.

3. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, harvinaislääkkeeksi määritellyn lääkkeen tai pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen myyntiluvan haltija voi sen sijaan päättää täyttää 1 kohdassa säädetyt velvoitteet ainoastaan niissä jäsenvaltioissa, joissa on tunnistettu merkityksellinen potilasryhmä.

4. Jäsenvaltio ja myyntiluvan haltija voivat sopia sellaisten määräaikojen soveltamisesta, jotka poikkeavat 1 ja 2 kohdassa säädetyistä määräajoista. Esitettyään 1 kohdan mukaisen pyynnön jäsenvaltio voi päättää myöntää valmistekohtaisen poikkeuksen, jonka jälkeen hakemuksen toimittamista koskeva velvoite katsotaan täytetyksi kyseisessä jäsenvaltiossa.

5. Komissio antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä täsmentämällä perusteet, joilla lääkkeet vapautetaan tässä artiklassa säädetyistä velvoitteista lääkkeen luonteen tai sen markkinoiden perusteella. Delegoiduilla säädöksillä annetaan kehittäjille selkeä käsitys poikkeusten soveltamisesta ja vahvistetaan tässä artiklassa tarkoitettuihin täytäntöönpanosäädöksiin liittyvien päätösten puolueettomuutta ja avoimuutta koskevat vaatimukset. Komissio hyväksyy lääkevirastoa kuultuaan täytäntöönpanosäädöksillä luettelon lääkkeistä, jotka vapautetaan tässä artiklassa säädetyistä velvoitteista. Lääkkeen sisällyttämisessä tähän luetteloon on tarvittaessa otettava huomioon olosuhteet, jotka liittyvät tiettyjä lääkkeitä koskeviin sääntely- ja korvattavuusmenettelyihin tai siihen, että lääkkeen antaminen useimmissa jäsenvaltioissa on mahdoton toteuttaa. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

6. Jos myyntilupa siirretään eri oikeussubjektille ennen 1 kohdassa tarkoitetun ajanjakson päättymistä, velvoitteet on siirrettävä uudelle myyntiluvan haltijalle.

7. Komissio perustaa täytäntöönpanosäädöksillä sovittelumekanismin, jolla helpotetaan hakijoiden ja jäsenvaltioiden välisiä neuvotteluja hinnoittelua ja korvattavuutta koskevien hakemusten toimittamismenettelyyn ja direktiivissä 89/105/ETY vahvistettuihin määräaikoihin liittyvien mahdollisten riitojen ratkaisemiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. Jos hakijan ja jäsenvaltion välinen erimielisyys tässä artiklassa säädettyjen velvoitteiden täyttämisestä jatkuu, komissiolla on valta antaa lääkeviraston lausunnon perusteella oikeudellisesti sitova päätös.

8. Tämä artikla ei estä myyntiluvan haltijaa toimittamasta hinnoittelua ja korvattavuutta koskevaa hakemusta ja saattamasta lääkettä jäsenvaltion markkinoille, vaikka jäsenvaltio ei ole esittänyt 1 kohdan mukaista pyyntöä. **[tark. 174]**

58 b artikla

Lääkkeiden saatavuutta koskeva EU:n ilmoitusjärjestelmä

1. Komissio perustaa sähköisen ilmoitusjärjestelmän 58 a artiklassa säädettyjen velvoitteiden noudattamista koskevia ilmoituksia varten, jäljempänä 'lääkkeiden saatavuutta koskeva EU:n ilmoitusjärjestelmä', ja ylläpitää sitä. Lääkkeiden saatavuutta koskevan EU:n ilmoitusjärjestelmän on oltava yhteentoimiva muiden asiaankuuluvien unionin laajuisten lääkkeitä koskevien tietokantojen kanssa.

2. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava lääkkeiden saatavuutta koskevan EU:n ilmoitusjärjestelmän kautta, että se noudattaa 58 a artiklassa säädettyjä velvoitteita. Niissä jäsenvaltioissa, joissa myyntilupa on voimassa, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava lääkkeiden saatavuutta koskevan EU:n ilmoitusjärjestelmän kautta, että myyntiluvan haltija on täyttänyt 58 a artiklassa säädetyt velvoitteensa.

3. Komissio antaa viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [kolme vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] täytäntöönpanosäädöksiä teknisten ja organisatoristen vaatimusten vahvistamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

4. Komissio arvioi viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [viisi vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], onko lääkkeiden saatavuutta koskevaa EU:n ilmoitusjärjestelmää mahdollista laajentaa koskemaan muita direktiivissä 89/105/ETY säädetyn lääkkeiden hinnoitteluprosessin osa-alueita, ja antaa tarvittaessa täytäntöönpanosäädöksiä tämän laajennetun järjestelmän perustamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään tämän direktiivin 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. Lääkkeiden saatavuutta koskevasta EU:n ilmoitusjärjestelmästä saadut, jäsenvaltioiden tasolla kootut anonymisoidut tiedot voidaan julkistaa 86 a artiklan mukaista saatavuutta koskevaa raportointia varten. **[tark. 175]**

59 artikla

Lapsia koskeviin käyttöaiheisiin tarkoitettujen valmisteiden markkinoille saattaminen

Jos on kyse lääkkeestä, joka on lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman toteuttamisen jälkeen hyväksytty lapsia koskevaa käyttöaihetta varten ja joka on saatettu aiemmin markkinoille muita käyttöaiheita varten, myyntiluvan haltijan on kahden vuoden kuluessa lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksymispäivästä saatettava lääke markkinoille myös lapsille tarkoitettuun käyttöön kaikissa jäsenvaltioissa, joissa kyseinen lääke on jo saatettu markkinoille.

Asianomaiset määräajat on esitettävä lääkeviraston koordinoimassa julkisessa rekisterissä.

60 artikla

Lastenlääkkeiden markkinoille saattamisen lopettaminen

Jos lääkkeellä on myyntilupa lapsia koskevaa käyttöaihetta varten ja myyntiluvan haltija on hyötynyt tämän direktiivin 86 artiklan tai [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 93 artiklan mukaisista palkkioista tai kannustimista ja asiaankuuluvat suoja-ajat ovat rauenneet ja jos myyntiluvan haltija aikoo lopettaa lääkkeen markkinoille saattamisen, myyntiluvan haltijan on siirrettävä myyntilupa kolmannelle osapuolelle tai sallittava kolmannen osapuolen, joka on ilmoittanut aikomuksestaan jatkaa kyseisen lääkkeen markkinoilla pitämistä, käyttää lääkettä koskeviin asiakirjoihin sisältyvää farmaseuttista, prekliinistä ja kliinistä aineistoa 14 artiklan nojalla.

Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava toimivaltaisille viranomaisille aikomuksestaan lopettaa lääkkeen markkinoilla pitäminen vähintään 12 kuukautta ennen markkinoilla pitämisen lopettamista. Toimivaltaisten viranomaisten on asetettava nämä tiedot julkisesti saataville.

61 artikla

Myyntiluvan haltijan vastuu

Myyntilupa ei vaikuta myyntiluvan haltijan siviili- ja rikosoikeudelliseen vastuuseen.

VI luku

Valmistetiedot ja myyntipäällysmerkinnät

62 artikla

Valmisteyhteenveto

1. Valmisteyhteenvedon on sisällettävä liitteessä V luetellut tiedot.

2. Kun on kyse 9 ja 11 artiklan mukaisista myyntiluvista ja tällaisten myyntilupien myöhemmistä muutoksista, ja kun yksi tai useampi käyttöaihe, annostus, lääkemuoto, antotapa tai -reitti tai muu lääkkeen käyttötapa kuuluvat edelleen lääkkeitä koskevan patenttilainsäädännön tai lisäsuojatodistuksen piiriin rinnakkaisvalmisteen tai biosimilaarin tullessa markkinoille, rinnakkaisvalmisteen tai biosimilaarin myyntiluvan hakija voi pyytää, ettei näitä tietoja sisällytetä myyntilupaan.

3. Kaikkien lääkkeiden valmisteyhteenvetoon on sisällytettävä vakioteksti, jolla terveydenhuollon ammattihenkilöstöä pyydetään nimenomaisesti ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän mukaisesti. Käytettävissä on oltava erilaisia ilmoitustapoja, muun muassa sähköiset ilmoitukset, 106 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan mukaisesti.

63 artikla

Pakkausselostetta koskevat yleiset periaatteet

1. Lääkkeissä on oltava pakkausseloste.

2. Pakkausseloste on laadittava selkein ja ymmärrettävin ilmaisuin, jotka auttavat käyttäjää valmisteen asianmukaisessa käytössä terveydenhuollon ammattihenkilöiden avustaessa tarvittaessa.

3. ~~Jäsenvaltio voi~~***Jäsenvaltiot voivat*** päättää, että ***yksittäisten lääkkeiden, lääkeryhmien tai kaikkien lääkkeiden*** pakkausseloste on asetettava saataville ***sekä*** paperimuodossa ~~tai~~***että*** sähköisesti tai ~~kummallakin tavalla~~***ainoastaan sähköisesti. Jälkimmäisessä tapauksessa päätös on tehtävä vasta potilaiden, hoitajien ja muiden asiaankuuluvien sidosryhmien kuulemisen jälkeen***. Jos jäsenvaltiossa ei ole tällaisia erityisiä sääntöjä, ~~lääkkeen pakkaukseen on~~***pakkausseloste on asetettava saataville sähköisesti ja*** liitettävä paperimuodossa ~~oleva pakkausseloste~~***lääkkeen pakkaukseen***. Jos pakkausseloste asetetaan saataville ainoastaan sähköisesti, potilaalla on oltava oikeus saada pakkausselosteen tulostettu kopio pyynnöstä ja maksutta, ja on varmistettava, että sähköisessä muodossa olevat tiedot ovat helposti kaikkien potilaiden saatavilla ***sekä kirjoitettu ja muotoiltu selkeällä ja ymmärrettävällä tavalla***. **[tark. 176]**

3 a. Jos jäsenvaltio on päättänyt, että pakkausseloste asetetaan saataville ainoastaan sähköisesti, potilaille on ilmoitettava heidän oikeudestaan saada pakkausselosteen tulostettu kopio. **[tark. 177]**

3 b. Jos jäsenvaltio päättää, että pakkausseloste asetetaan saataville sähköisesti, markkinaluvan haltija voi sähköisen pakkausselosteen lisäksi asettaa vapaaehtoisesti saataville paperisen pakkausselosteen. **[tark. 178]**

4. Poiketen siitä, mitä 1 ja 2 kohdassa säädetään, pakkausselostetta ei vaadita, jos 64 ja 73 artiklan nojalla vaaditut tiedot annetaan suoraan ulkopakkauksessa tai sisäpakkauksessa.

4 a. Poiketen siitä, mitä 3 kohdassa säädetään, jos lääke on tarkoitettu terveydenhuollon ammattihenkilöiden jaeltavaksi ja annettavaksi eikä potilaan itsensä otettavaksi, pakkausseloste voidaan asettaa saataville ainoastaan sähköisesti. **[tark. 179]**

~~5. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan 3 kohtaa tekemällä pakkausselosteen sähköisestä versiosta pakollinen. Delegoidulla säädöksellä vahvistetaan myös potilaan oikeus pakkausselosteen tulostettuun kopioon pyynnöstä ja maksutta. Säädösvallan siirtoa sovelletaan [...] päivästä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = viisi vuotta siitä, kun on kulunut 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].~~ **[tark. 180]**

6. Komissio ~~hyväksyy~~***antaa viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [12 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä]*** 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen täytäntöönpanosäädöksiä pakkausselosteen, valmisteyhteenvedon ja myyntipäällysmerkintöjen sähköistä versiota koskevien yhteisten vaatimusten vahvistamiseksi ottaen huomioon käytettävissä olevat tekniikat. **[tark. 181]**

6 a. Jäsenvaltioita ja asiaankuuluvia sidosryhmiä kuultuaan lääkevirasto asettaa saataville järjestelmän sähköisten valmistetietojen tallentamiseksi. Järjestelmän on oltava käytettävissä viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [24 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä]. **[tark. 182]**

7. ~~Jos pakkausseloste asetetaan saataville~~***Kun pakkausselostetta käytetään*** sähköisesti, on varmistettava yksilön oikeus yksityisyyteen. ~~Tekniikka~~***Tekniikan***, joka mahdollistaa pääsyn tietoihin, ***on taattava henkilötietojen suoja asetuksen (EU) 2016/679 ja direktiivin 2002/58/EY mukaisesti, ja se*** ei saa mahdollistaa henkilöiden tunnistamista***, profilointia*** tai jäljittämistä, eikä sitä saa käyttää kaupallisiin tarkoituksiin***, mukaan lukien mainonta- tai markkinointitoimet***. **[tark. 183]**

64 artikla

Pakkausselosteen sisältö

1. Pakkausseloste on laadittava 62 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun valmisteyhteenvedon mukaisesti, ja siinä on oltava liitteessä VI luetellut tiedot.

2. Kaikkien lääkkeiden pakkausselosteeseen on sisällytettävä vakioteksti, jolla potilaita pyydetään nimenomaisesti ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista lääkärille, farmaseuttiselle henkilöstölle, terveydenhuollon ammattihenkilölle tai suoraan 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun kansalliseen ilmoitusjärjestelmään ja jossa kerrotaan käytettävissä olevat eri ilmoitustavat (sähköinen ilmoitus, postiosoite tai muut tavat) 106 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan mukaisesti.

3. ~~Pakkausseloste on laadittava~~***Komissio antaa*** kohderyhminä ~~olevien potilaiden kuulemisen perusteella selosteen~~***olevia potilaita ja muita asiaankuuluvia sidosryhmiä kuultuaan ohjeiston pakkausselosteen*** luettavuuden, selkeyden ja käytön helppouden varmistamiseksi. **[tark. 184]**

65 artikla

Myyntipäällysmerkintöjen sisältö

1. Lääkkeiden ulkopakkauksessa tai, jos ulkopakkausta ei ole, sisäpakkauksessa, lukuun ottamatta 66 artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitettuja pakkauksia, on oltava liitteessä IV luetellut tiedot.

2. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla

a) muutetaan liitteessä IV olevaa myyntipäällysmerkintöihin sisältyvien tietojen luetteloa tieteen kehityksen tai potilaiden tarpeiden huomioon ottamiseksi;

b) täydennetään liitettä IV vahvistamalla rajoitettu luettelo pakollisista tiedoista, jotka on esitettävä monikielisten pakkausten ulkopakkauksessa.

66 artikla

Läpipainopakkausten ja pienten sisäpakkausten myyntipäällysmerkinnät

1. Muissa kuin 2 ja 3 kohdassa tarkoitetuissa sisäpakkauksissa on oltava liitteen IV mukaiset merkinnät***, ja niiden on mahdollistettava kansallisten toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä annosjakelu erityisesti silloin, kun on kyse lääkepulasta tai merkittävästä kansanterveydellisestä ongelmasta***. **[tark. 185]**

2. Sisäpakkauksissa, jotka ovat tyypiltään läpipainopakkauksia ja jotka on sijoitettu 65 ja 73 artiklassa vahvistetut vaatimukset täyttävään ulkopakkaukseen, on oltava ainakin seuraavat merkinnät:

a) lääkkeen nimi;

b) valmistetta markkinoille saattavan myyntiluvan haltijan nimi;

c) viimeinen käyttöpäivä;

d) eränumero.

2 a. Jokaisessa läpipainopakkauksen kerta-annoksessa on oltava seuraavat myyntipäällysmerkinnät:

a) lääkkeen nimi, jota seuraa sen vahvuus ja lääkemuoto;

b) tietomatriisikoodi, johon koodataan seuraavat tiedot:

i) GTIN-koodi (Global Trade Item Number);

ii) viimeinen käyttöpäivä;

iii) eränumero. **[tark. 186]**

3. Pienissä sisäpakkauksissa, joihin 65 ja 73 artiklassa tarkoitettuja tietoja ei voida sijoittaa näkyville, on oltava ainakin seuraavat merkinnät:

a) lääkkeen nimi ja tarvittaessa antoreitti,

b) antotapa;

c) viimeinen käyttöpäivä;

d) eränumero;

e) sisältö painona, tilavuutena tai yksikköinä.

67 artikla

Turvaominaisuudet

1. Lääkemääräyksellä toimitettavissa lääkkeissä on oltava liitteessä IV tarkoitetut turvaominaisuudet, ellei niitä ole sisällytetty 2 kohdan toisen alakohdan b alakohdassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti laadittuun luetteloon.

Ilman lääkemääräystä toimitettavissa lääkkeissä ei tarvitse olla liitteessä IV tarkoitettuja turvaominaisuuksia, paitsi jos ne on poikkeuksellisesti sisällytetty 2 kohdan toisen alakohdan b alakohdassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti laadittuun luetteloon ***tai jos myyntiluvan haltija päättää lisätä ne vapaaehtoisesti***. **[tark. 187]**

2. Komissio antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään liitettä IV vahvistamalla turvaominaisuuksia koskevat yksityiskohtaiset säännöt.

Näillä delegoiduilla säädöksillä vahvistetaan

a) liitteessä IV tarkoitettujen turvaominaisuuksien yksilöllisen tunnisteen, joka mahdollistaa lääkkeen aitouden tarkastamisen ja yksittäisten pakkausten tunnistamisen, ominaisuudet ja tekniset eritelmät;

b) luettelot lääkkeistä tai valmisteryhmistä, joissa ei lääkemääräyksellä toimitettavien lääkkeiden osalta tarvitse olla turvaominaisuuksia ja ilman lääkemääräystä toimitettavien lääkkeiden osalta on oltava liitteessä IV tarkoitetut turvaominaisuudet;

c) komissiolle ilmoittamista koskevat 4 kohdassa säädetyt menettelyt sekä nopea menettely näiden ilmoitusten arviointia ja niistä tehtäviä päätöksiä varten b alakohdan soveltamiseksi;

d) yksityiskohtaiset säännöt, joiden mukaisesti valmistajat, tukkukauppiaat, farmaseuttinen henkilöstö ja luonnolliset tai oikeushenkilöt, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä väestölle, sekä toimivaltaiset viranomaiset voivat tarkastaa liitteessä IV tarkoitetut turvaominaisuudet;

e) säännökset, jotka koskevat niiden järjestelmien perustamista, ylläpitoa ja saavutettavuutta, joihin tallennetaan tietoja liitteessä IV säädetyistä turvaominaisuuksista, jotka mahdollistavat lääkkeiden aitouden tarkastamisen ja niiden tunnistamisen.

Toisen alakohdan b alakohdassa tarkoitetut luettelot on laadittava ottaen huomioon kyseisiin lääkkeisiin tai lääkeryhmiin liittyvä väärentämisriski. Tähän tarkoitukseen on käytettävä ainakin seuraavia perusteita:

a) lääkkeen hinta ja myyntimäärä;

b) aikaisemmin unionissa ja kolmansissa maissa ilmoitettujen lääkevääreennöstapausten lukumäärä ja esiintymistiheys sekä todettujen tapausten lukumäärän ja esiintymistiheyden tähänastinen kehitys;

c) kyseisten lääkkeiden erityisluonne;

d) hoidettavien sairauksien vakavuus;

e) muut mahdolliset kansanterveysriskit.

Toisen alakohdan d alakohdassa tarkoitettujen yksityiskohtaisten sääntöjen on mahdollistettava kunkin toimitetun, liitteessä IV tarkoitetuilla turvaominaisuuksilla varustetun lääkepakkauksen aitouden tarkastaminen, ja niissä on määritettävä missä laajuudessa tällainen tarkastaminen on tehtävä. Kyseisiä yksityiskohtaisia sääntöjä vahvistettaessa on otettava huomioon jäsenvaltioiden jakeluketjujen erityispiirteet ja tarve varmistaa, että tarkastustoimenpiteiden vaikutus jakeluketjujen yksittäisiin toimijoihin on oikeasuhteinen.

Toisen alakohdan e alakohdan soveltamiseksi käytettävän tallennusjärjestelmän kustannuksista vastaavat turvaominaisuuksin varustettujen lääkkeiden valmistusluvan haltijat.

3. Komission on 2 kohdassa tarkoitettuja delegoituja säädöksiä antaessaan otettava asianmukaisesti huomioon ainakin seuraavat seikat:

a) unionin lainsäädännössä säädetty henkilötietojen suoja;

b) liikesalaisuuksiin liittyvien tietojen suojaamiseen liittyvät oikeutetut edut;

c) turvaominaisuuksien käyttämisestä saatavien tietojen omistusoikeus ja luottamuksellisuus; ja

d) toimenpiteiden kustannustehokkuus.

4. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava komissiolle ilman lääkemääräystä toimitettavista lääkkeistä, joita niiden arvioinnin mukaan saatetaan väärentää, ja ne voivat ilmoittaa komissiolle lääkkeistä, joihin ei katsota liittyvän väärentämisen riskiä, 2 kohdan toisen alakohdan b alakohdassa vahvistettujen perusteiden mukaisesti.

5. Jäsenvaltiot voivat korvattavuuteen tai lääketurvatoimintaan liittyvissä tarkoituksissa ulottaa liitteessä IV tarkoitetun yksilöllisen tunnisteen soveltamisalan koskemaan mitä tahansa lääkemääräyksellä toimitettavia lääkkeitä tai korvattavia lääkkeitä.

6. Jäsenvaltiot voivat lääkkeiden korvattavuuteen, lääketurvatoimintaan, farmakoepidemiologiaan tai markkinoille saattamista koskevan dokumentaatiosuojan jatkamiseen liittyvissä tarkoituksissa käyttää 2 kohdan toisen alakohdan e alakohdassa tarkoitettuun tallennusjärjestelmään sisältyviä tietoja.

7. Jäsenvaltiot voivat potilasturvallisuuden varmistamiseksi ulottaa liitteessä IV tarkoitetun peukaloinnin paljastavan mekanismin soveltamisalan koskemaan mitä tahansa lääkkeitä.

7 a. Jäsenvaltiot voivat potilasturvallisuuden varmistamiseksi päättää, että rinnakkaistuodut tai rinnakkaisjaellut lääkkeet on pakattava uudelleen uuteen ulkopakkaukseen. **[tark. 188]**

68 artikla

Radionuklidien ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden myyntipäällysmerkinnät ja ohjeseloste

1. Tässä luvussa vahvistettujen sääntöjen noudattamisen lisäksi radionuklideja sisältävän lääkkeen ulkopakkaus ja pakkaus tulee merkitä Kansainvälisen atomienergiajärjestön vahvistamien radioaktiivisten aineiden turvallista kuljettamista koskevien määräysten mukaisesti. Lisäksi myyntipäällysmerkintöjen tulee olla 2 ja 3 kohdan säännösten mukaisia.

2. Suojaavassa päällyksessä olevassa merkinnässä tulee olla 65 artiklassa säädetyt tiedot. Lisäksi suojaavassa päällyksessä olevissa merkinnöissä on selitettävä tyhjentävästi lääkepullon päällä käytetyt koodit ja tarvittaessa osoitettava radioaktiivisuuden määrä annosta tai lääkepulloa kohti tiettynä ajankohtana (aika ja päivämäärä), ja pakkauksessa olevien kapseleiden lukumäärä tai liuosten kohdalla millilitramäärä.

3. Lääkepullon kyljessä olevassa merkinnässä on oltava seuraavat tiedot:

a) lääkkeen nimi tai koodi, mukaan lukien radionuklidin nimi tai kemiallinen merkki;

b) erätunniste ja viimeinen käyttöpäivä;

c) kansainvälinen radioaktiivisuusmerkki;

d) valmistajan nimi ja osoite;

e) radioaktiivisuuden määrä siten kuin 2 kohdassa kuvataan.

4. Toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että yksityiskohtainen ohjeseloste sisällytetään radiofarmaseuttisten lääkkeiden, radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radionuklidien esiasteiden pakkauksiin. Tämän selosteen teksti on laadittava 64 artiklan 1 kohdan säännösten mukaisesti. Selosteen on lisäksi sisällettävä kaikki varotoimenpiteet, joihin käyttäjän ja potilaan tulee ryhtyä lääkkeen valmistuksen ja annon aikana ja erityisvarotoimenpiteet pakkauksen ja sen käyttämättömän sisällyksen hävittämistä varten.

69 artikla

Mikrobilääkkeitä koskevat erityiset tietovaatimukset

1. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että terveydenhuollon ammattihenkilöillä on ~~muun muassa 175 artiklan 1 kohdan c alakohdassa tarkoitettujen lääke-esittelijöiden kautta~~ saatavilla koulutusmateriaalia, joka koskee mikrobilääkeresistentteihin taudinaiheuttajin liittyvien diagnostisten välineiden, testauksen tai muiden diagnoosimenetelmien asianmukaista käyttöä ja josta saa ohjeita mikrobilääkkeiden käyttöä varten. ***Tiedotusmateriaalin on oltava yhdenmukainen valmisteyhteenvedon kanssa.*** **[tark. 189]**

2. Myyntiluvan haltijan on sisällytettävä mikrobilääkkeiden pakkauksiin asiakirja, joka sisältää erityistä tietoa asianomaisesta lääkkeestä ja joka asetetaan potilaan saataville pakkausselosteen lisäksi, jäljempänä 'tietokortti', jossa on tietoa mikrobilääkeresistenssistä sekä mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä ja hävittämisestä.

~~Jäsenvaltiot voivat päättää~~***Jäsenvaltioiden on varmistettava***, että tietokortti ~~on asetettava~~***asetetaan*** saataville paperimuodossa tai ***sekä paperimuodossa että*** sähköisesti ~~tai kummallakin tavalla. Jos jäsenvaltiossa ei ole tällaisia erityisiä sääntöjä,~~ mikrobilääkkeen pakkaukseen ~~on liitettävä paperimuodossa oleva tietokortti~~. **[tark. 190]**

3. Tietokortin teksti on oltava yhdenmukainen liitteen VI kanssa.

Jäsenvaltioiden on otettava käyttöön asianmukaiset järjestelmät mikrobilääkkeiden hävittämiseksi kuntatasolla ja tiedotettava väestölle mikrobilääkkeiden oikeanlaisista hävittämismenetelmistä. **[tark. 191]**

3 a. Komissio voi lääkevirastoa kuultuaan antaa täytäntöönpanosäädöksiä tietokorttia koskevien lisävaatimusten vahvistamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset annetaan 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. **[tark. 192]**

70 artikla

Luettavuus

Tässä luvussa tarkoitettujen pakkausselosteen ja myyntipäällysmerkintöjen on oltava helposti luettavia, selvästi ymmärrettäviä ja pysyviä.

71 artikla

Esteettömyys vammaisten henkilöiden kannalta

Lääkkeen nimi on ilmaistava pakkauksessa myös pistekirjoituksena. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että 63 artiklassa tarkoitettu pakkausseloste on potilasjärjestöjen pyynnöstä saatavissa vammaisten henkilöiden, mukaan lukien sokeat ja näkövammaiset henkilöt, kannalta asianmukaisessa muodossa.

72 artikla

Jäsenvaltioita koskevat merkintävaatimukset

1. Poiketen siitä, mitä 77 artiklassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia, että käytetään tietynlaisia lääkkeen myyntipäällysmerkintöjä, joilla voidaan osoittaa

a) lääkkeen hinta;

b) sosiaaliturvajärjestelmien mukaiset korvattavuusehdot;

c) toimitusluokittelu IV luvun mukaisesti;

d) aitous ja tunnistaminen 67 artiklan 5 kohdan mukaisesti.

2. Niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty 5 artiklassa tarkoitettu keskitetty myyntilupa, jäsenvaltioiden on tätä artiklaa soveltaessaan noudatettava 77 artiklassa tarkoitettuja yksityiskohtaisia ohjeita.

73 artikla

Merkit ja kuvamerkit

Ulkopakkaukseen***, sisäpakkaukseen*** ja pakkausselosteeseen voi sisältyä merkkejä tai kuvamerkkejä, joiden tehtävänä on selventää tiettyjä 64 artiklan 1 kohdassa ~~ja 65~~***sekä 65 ja 69*** artiklassa tarkoitettuja tietoja ja muita valmisteyhteenvedon kanssa yhteensopivia tietoja, jotka ovat hyödyllisiä potilaalle, lukuun ottamatta luonteeltaan myynninedistämiseen tähtääviä osia. **[tark. 193]**

74 artikla

Kielivaatimukset

1. Edellä 64 ja 65 artiklassa tarkoitetut myyntipäällysmerkinnät on laadittava sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla virallisella kielellä.

2. Edellä oleva 1 kohta ei estä merkintöjen esittämistä useilla kielillä, jos samat merkinnät ilmenevät kaikilla käytetyillä kielillä.

3. Pakkausselosteen on oltava helposti luettava sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla virallisella kielellä.

4. Jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat myös myöntää täydellisen tai osittaisen vapautuksen velvoitteesta laatia myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla virallisella kielellä. ***Jos toimivaltainen viranomainen myöntää täydellisen tai osittaisen vapautuksen myyntipäällysmerkintöihin tai pakkausselosteeseen sovellettavista kielivaatimuksista, potilaille on taattava oikeus saada pyynnöstä ja maksutta asiakirjan tulostettu kopio yhdellä tai useammalla jäsenvaltion virallisella kielellä. [tark. 194]***

Monikielisten pakkausten osalta jäsenvaltiot voivat sallia, että myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa käytetään sellaista unionin virallista kieltä, jota ymmärretään yleisesti niissä jäsenvaltioissa, joissa monikielistä pakkausta pidetään kaupan.

75 artikla

Jäsenvaltioiden myöntämät vapautukset myyntipäällysmerkintöjä ja pakkausselostetta koskevista vaatimuksista

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää poikkeuksia – noudattaen kuitenkin ihmisten terveyden turvaamiseksi tarpeellisina pitämiään toimenpiteitä – velvoitteesta, jonka mukaan 64 ja 65 artiklassa vaaditut tiedot on ilmoitettava myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa, seuraavissa tapauksissa:

a) jos lääkettä ei ole tarkoitettu toimitettavaksi suoraan potilaalle;

b) jos lääkkeen saatavuudessa on ongelmia;

c) jos on pakkauksen tai pakkausselosteen koosta johtuvia tilarajoituksia tai kun on kyse monikielisistä pakkauksista tai pakkausselosteista;

d) kansanterveysuhan yhteydessä;

e) lääkkeiden saannin helpottamiseksi jäsenvaltioissa.

76 artikla

Myyntipäällysmerkintöjen ja pakkausselosteen tietojen hyväksyminen

1. Myyntilupaa haettaessa on myyntiluvan myöntäville toimivaltaisille viranomaisille toimitettava yksi tai useampi vedos lääkkeen ulkopakkauksesta ja sisäpakkauksesta yhdessä pakkausselosteen kanssa. Lisäksi toimivaltaiselle viranomaiselle on toimitettava kohderyhminä olevien potilaiden kanssa yhteistyössä suoritettujen arviointien tulokset.

2. Toimivaltaisen viranomaisen on evättävä myyntilupa, jos myyntipäällysmerkinnät tai pakkausseloste eivät ole tämän luvun säännösten tai valmisteyhteenvedossa lueteltujen tietojen mukaisia.

3. Kaikki tämän luvun kattamien myyntipäällysmerkintöjen tai pakkausselosteen osiin ehdotettavat muutokset, jotka eivät liity valmisteyhteenvetoon, on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Jos toimivaltaiset viranomaiset eivät ole vastustaneet muutosesitystä 90 päivän kuluessa pyynnön esittämisestä, hakija voi toteuttaa muutoksen.

4. Se, että toimivaltainen viranomainen ei epää myyntilupaa 2 kohdan nojalla tai myyntipäällysmerkintöjen tai pakkausselosteen muutosta 3 kohdan nojalla, ei muuta valmistajan ja myyntiluvan haltijan yleistä oikeudellista vastuuta.

77 artikla

Tietojen merkintäohjeet

Komissio laatii ja julkaisee jäsenvaltioita ja asianomaisia osapuolia kuultuaan yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat erityisesti

a) tiettyjen erityisvaroitusten muotoilemista tiettyjä lääkeryhmiä varten;

a a) mikrobilääkkeiden maltillista käyttöä ja turvallista hävittämistä koskevaa ilmausta; **[tark. 195]**

b) lääkkeistä, joista ei edellytetä lääkemääräystä, tarvittavia erityisiä tietoja;

c) myyntipakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen luettavuutta;

d) menetelmiä lääkkeiden tunnistamista ja aitouden toteamista varten;

e) luetteloa apuaineista, jotka on ilmoitettava lääkkeiden myyntipäällysmerkinnöissä, ja niiden ilmoittamistapaa;

f) yhdenmukaistettuja säännöksiä 72 artiklan täytäntöönpanoa varten.

78 artikla

Myyntipäällysmerkinnöillä varustettujen lääkkeiden markkinoille saattaminen

Jäsenvaltiot eivät saa kieltää tai estää lääkkeen markkinoille saattamista alueellaan syistä, jotka liittyvät myyntipäällysmerkintöihin tai pakkausselosteeseen, jos nämä ovat tämän luvun vaatimusten mukaisia.

79 artikla

Myyntipäällysmerkintöjä ja pakkausselostetta koskevien vaatimusten noudattamatta jättäminen

Jos tämän luvun säännöksiä ei noudateta ja myyntiluvan haltijalle osoitettu huomautus on jäänyt tehottomaksi, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat keskeyttää lääkkeen myyntiluvan siihen asti, kun kyseisen lääkkeen myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste saatetaan tämän luvun säännösten mukaisiksi.

VII luku

Sääntelyyn perustuva suoja, täyttämättömät lääketieteelliset tarpeet ja palkkiot lastenlääkkeiden osalta

80 artikla

Sääntelyyn perustuva dokumentaatio- ja markkinointisuoja

1. Myöhemmän myyntiluvan hakija ei saa viitata liitteessä I tarkoitettuihin tietoihin, jotka on toimitettu alkuperäisen myyntiluvan saamiseksi, 81 artiklan mukaisesti määritettynä ajanjaksona, jäljempänä ’sääntelyyn perustuva dokumentaatiosuoja-aika’.

2. Lääkettä, jolle myönnetään 1 kohdassa tarkoitettu myöhempi myyntilupa, ei saa saattaa markkinoille kahden vuoden aikana 81 artiklassa tarkoitettujen asiaankuuluvien sääntelyyn perustuvien dokumentaatiosuoja-aikojen päättymisestä.

2 a. Tämän artiklan 2 kohdassa tarkoitettua ajanjaksoa on pidennettävä yhdellä vuodella, jos myyntiluvan haltija saa 81 artiklassa tarkoitettuna dokumentaatiosuoja-aikana luvan uuteen käyttöaiheeseen, edellyttäen, että myyntiluvan haltija on osoittanut asiaa tukevien tietojen avulla merkittävän kliinisen hyödyn verrattuna olemassa oleviin hoitomuotoihin. Tämä pidennys voidaan myöntää vain kerran. **[tark. 196]**

3. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, asianomainen myyntiluvan haltija voi myöntää toisen myyntiluvan hakijalle 14 artiklassa tarkoitetun käyttöluvan tietoihin, jotka se on toimittanut liitteen I mukaisesti.

4. Poiketen siitä, mitä 1 ja 2 kohdassa säädetään, jos ~~unionin~~***jäsenvaltion*** asianomainen viranomainen on myöntänyt pakkoluvan ***unionissa unionin oikeudessa säädetyin edellytyksin ja kansainvälisten sopimusten mukaisesti*** jollekin osapuolelle ~~kansanterveysuhan vuoksi~~, dokumentaatio- ja markkinointisuoja keskeytetään kyseisen osapuolen osalta pakkoluvan edellyttämällä tavalla sen voimassaoloajaksi ***jäsenvaltiossa tai jäsenvaltioissa, joissa pakkolupa on myönnetty***. **[tark. 197]**

4 a. Päätöksestä on ilmoitettava viipymättä lääkkeen myyntiluvan haltijalle, jolle on myönnetty pakkolupa. **[tark. 198]**

5. Edellä 1 kohdassa esitettyä dokumentaatiosuojaa on sovellettava myös jäsenvaltioissa, joissa lääkkeellä ei ole myyntilupaa tai sen myyntilupa ei ole enää voimassa.

81 artikla

Sääntelyyn perustuvat dokumentaatiosuoja-ajat

1. Sääntelyyn perustuva dokumentaatiosuoja-aika on ~~kuusi~~***seitsemän*** vuotta ***ja kuusi kuukautta*** siitä päivästä, jona kyseiselle lääkkeelle myönnettiin myyntilupa 6 artiklan 2 kohdan mukaisesti. Samaan yleiseen myyntilupaan kuuluvien myyntilupien dokumentaatiosuoja-aika alkaa päivästä, jona alkuperäinen myyntilupa myönnettiin unionissa. **[tark. 199]**

2. Edellyttäen, että asianomainen toimivaltainen viranomainen on tehnyt tieteellisen arvioinnin, 1 kohdassa tarkoitettua dokumentaatiosuoja-aikaa on pidennettävä

~~a) 24 kuukaudella, jos myyntiluvan haltija osoittaa, että 82 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut edellytykset täyttyvät kahden vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämispäivästä tai kolmen vuoden kuluessa kyseisestä päivämäärästä, kun on kyse jostakin seuraavista yhteisöistä:~~

~~i) komission suosituksessa 2003/361/EY tarkoitetut pk-yritykset;~~

~~ii) yhteisöt, jotka eivät harjoita taloudellista toimintaa, jäljempänä 'voittoa tavoittelemattomat yhteisöt'; ja~~

~~iii) yritykset, jotka ovat saaneet myyntiluvan myöntämiseen mennessä enintään viisi keskitettyä myyntilupaa joko kyseiselle yritykselle tai, jos kyseessä on konserniin kuuluva yritys, sille konsernille, jonka osa se on, kyseisen yrityksen tai konsernin perustamisesta lähtien sen mukaan, kumpi ajankohta on aikaisempi;~~ **[tark. 200]**

b) ~~kuudella~~***12*** kuukaudella, jos myyntiluvan hakija osoittaa alkuperäisen myyntilupahakemuksen tekohetkellä, että lääke vastaa 83 artiklassa tarkoitettuun täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen; **[tark. 201]**

c) kuudella kuukaudella, kun on kyse uutta vaikuttavaa ainetta sisältävistä lääkkeistä, jos alkuperäistä myyntilupahakemusta tukevissa kliinisissä lääketutkimuksissa käytetään asiaankuuluvaa näyttöön perustuvaa vertailukohdetta lääkeviraston antamien tieteellisten ohjeiden mukaisesti;

c a) kuudella kuukaudella, jos myyntiluvan haltija osoittaa, että merkittävä osa lääkkeeseen liittyvästä tutkimuksesta ja kehittämisestä, prekliininen ja kliininen tutkimus- ja kehitystoiminta mukaan lukien, on tehty unionissa ja ainakin osittain yhteistyössä unionissa sijaitsevien julkisyhteisöjen kanssa, mukaan lukien yliopistolliset sairaalat, osaamiskeskukset tai bioklusterit. **[tark. 202]**

~~d) 12 kuukaudella, jos myyntiluvan haltija saa dokumentaatiosuoja-aikana luvan uuteen käyttöaiheeseen, jonka osalta myyntiluvan haltija on osoittanut asiaa tukevien tietojen avulla merkittävän kliinisen hyödyn verrattuna olemassa oleviin hoitomuotoihin.~~ **[tark. 203]**

[Tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 19 artiklan mukaisesti myönnetyn ehdollisen myyntiluvan tapauksessa ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitettua pidennystä sovelletaan vain, jos lääkkeelle on neljän vuoden kuluessa ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä myönnetty myyntilupa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 19 artiklan 7 kohdan mukaisesti.

~~Ensimmäisen alakohdan d alakohdassa tarkoitettu pidennys voidaan myöntää vain kerran.~~ **[tark. 204]**

Komissio antaa viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [12 kuukautta tämän direktiivin voimaantulosta] 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä, hyväksymällä tämän kohdan ensimmäisen alakohdan c a alakohtaan liittyvät menettelyä koskevat näkökohdat ja perusteet. **[tark. 205]**

3. Lääkevirasto vahvistaa 2 kohdan c alakohdassa tarkoitetut tieteelliset ohjeistot perusteista, joiden mukaisesti ehdotetaan vertailukohdetta kliinistä lääketutkimusta varten, ottaen huomioon komission ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 162 artiklassa tarkoitettuun kuulemismekanismiin osallistuvien viranomaisten tai elinten kuulemisen tulokset.

3 a. Edellä 1 ja 2 kohdassa tarkoitettu sääntelysuoja saa olla enintään kahdeksan vuotta ja kuusi kuukautta. **[tark. 206]**

~~*82 artikla*~~

~~Jäsenvaltioissa toimitettavien lääkkeiden dokumentaatiosuoja-ajan pidentäminen~~

~~1. Edellä 81 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitettu dokumentaatiosuoja-ajan pidentäminen voidaan myöntää lääkkeille ainoastaan, jos ne asetetaan markkinoille ja niitä toimitetaan jatkuvasti toimitusketjuun riittävässä määrin ja sellaisina pakkaustyyppeinä, jotka ovat tarpeen potilaiden tarpeiden tyydyttämiseksi niissä jäsenvaltioissa, joissa myyntilupa on voimassa.~~

~~Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua pidennystä sovelletaan lääkkeisiin, joille on myönnetty 5 artiklassa tarkoitettu keskitetty myyntilupa tai joille on myönnetty kansallinen myyntilupa III luvun 3 jaksossa tarkoitetun hajautetun menettelyn mukaisesti.~~

~~2. Saadakseen 81 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun pidennyksen myyntiluvan haltijan on haettava asianomaisen myyntiluvan muutosta.~~

~~Muutosta koskeva hakemus on jätettävä 34–36 kuukauden kuluttua alkuperäisen myyntiluvan myöntämispäivästä tai 81 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitettujen yhteisöjen osalta 46–48 kuukauden kuluttua kyseisestä päivämäärästä.~~

~~Muutosta koskevan hakemuksen on sisällettävä niiden jäsenvaltioiden toimittamat asiakirjat, joissa myyntilupa on voimassa. Tällaisissa asiakirjoissa on~~

~~a) vahvistettava, että 1 kohdassa säädetyt edellytykset on täytetty kyseisten jäsenvaltioiden alueella; tai~~

~~b) myönnettävä vapautus 1 kohdassa säädetyistä edellytyksistä niiden alueella pidentämistä varten.~~

~~Neuvoston direktiivin 89/105/ETY ([48]) 2 ja 6 artiklan mukaisesti tehtyjen myönteisten päätösten katsotaan vastaavan kolmannen alakohdan a alakohdassa tarkoitettua vahvistusta.~~

~~3. Saadakseen 2 kohdan kolmannessa alakohdassa tarkoitetut asiakirjat myyntiluvan haltijan on esitettävä pyyntö asianomaiselle jäsenvaltiolle. Jäsenvaltion on 60 päivän kuluessa myyntiluvan haltijan pyynnöstä annettava vahvistus vaatimusten noudattamisesta tai perusteltu lausunto vaatimustenvastaisuudesta tai vaihtoehtoisesti annettava lausunto siitä, ettei se vastusta sääntelyyn perustuvan dokumentaatiosuoja-ajan pidentämistä tämän artiklan nojalla.~~

~~4. Jos jäsenvaltio ei ole vastannut myyntiluvan haltijan hakemukseen 3 kohdassa tarkoitetussa määräajassa, on katsottava, että on annettu lausunto siitä, ettei pidentämistä vastusteta.~~

~~Dokumentaatiosuoja-ajan pidentämiseksi niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa, komissio muuttaa myyntilupaa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 47 artiklan nojalla. Dokumentaatiosuoja-ajan pidentämiseksi niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa hajautetun menettelyn mukaisesti, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on muutettava myyntilupaa 92 artiklan nojalla.~~

([48]) ~~Neuvoston direktiivi 89/105/ETY, annettu 21 päivänä joulukuuta 1988, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hintojen sääntelytoimenpiteiden avoimuudesta ja niiden soveltamisesta kansallisissa sairausvakuutusjärjestelmissä (EYVL L 40, 11.2.1989, s. 8).~~

~~5. Jäsenvaltioiden edustajat voivat pyytää komissiota keskustelemaan tämän artiklan käytännön soveltamiseen liittyvistä kysymyksistä neuvoston päätöksellä 75/320/ETY ([49]) perustetussa komiteassa, jäljempänä 'farmasian komitea'. Komissio voi kutsua asetuksessa (EU) 2021/2282 tarkoitettuja terveysteknologian arvioinnista vastaavia elimiä tai tarvittaessa hinnoittelusta ja korvattavuudesta vastaavia kansallisia elimiä osallistumaan farmasian komitean keskusteluihin.~~

~~6. Komissio voi jäsenvaltioiden ja asianomaisten sidosryhmien kokemusten perusteella hyväksyä täytäntöönpanotoimenpiteitä, jotka liittyvät tässä artiklassa esitettyihin menettelyihin ja 1 kohdassa mainittuihin edellytyksiin. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.~~ **[tark. 207]**

83 artikla

Täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen vastaavat lääkkeet

1. Lääkkeen katsotaan vastaavan täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen, jos vähintään yksi sen käyttöaiheista liittyy hengenvaaralliseen tai vaikeasti toimintakykyä alentavaan sairauteen ja seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) unionissa ei ole myyntiluvan saanutta lääkettä tällaisen sairauden hoitoon, tai jos huolimatta siitä, että unionissa on tällaisen sairauden hoitoon hyväksyttyjä lääkkeitä, sairauteen liittyy edelleen korkea sairastuvuus tai kuolleisuus;

b) lääkkeen käyttö vähentää merkittävästi sairastuvuutta tai kuolleisuutta asianomaisessa potilasryhmässä.

2. [Tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 67 artiklassa tarkoitettujen harvinaislääkkeiksi määriteltyjen lääkkeiden katsotaan vastaavan täyttämättömään lääketieteelliseen tarpeeseen.

3. Jos lääkevirasto antaa tieteellisiä ohjeistoja tämän artiklan soveltamiseksi, sen on kuultava komissiota ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 162 ~~artiklassa~~***artiklan 1 ja 2 kohdassa*** tarkoitettuja viranomaisia tai elimiä ***sekä sidosryhmiä***. **[tark. 208]**

84 artikla

Uuteen käyttötarkoitukseen määritettyjen lääkkeiden dokumentaatiosuoja

1. Lääkkeelle on myönnettävä neljän vuoden pituinen sääntelyyn perustuva dokumentaatiosuoja-aika sellaisen uuden käyttöaiheen osalta, jota varten ei ole aiemmin ole myönnetty lupaa unionissa, edellyttäen, että

a) käyttöaiheen osalta on tehty asianmukaisia ei-kliinisiä tai kliinisiä tutkimuksia, jotka osoittavat, että käyttöaiheesta on merkittävää kliinistä hyötyä, ja

b) lääkkeellä on 9–12 artiklan mukainen myyntilupa eikä se ole aiemmin hyötynyt tietosuojasta, tai kyseisen lääkkeen alkuperäisen myyntiluvan myöntämisestä on kulunut 25 vuotta.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu dokumentaatiosuoja-aika voidaan myöntää tietylle lääkkeelle vain kerran.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun dokumentaatiosuoja-ajan aikana myyntiluvassa on mainittava, että lääke on unionissa myyntiluvan saanut olemassa oleva lääke, jolle on myönnetty lupa uutta käyttöaihetta varten.

([49]) ~~Neuvoston päätös, tehty 20 päivänä toukokuuta 1975, farmasian komitean perustamisesta (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 23).~~

85 artikla

Teollis- ja tekijänoikeuksien suojaa koskeva vapautus

Patenttioikeuksia tai [asetuksen (EY) N:o 469/2009 – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä, kun se on hyväksytty] mukaisia lisäsuojatodistuksia ei katsota loukatuksi, kun ~~viitevalmistetta käytetään seuraaviin tarkoituksiin~~***suoritetaan tarvittavia tutkimuksia, kokeita ja muita toimia seuraavia tarkoituksia varten***: **[tark. 209]**

~~a)~~ ~~tutkimukset, kokeet ja muut toimet tietojen tuottamiseksi sellaista hakemusta varten, joka koskee~~ **[tark. 210]**

i) ~~rinnakkaisvalmisteiden, biosimilaarien, hybridilääkkeiden tai biologisten hybridilääkkeiden myyntilupaa~~***myyntiluvan saaminen*** ja sen ~~myöhempiä muutoksia~~***myöhemmät muutokset***; **[tark. 211]**

ii) asetuksessa (EU) 2021/2282 ~~määriteltyä~~***määritellyn*** terveysteknologian ~~arviointia~~***arvioinnin tekeminen***; **[tark. 212]**

iii) ~~hinnoittelua ja korvattavuutta~~***hyväksynnän saaminen hinnoittelulle ja korvattavuudelle***; ***ja*** **[tark. 213]**

iii a) tällaisiin toimiin liittyvät myöhemmät käytännön vaatimukset. **[tark. 214]**

Toiminta, jota harjoitetaan yksinomaan ~~a alakohdassa~~***ensimmäisessä kohdassa*** säädettyjä tarkoituksia varten ja johon ~~voi kuuluu~~***on kuuluttava olennaisena*** myyntilupahakemuksen jättäminen sekä patentilla suojattujen lääkkeiden tai menetelmien tarjoaminen, valmistus, myynti, toimittaminen, varastointi, maahantuonti, käyttö ja osto, myös kolmansien osapuolten tavarantoimittajien ja palveluntarjoajien toimesta. **[tark. 215]**

Tämä poikkeus ei koske tällaisen toiminnan tuloksena saatavien lääkkeiden markkinoille saattamista.

85 a artikla

Teollis- ja tekijänoikeuksien erillisyys

1. Jäsenvaltioiden on pidettävä 85 artiklassa tarkoitettuja menettelyjä ja päätöksiä sääntely- tai hallintomenettelyinä, jotka eivät sellaisenaan liity teollis- ja tekijänoikeuksien täytäntöönpanon valvontaan.

2. Teollis- ja tekijänoikeuksien suojaaminen ei ole pätevä peruste hylätä, keskeyttää, viivyttää, peruuttaa tai kumota 85 artiklassa tarkoitettuja päätöksiä.

3. Edellä olevan 1 ja 2 kohdan säännöksiä sovelletaan rajoittamatta teollis- ja tekijänoikeuksien suojaamisesta annettua unionin ja kansallista lainsäädäntöä. **[tark. 216]**

86 artikla

Palkkiot lastenlääkkeistä

1. Jos myyntilupahakemukseen sisältyvät kaikkien lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman mukaisesti tehtyjen tutkimusten tulokset, patentin tai lisäsuojatodistuksen haltijalla on oikeus saada kuuden kuukauden pidennys [asetuksen (EY) N:o 469/2009 – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä, kun se on hyväksytty] 13 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettuun voimassaoloaikaan.

Ensimmäistä alakohtaa sovelletaan myös siinä tapauksessa, ettei lastenlääkettä koskevan hyväksytyn tutkimusohjelman toteuttaminen johda lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksymiseen mutta tutkimusten tulokset ilmoitetaan kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa ja soveltuvissa tapauksissa pakkausselosteessa.

2. Tämän direktiivin 49 artiklan 2 kohdassa tai [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 90 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun lausunnon sisällyttämistä myyntilupaan on käytettävä 1 kohdan soveltamiseksi.

3. Jos on käytetty III luvun 3 ja 4 jaksossa säädettyjä menettelyjä, 1 kohdassa tarkoitettuun voimassaoloaikaan myönnetään kuuden kuukauden pidennys vain siinä tapauksessa, että valmisteella on myyntilupa kaikissa jäsenvaltioissa.

4. Jos kyseessä on hakemus, joka koskee uusia käyttöaiheita, lapsia koskevat käyttöaiheet mukaan lukien, uusia lääkemuotoja, uusia vahvuuksia ja uusia antoreittejä sellaisten myyntiluvan saaneiden lääkkeiden osalta, jotka on suojattu joko lisäsuojatodistuksella [asetuksen (EY) N:o 469/2009 – julkaisutoimisto korvaa viittauksen uudella välineellä, kun se on hyväksytty] nojalla tai patentilla, joka oikeuttaa lisäsuojatodistuksen myöntämiseen, ja joka johtaa uuden lapsia koskevan käyttöaiheen hyväksymiseen, 1, 2 ja 3 kohtaa ei sovelleta, jos hakija hakee ja saa 81 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan d alakohdan mukaisesti yhden vuoden pidennyksen kyseisen lääkkeen markkinointisuoja-aikaan sillä perusteella, että tämä uusi lapsia koskeva käyttöaihe tuo merkittävää kliinistä hyötyä olemassa oleviin hoitoihin verrattuna.

86 a artikla

Lääkkeiden saatavuutta koskeva raportointi

Komissio kehittää yhteistyössä jäsenvaltioiden kanssa indikaattoreita, joilla mitataan lääkkeiden saatavuutta unionissa. Näiden indikaattoreiden on oltava näyttöön perustuvia ja mitattavissa ja niitä on tarkistettava säännöllisesti unionin muuttuvan terveydenhuoltoympäristön huomioon ottamiseksi.

Komissio julkaisee kertomuksen, jossa arvioidaan lääkkeiden saatavuutta ja esteitä, joita niiden saatavuuden parantamisessa on kussakin jäsenvaltiossa ja kootusti unionin tasolla. Kertomus asetetaan julkisesti saataville.

Komissio perustaa kertomuksen perusteella väestölle ja asiaankuuluville sidosryhmille tarkoitetun verkkosivuston, jolla on helposti saatavilla tietoa lääkkeiden saatavuutta koskevista indikaattoreista ja lääkkeiden saatavuudesta unionissa.

Kertomus on laadittava ensimmäisen kerran [...] päivään [...]kuuta... [päivämäärä, joka on tämän direktiivin voimaantulopäivää seuraavan toisen vuoden lopussa] mennessä ja sen jälkeen joka viides vuosi. **[tark. 217]**

VIII luku

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset toimenpiteet

87 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen vaadittavat tutkimukset

1. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi asettaa myyntiluvan haltijalle velvoitteen

a) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jos myyntiluvan saaneen lääkkeen riskit aiheuttavat huolta. Jos samat huolenaiheet koskevat useampaa kuin yhtä lääkettä, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultuaan kannustettava asianomaisia myyntiluvan haltijoita suorittamaan myyntiluvan myöntämisen jälkeinen yhteinen turvallisuustutkimus;

b) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus, jos tietämys sairaudesta tai kliininen metodologia antaa viitteitä siitä, että aiempia tehoarvioita saattaa olla tarpeen tarkistaa merkittävästi. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen tehotutkimuksen toteuttamisvelvoitteen on perustuttava 88 artiklan nojalla annettaviin delegoituihin säädöksiin ottaen huomioon 123 artiklassa tarkoitetut tieteelliset ohjeet;

c) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen ympäristöriskien arviointitutkimus ja seurantatietojen tai käyttöä koskevien tietojen kerääminen, jos myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseen tai sen vaikuttavaan aineeseen liittyy huolta ympäristölle tai kansanterveydelle aiheutuvista riskeistä, mikrobilääkeresistenssi mukaan lukien***; jos myyntiluvan myöntämisen jälkeinen ympäristöriskien arviointitutkimus koskee mikrobilääkettä, sen on sisällettävä merkityksellisiä ja vertailukelpoisia tietoja mikrobilääkkeiden myyntimääristä ja käytöstä eri tyypeittäin; lääkevirasto tekee yhteistyötä jäsenvaltioiden ja unionin muiden virastojen kanssa kyseisten tietojen analysoimiseksi ja julkaisee vuosittaisen kertomuksen; lääkevirasto ottaa kyseiset tiedot huomioon antaessaan mahdollisia asiaan liittyviä ohjeita ja suosituksia***. **[tark. 218]**

Jos samat huolenaiheet koskevat useampaa kuin yhtä lääkettä, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lääkevirastoa kuultuaan kannustettava asianomaisia myyntiluvan haltijoita suorittamaan myyntiluvan myöntämisen jälkeinen yhteinen ympäristöriskien arviointitutkimus.

Tällaisen velvoitteen asettaminen on perusteltava asianmukaisesti, se on annettava tiedoksi kirjallisesti ja siihen on sisällytettävä tutkimuksen esittämiselle ja toteuttamiselle asetetut tavoitteet ja aikataulu. ***Myyntiluvan myöntämisen jälkeen vaadittavia tutkimuksia koskevat tiedot on merkittävä eurooppalaiseen julkiseen arviointilausuntoon ja toimivaltaisen viranomaisen tietokantaan.*** **[tark. 219]**

2. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava myyntiluvan haltijalle mahdollisuus esittää viranomaisen ilmoittamassa määräajassa kirjallisia huomautuksia velvoitteen asettamisesta, jos myyntiluvan haltija tätä pyytää 30 päivän kuluessa velvoitetta koskevan kirjallisen ilmoituksen vastaanottamisesta.

3. Myyntiluvan haltijan antamien kirjallisten huomautusten pohjalta jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on joko peruutettava tai vahvistettava velvoite. Jos kansallinen toimivaltainen viranomainen vahvistaa velvoitteen, myyntilupaa on muutettava siten, että velvoite sisältyy siihen myyntiluvan ehtona, ja riskienhallintajärjestelmää on tarvittaessa päivitettävä vastaavasti.

88 artikla

Delegoidut säädökset myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä tehotutkimuksista

1. Sen määrittämiseksi, milloin myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehotutkimusten tekeminen voi olla tarpeen 44 ja 87 artiklan nojalla, komissio voi hyväksyä delegoiduilla säädöksillä 215 artiklan mukaisesti toimenpiteitä, joilla täydennetään 44 ja 87 artiklan säännöksiä.

2. Komissio noudattaa tällaisia delegoituja säädöksiä hyväksyessään tämän direktiivin säännöksiä.

89 artikla

Myyntilupiin liittyvien ehtojen kirjaaminen

1. Myyntiluvan haltijan on sisällytettävä kaikki 44, 45 ja 87 artiklassa tarkoitetut turvallisuutta ja tehokkuutta koskevat ehdot riskienhallintajärjestelmään.

2. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava lääkevirastolle kaikista myyntiluvista, jotka ne ovat myöntäneet ehdollisina 44 ja 45 artiklan nojalla, ja artiklan 87 mukaisesti asettamistaan velvoitteista.

90 artikla

Myyntiluvan päivittäminen tieteellisen ja teknologisen kehityksen perusteella

1. Sen jälkeen kun myyntilupa on myönnetty III luvun mukaisesti, myyntiluvan haltijan on kyseisessä myyntilupahakemuksessa ilmoitettujen valmistus- ja valvontamenetelmien osalta otettava huomioon tieteen ja tekniikan kehitys ja tehtävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta lääkkeen valmistus ja valvonta tapahtuisi yleisesti hyväksyttyjen tieteellisten menetelmien mukaisesti.

Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä nämä muutokset.

2. Myyntiluvan haltijan on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle uusista tiedoista, jotka voivat aiheuttaa muutoksia 6, 9–13 ja 62 artiklassa, 41 artiklan 5 kohdassa, liitteessä I tai liitteessä II tarkoitettuihin tietoihin tai asiakirjoihin.

Myyntiluvan haltijan on erityisesti ilmoitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilman aiheetonta viivytystä niiden maiden, joissa asianomaista lääkettä pidetään kaupan, toimivaltaisten viranomaisten asettamista kielloista tai rajoituksista, jotka kohdistuvat myyntiluvan haltijaan tai myyntiluvan haltijan kanssa sopimussuhteessa oleviin yhteisöihin, sekä kaikista muista uusista tiedoista, jotka voivat vaikuttaa kyseisen lääkkeen hyötyjen ja riskien arviointiin. Näihin tietoihin sisältyvät kliinisten lääketutkimusten tai muiden tutkimusten positiiviset tai negatiiviset tulokset kaikkien käyttöaiheiden ja väestöryhmien osalta, riippumatta siitä, sisältyvätkö ne myyntilupaan, sekä tiedot lääkkeen muusta kuin myyntiluvan ehtojen mukaisesta käytöstä.

3. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvan ehdot sekä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste pidetään nykyisen tieteellisen tietämyksen tasalla, mukaan lukien [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 104 artiklan mukaisesti perustetun Euroopan lääkealan verkkoportaalin kautta julkaistut arviointipäätelmät ja suositukset.

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi milloin tahansa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan tietoja, jotka osoittavat hyöty-riskisuhteen olevan edelleen suotuisa. Myyntiluvan haltijan on vastattava tällaisiin pyyntöihin kaikilta osin ja asetetussa määräajassa. Myyntiluvan haltijan on vastattava kaikilta osin ja asetetussa määräajassa myös kaikkiin toimivaltaisen viranomaisen pyyntöihin, jotka koskevat aiemmin määrättyjen toimenpiteiden täytäntöönpanoa, riskien minimointitoimenpiteet mukaan luettuina.

5. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi milloin tahansa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan kopion lääketurvajärjestelmän kantatiedostosta. Myyntiluvan haltijan on toimitettava kyseinen kopio viimeistään seitsemän päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta.

6. Myyntiluvan haltijan on myös vastattava kaikilta osin ja asetetussa määräajassa kaikkiin toimivaltaisen viranomaisen pyyntöihin, jotka koskevat aiemmin määrättyjen ympäristölle tai kansanterveydelle aiheutuvia riskejä, mikrobilääkeresistenssi mukaan lukien, koskevien toimenpiteiden täytäntöönpanoa.

91 artikla

Riskienhallintasuunnitelmien päivittäminen

1. Edellä 9 ja 11 artiklassa tarkoitetun lääkkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille riskienhallintasuunnitelma ja sen tiivistelmä, jos viitevalmisteen myyntilupa peruutetaan mutta 9 ja 11 artiklassa tarkoitetun lääkkeen myyntilupa pidetään voimassa.

Riskienhallintasuunnitelma ja sen tiivistelmä on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille 60 päivän kuluessa siitä, kun viitevalmisteen myyntilupa peruutetaan myyntiluvan muutoksella.

2. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi asettaa 9 ja 11 artiklassa tarkoitetun lääkkeen myyntiluvan haltijalle velvoitteen toimittaa riskienhallintasuunnitelma ja sen tiivistelmä, jos

a) muita viitevalmistetta koskevia riskienminimointitoimenpiteitä on asetettu; tai

b) jos se on perusteltua lääketurvatoimintaan liittyvistä syistä.

3. Edellä 2 kohdan a alakohdassa tarkoitetussa tapauksessa riskienhallintasuunnitelma on yhdenmukaistettava viitevalmisteen riskienhallintasuunnitelman kanssa.

4. Edellä 3 kohdassa tarkoitetun velvoitteen asettaminen on perusteltava asianmukaisesti kirjallisesti, siitä on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle ja siinä on oltava määräaika riskienhallintasuunnitelman ja tiivistelmän toimittamiselle tekemällä myyntiluvan muutos.

92 artikla

Myyntiluvan muutos

1. Myyntiluvan haltijan on toimitettava myyntiluvan muutosta koskeva hakemus sähköisesti lääkevirastolta saatavien mallien muodossa, paitsi jos muutoksella päivitetään myyntiluvan haltijan tietokannassa olevia tietoja.

2. Muutokset luokitellaan eri luokkiin sen mukaan, minkä tasoinen riski kansanterveyteen kohdistuu ja minkä tasoinen mahdollinen vaikutus niillä on kyseisen lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon. Nämä luokat vaihtelevat myyntiluvan ehtoihin tehtävistä muutoksista, joilla on suurin mahdollinen vaikutus lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon, muutoksiin, joilla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta niihin, ja hallinnollisiin muutoksiin.

3. Muutoshakemusten käsittelymenettelyjen on oltava oikeassa suhteessa muutoksesta aiheutuvaan riskiin ja sen vaikutukseen. Nämä menettelyt vaihtelevat menettelyistä, jotka mahdollistavat täytäntöönpanon vasta täydelliseen tieteelliseen arviointiin perustuvan hyväksynnän jälkeen, menettelyihin, jotka mahdollistavat välittömän täytäntöönpanon ja myyntiluvan haltijan myöhemmän ilmoituksen toimivaltaiselle viranomaiselle. Tällaisiin menettelyihin voi kuulua myös myyntiluvan haltijan tietokannassa olevien tietojen päivittäminen. ***Jos lääkevirasto katsoo sen perustelluksi, on harkittava nopeutettuja arviointimenettelyjä myös sellaisten muutosten osalta, joilla on suuri merkitys kansanterveyden kannalta.*** **[tark. 220]**

4. Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla

a) edellä 2 kohdassa tarkoitetut luokat, joihin muutokset luokitellaan;

b) myyntilupien ehtoja koskevien muutoshakemusten käsittelymenettelyt, mukaan lukien tietokannassa tehtäviä päivityksiä koskevat menettelyt;

c) edellytykset yhden hakemuksen jättämiselle, kun on kyse useammasta kuin yhdestä muutoksesta saman myyntiluvan ehtoihin tai samasta muutoksesta useiden myyntilupien ehtoihin;

d) tapaukset, joissa voidaan poiketa muutosmenettelyistä ja panna liitteessä I tarkoitettujen myyntiluvan tietojen päivittäminen suoraan täytäntöön;

e) edellytykset ja menettelyt kolmansien maiden toimivaltaisten viranomaisten tai kansainvälisten järjestöjen kanssa tehtävälle yhteistyölle myyntiluvan ehtojen muutoksia koskevien hakemusten käsittelyssä.

93 artikla

Myyntiluvan muutos hajautetun menettelyn tai tunnustamismenettelyn mukaisesti

1. Myyntiluvan haltijan hakemus III luvun 3 ja 4 jakson säännösten mukaisesti myönnetyn myyntiluvan muuttamiseksi on toimitettava kaikille niille jäsenvaltioille, jotka ovat jo antaneet luvan asianomaiselle lääkkeelle. Sama koskee tapauksia, joissa alkuperäiset myyntiluvat on myönnetty erillisillä menettelyillä.

2. Komission ratkaistavaksi jätettyjen kysymysten osalta 41 ja 42 artiklassa säädettyä menettelyä sovelletaan analogisesti myyntilupiin tehtyihin muutoksiin.

94 artikla

Myyntilupien muutos pediatristen tutkimusten perusteella

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1901/2006 ([50]) 45 artiklan 1 kohdan mukaisesti saatujen asiaankuuluvien pediatristen kliinisten tutkimusten perusteella ***ja myyntiluvan haltijaa kuultuaan*** muuttaa asianomaisen lääkkeen myyntilupaa ja päivittää kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvetoa ja pakkausselostetta. Toimivaltaisten viranomaisten on vaihdettava keskenään tietoja niille toimitetuista tutkimuksista ja tarvittaessa niiden vaikutuksista asianomaisiin myyntilupiin. **[tark. 221]**

2. Edellä olevan 1 kohdan nojalla toteutettavat toimet on saatettava päätökseen viiden vuoden kuluessa [...] päivästä [...] kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

3. Kun lääkkeelle on myönnetty myyntilupa III luvun säännösten nojalla, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 91 artiklan mukaisesti saatujen tietojen perusteella muuttaa kyseisen lääkkeen myyntilupaa ja päivittää valmisteyhteenvetoa ja pakkausselostetta.

([50]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006, lastenlääkkeistä sekä asetuksen (ETY) N:o 1768/92, direktiivin 2001/20/EY, direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1).

4. Jäsenvaltioiden on vaihdettava keskenään tietoja niille toimitetuista tutkimuksista ja tarvittaessa niiden vaikutuksista asianomaisiin myyntilupiin.

5. Lääkevirasto koordinoi tätä tiedonvaihtoa.

95 artikla

Unionin etua koskevan asian lausuntopyyntömenettely

1. Unionin etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot tai komissio pyytävät ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevältä komitealta lausunnon 41 ja 42 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi ennen päätöksen tekemistä myyntilupahakemuksesta, myyntiluvan peruuttamisesta väliaikaisesti tai kokonaan taikka muusta tarpeelliseksi katsottavasta myyntiluvan muutoksesta. Jäsenvaltiot ja komissio ottavat asianmukaisesti huomioon hakijan tai myyntiluvan haltijan pyynnöt.

Jos lausuntopyyntö perustuu myyntiluvan saaneen lääkkeen lääketurvatoimintaa koskevien tietojen arviointiin, asia on saatettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean käsiteltäväksi ja asiassa voidaan soveltaa 115 artiklan 2 kohtaa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea antaa suosituksen 41 artiklassa tarkoitettua menettelyä noudattaen. Lopullinen suositus toimitetaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai tarvittaessa koordinointiryhmälle, ja asiassa sovelletaan 115 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos jokin 114 artiklan 1 kohdassa luetelluista perusteista täyttyy, sovelletaan kuitenkin 114, 115 ja 116 artiklassa säädettyä menettelyä.

Asianomainen jäsenvaltio tai komissio yksilöivät selvästi komiteassa lausuntoa varten vireille pannun kysymyksen ja ilmoittavat siitä hakijalle tai myyntiluvan haltijalle.

Jäsenvaltioiden ja hakijan tai myyntiluvan haltijan on toimitettava komitealle kaikki asianomaista kysymystä koskevat saatavilla olevat tiedot.

2. Jos vireillepano komiteassa koskee lääkkeiden joukkoa tai lääkeryhmää, lääkevirasto voi rajoittaa menettelyn myyntiluvan tiettyihin yksittäisiin osiin.

Tässä tapauksessa 93 artiklaa sovelletaan näihin lääkkeisiin ainoastaan, jos niihin sovelletaan III luvun 3 ja 4 jaksossa tarkoitettuja myyntilupamenettelyjä.

Jos tämän artiklan mukaisesti vireille pantu menettely koskee lääkkeiden joukkoa tai terapeuttista luokkaa, menettelyyn on sisällytettävä myös sellaiset kyseiseen lääkkeiden joukkoon tai terapeuttiseen luokkaan kuuluvat lääkkeet, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa.

3. Jäsenvaltio voi tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi missä tahansa menettelyn vaiheessa, keskeyttää asianomaisen lääkkeen myyntiluvan ja kieltää lääkkeen käytön alueellaan, kunnes lopullinen päätös on tehty, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 1 kohdan soveltamista. Jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle, lääkevirastolle ja muille jäsenvaltioille viimeistään seuraavana työpäivänä toimenpiteensä perusteet.

4. Jos tämän artiklan mukaisesti vireille pannun menettelyn soveltamisalaan, siten kuin se on määritelty 2 kohdassa, kuuluu lääkkeitä, joille on myönnetty keskitetty myyntilupa, komissio voi tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi missä tahansa menettelyn vaiheessa, keskeyttää asianomaisten lääkkeiden myyntiluvat ja kieltää niiden käytön, kunnes lopullinen päätös on tehty. Komissio ilmoittaa lääkevirastolle ja jäsenvaltioille viimeistään seuraavana työpäivänä toimenpiteensä perusteet.

IX Luku

Lääketurvatoiminta

1 jakso

Yleiset säännökset

96 artikla

Jäsenvaltion lääketurvajärjestelmä

1. Jäsenvaltioilla on oltava lääketurvajärjestelmä lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien suorittamista ja unionin lääketurvatoimintaan osallistumista varten***, mukaan lukien lääketurvatoiminta, joka liittyy myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuutta ja tehoa koskeviin pitkäkestoisiin tutkimuksiin lapsilla, mukaan lukien tarvittaessa tiedot lääkkeen käyttötarkoituksesta poikkeavasta käytöstä***. **[tark. 222]**

Lääketurvajärjestelmää on käytettävä tietojen keräämiseksi lääkkeiden riskeistä, jotka liittyvät potilaiden terveyteen tai kansanterveyteen. Tietoja on kerättävä erityisesti lääkkeen myyntiluvan mukaisesta käytöstä kuten myös muusta kuin myyntiluvan mukaisesta käytöstä aiheutuvista ihmiseen kohdistuvista haittavaikutuksista sekä työperäiseen altistumiseen liittyvistä ihmisellä ilmenevistä haittavaikutuksista.

2. Jäsenvaltioiden on 1 kohdassa tarkoitetun lääketurvajärjestelmän avulla arvioitava kaikki tiedot tieteellisesti, harkittava vaihtoehtoja riskien minimoimiseksi ja ehkäisemiseksi ja ryhdyttävä tarvittaessa myyntilupaa koskeviin sääntelytoimiin. Niiden on tarkastettava lääketurvajärjestelmänsä säännöllisesti ja toteutettava tarvittaessa korjaavia toimia.

3. Kunkin jäsenvaltion on nimettävä toimivaltainen viranomainen huolehtimaan lääketurvatoimintaan liittyvistä tehtävistä.

4. Komissio voi kehottaa jäsenvaltioita osallistumaan lääketurvatoiminnan teknisten toimenpiteiden kansainväliseen yhdenmukaistamiseen ja standardointiin liittyvään toimintaan, jota lääkevirasto koordinoi.

97 artikla

Lääketurvatoimintaa koskevat jäsenvaltioiden vastuut

1. Jäsenvaltioiden on

a) ryhdyttävä tarpeellisiin toimenpiteisiin potilaiden, lääkäreiden, farmaseuttisen henkilöstön ja terveydenhuollon muun ammattihenkilöstön kannustamiseksi ilmoittamaan epäillyistä haittavaikutuksista jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, ja ne voivat tarvittaessa ottaa näihin toimenpiteisiin mukaan kuluttajajärjestöjä, potilasjärjestöjä ja terveydenhuollon ammattihenkilöstöä edustavia järjestöjä;

b) tehtävä ilmoittamisesta helpompaa potilaille tarjoamalla myös muita kuin verkkopohjaisia ilmoittamistapoja;

c) toteutettava kaikki asianmukaiset toimenpiteet täsmällisten ja todennettavissa olevien tietojen saamiseksi epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tieteellistä arviointia varten;

d) varmistettava, että väestö saa hyvissä ajoin tärkeät tiedot lääkkeen käyttöön liittyvistä lääketurvaepäilyistä verkkoportaalin ja tarvittaessa muiden julkisten tiedotuskanavien välityksellä;

e) varmistettava tiedonkeruumenetelmien ja tarvittaessa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten seurannan avulla, että toteutetaan kaikki asianmukaiset toimenpiteet, joiden avulla voidaan selvästi tunnistaa jokainen sellainen niiden alueella määrättävä, jaeltava tai myytävä biologinen lääke, josta on tehty epäiltyjä haittavaikutuksia koskeva ilmoitus, ottaen asianmukaisesti huomioon lääkkeen nimi ja eränumero.

e a) edistettävä potilaiden suojelua haittavaikutuksilta kehittämällä ja panemalla täytäntöön lääkkeiden turvallista antamista ja käsittelyä koskevia suunnitelmia, joihin voi sisältyä digitaalisten lääketurvajärjestelmien käyttö sairaaloissa ja avohoitoympäristöissä. **[tark. 223]**

2. Edellä olevan 1 kohdan a ja e alakohdan soveltamiseksi jäsenvaltiot voivat asettaa lääkäreille, farmaseuttiselle henkilöstölle ja muulle terveydenhuollon ammattihenkilöstölle erityisiä velvoitteita.

98 artikla

Lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien delegointi jäsenvaltioissa

1. Jäsenvaltio voi siirtää minkä tahansa sille tämän luvun nojalla kuuluvan tehtävän toisen jäsenvaltion hoidettavaksi tämän kirjallisella suostumuksella. Jäsenvaltio ei saa edustaa useampaa kuin yhtä muuta jäsenvaltiota.

2. Tehtävän siirtävän jäsenvaltion on ilmoitettava siirrosta kirjallisesti komissiolle, lääkevirastolle ja kaikille muille jäsenvaltioille. Siirtävän jäsenvaltion ja lääkeviraston on asetettava tämä tieto julkisesti saataville.

99 artikla

Myyntiluvan haltijan lääketurvajärjestelmä

1. Myyntiluvan haltijoilla on lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien suorittamista varten oltava käytössään asianomaisen jäsenvaltion 96 artiklan 1 kohdassa säädettyä lääketurvajärjestelmää vastaava lääketurvajärjestelmä.

2. Myyntiluvan haltijoiden on 96 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun lääketurvajärjestelmän avulla arvioitava kaikki tiedot tieteellisesti, harkittava vaihtoehtoja riskien minimoimiseksi ja ehkäisemiseksi ja toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä tarpeen mukaan.

3. Myyntiluvan haltijoiden on tarkastettava lääketurvajärjestelmänsä säännöllisesti. Niiden on lisättävä lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon tiedote tarkastuksen tärkeimmistä havainnoista ja varmistettava, että tulosten perusteella laaditaan ja pannaan täytäntöön korjaavia toimia koskeva suunnitelma. Tiedote voidaan poistaa korjaavien toimien toteuttamisen jälkeen.

4. Lääketurvajärjestelmässä myyntiluvan haltijan on

a) huolehdittava siitä, että sillä on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö, jolla on asianmukainen pätevyys;

b) pidettävä yllä lääketurvajärjestelmän kantatiedostoa, ja asetettava se pyynnöstä toimivaltaisen viranomaisen saataville;

c) pidettävä yllä riskienhallintajärjestelmää kutakin lääkettä varten;

d) seurattava tuloksia riskien minimointitoimenpiteistä, jotka sisältyvät riskienhallintasuunnitelmaan 21 artiklan mukaisesti tai jotka on vahvistettu myyntilupaan liittyviksi ehdoiksi 44 ja 45 artiklan nojalla, sekä mahdollisten 87 artiklan mukaisesti asetettujen velvoitteiden noudattamista;

e) päivitettävä riskienhallintajärjestelmää ja seurattava lääketurvatietoja sen määrittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä, ovatko riskit muuttuneet tai onko lääkkeiden hyöty-riskisuhde muuttunut.

5. Edellä olevan 4 kohdan a alakohdassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikan ja toimipaikan on oltava unionin alueella, ja hänen on vastattava lääketurvajärjestelmän perustamisesta ja ylläpidosta. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön nimi ja yhteystiedot jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja lääkevirastolle.

6. Myyntiluvan haltijan on jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä nimettävä kyseisessä jäsenvaltiossa lääketurvatoimintaan liittyviä kysymyksiä varten yhteyshenkilö, joka raportoi 4 kohdan a alakohdassa tarkoitetulle pätevyysvaatimukset täyttävälle henkilölle.

100 artikla

Riskienhallintajärjestelmä

1. Ennen 21 päivää heinäkuuta 2012 myönnettyjen myyntilupien haltijoita ei 99 artiklan 4 kohdan c alakohdasta poiketen velvoiteta pitämään yllä riskienhallintajärjestelmää kutakin lääkettä varten.

2. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi asettaa kansallisen myyntiluvan haltijalle velvoitteen käyttää 99 artiklan 4 kohdan c alakohdassa tarkoitettua riskienhallintajärjestelmää, jos epäillään olevan riskejä, jotka vaikuttavat myyntiluvan saaneen lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen. Tätä varten jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myös velvoitettava myyntiluvan haltija toimittamaan riskienhallintasuunnitelman riskienhallintajärjestelmälle, jonka se aikoo ottaa käyttöön kyseistä lääkettä varten.

3. Edellä 2 kohdassa tarkoitettu velvoite on perusteltava asianmukaisesti, se on annettava tiedoksi kirjallisesti ja siihen on sisällytettävä aikataulu riskienhallintasuunnitelman toimittamiselle.

4. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava myyntiluvan haltijalle mahdollisuus esittää viranomaisen ilmoittamassa määräajassa kirjallisia huomautuksia velvoitteen asettamisesta, jos myyntiluvan haltija tätä pyytää 30 päivän kuluessa velvoitetta koskevan kirjallisen ilmoituksen vastaanottamisesta.

5. Myyntiluvan haltijan antamien kirjallisten huomautusten pohjalta jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on joko peruutettava tai vahvistettava velvoite. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen vahvistaa velvoitteen, myyntilupaa on muutettava vastaavasti siten, että osana riskienhallintajärjestelmää toteutettavat toimenpiteet sisältyvät siihen 44 artiklan a alakohdassa tarkoitettuina myyntiluvan ehtoina.

101 artikla

Varat lääketurvatoimintaan liittyviä toimia varten

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on valvottava jatkuvasti lääketurvatoimintaan, viestintäverkkojen toimintaan ja markkinoiden valvontaan liittyviin toimiin tarkoitettujen varojen hoitoa riippumattomuutensa varmistamiseksi lääketurvatoimintaan liittyvien toimien suorittamisessa.

2. Edellä oleva 1 kohta ei estä jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia perimästä myyntiluvan haltijoilta maksuja lääketurvatoimintaan liittyvien toimien suorittamisesta sillä edellytyksellä, että riippumattomuus asianomaisten lääketurvatoimintaan liittyvien toimien suorittamisessa taataan ehdottomasti.

2 jakso

Läpinäkyvyys ja tiedottaminen

102 artikla

Kansallinen verkkoportaali

1. Kunkin jäsenvaltion on perustettava kansallinen lääkealan verkkoportaali ja pidettävä sitä yllä, ja portaalin on oltava yhteydessä [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 104 artiklan mukaisesti perustettuun Euroopan lääkealan verkkoportaaliin. Jäsenvaltioiden on asetettava julkisesti saataville kansallisissa lääkealan verkkoportaaleissa ainakin seuraavat tiedot:

a) julkiset arviointilausunnot ja yhteenvedot niistä;

b) valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet;

b a) ympäristöriskien arvioinnin tulokset, mukaan lukien myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot 22 artiklan 7 a kohdan ja 29 artiklan 4 a kohdan mukaisesti; **[tark. 224]**

c) yhteenvedot sellaisten lääkkeiden riskienhallintasuunnitelmista, joille on myönnetty kansallinen myyntilupa III luvun mukaisesti;

d) tieto eri tavoista, joilla terveydenhuollon ammattihenkilöt ja potilaat voivat ilmoittaa lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 102 artiklassa tarkoitetut verkkopohjaiset jäsennellyt lomakkeet mukaan luettuina;

d a) tarvittaessa mikrobilääkkeisiin liittyvät tiedot 17 artiklan 2 kohdan ja 29 artiklan 4 a kohdan mukaisesti; **[tark. 225]**

d b) tarvittaessa tietokortti, jossa on tietoa mikrobilääkeresistenssistä ja mikrobilääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä ja hävittämisestä; **[tark. 226]**

***d c) määräaikaiset turvallisuuskatsaukset;* [tark. 227]**

***d d) tiedot [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 121 artiklan 1 kohdan b alakohdassa tarkoitetusta lääkepulan tilanteesta.* [tark. 228]**

2. Edellä 2 kohdan c alakohdassa tarkoitettuihin yhteenvetoihin on sisällyttävä kuvaus mahdollisista täydentävistä riskienminimointitoimenpiteistä.

103 artikla

Arviointien julkistaminen

Lääkevirasto asettaa julkisesti saataville 107–116 artiklassa tarkoitetut lopulliset arviointipäätelmät, suositukset, lausunnot ja päätökset Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

104 artikla

Yleiset tiedonannot

1. Kun myyntiluvan haltija aikoo antaa yleisen tiedonannon lääkkeen käyttöön liittyvistä lääketurvaepäilyjä koskevista tiedoista, sen on viipymättä ja joka tapauksessa tiedonannon antamisajankohtana tai ennen tiedonannon antamista ilmoitettava asiasta jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, lääkevirastolle ja komissiolle.

2. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että väestölle annettavat tiedot esitetään puolueettomasti ja etteivät ne ole harhaanjohtavia.

3. Jäsenvaltioiden, lääkeviraston ja komission on ilmoitettava toisilleen lääketurvaepäilyjä koskeviin tietoihin liittyvästä yleisestä tiedonannosta vähintään 24 tuntia ennen sen antamista, ellei kyse ole kansanterveyden suojelun edellyttämästä kiireellisestä tiedonannosta.

4. Kun on kyse sellaisten lääkkeiden sisältämistä vaikuttavista aineista, joille on myönnetty myyntilupa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, lääkevirasto vastaa turvallisuuteen liittyvien tiedonantojen koordinoinnista jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten välillä ja antaa aikataulut tietojen asettamiselle julkisesti saataville.

5. Jäsenvaltioiden on lääkeviraston koordinoimana pyrittävä kaikin kohtuullisin keinoin sopimaan yhteisestä asianomaisen lääkkeen turvallisuutta koskevasta tiedonannosta ja aikataulusta sen jakelua varten. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on lääkeviraston pyynnöstä annettava ohjeita turvallisuuteen liittyviä tiedonantoja varten.

6. Kun lääkevirasto tai jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset asettavat 2 ja 3 kohdassa tarkoitettuja tietoja julkisesti saataville, kaikki henkilötiedot ja liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot on poistettava, ellei niiden julkaiseminen ole välttämätöntä kansanterveyden suojelun vuoksi.

3 jakso

Epäiltyjen haittavaikutusten kirjaaminen ja ilmoittaminen

105 artikla

Myyntiluvan haltijan suorittama epäiltyjen haittavaikutusten kirjaaminen ja ilmoittaminen

1. Myyntiluvan haltijoiden on kirjattava kaikki niiden tietoon unionissa tai kolmansissa maissa saatetut epäillyt haittavaikutukset, riippumatta siitä, ovatko potilaat tai terveydenhuollon ammattihenkilöstö ilmoittaneet niistä omaaloitteisesti vai ovatko ne ilmenneet myyntiluvan saamisen jälkeisessä tutkimuksessa, mukaan lukien valmisteen muuta kuin myyntiluvan mukaista käyttöä koskevat tiedot.

Myyntiluvan haltijoiden on varmistettava, että kyseiset ilmoitukset ovat unionissa saatavilla yhdestä yhteyspisteestä.

Poiketen siitä, mitä ensimmäisessä kohdassa säädetään, kliinisessä lääketutkimuksessa ilmenevät epäillyt haittavaikutukset on kirjattava ja ilmoitettava asetuksen (EU) N:o 536/2014 mukaisesti.

2. Myyntiluvan haltijat eivät saa kieltäytyä ottamasta tutkittavaksi potilailta***, omaishoitajilta tai muilta asiaankuuluvilta henkilöiltä, kuten perheenjäseniltä,*** tai terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä sähköisesti tai muulla asianmukaisella tavalla saatuja ilmoituksia epäillyistä haittavaikutuksista. **[tark. 229]**

3. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 101 artiklassa tarkoitettuun tietokanta- ja tietojenkäsittelyverkkoon, jäljempänä 'Eudravigilance-tietokanta', sähköisesti tiedot kaikista epäillyistä vakavista haittavaikutuksista, jotka ilmenevät unionissa ja kolmansissa maissa, 15 päivän kuluessa siitä päivästä, jona asianomainen myyntiluvan haltija sai tapauksen tietoonsa.

Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava Eudravigilance-tietokantaan sähköisesti tiedot kaikista epäillyistä muista kuin vakavista haittavaikutuksista, jotka ilmenevät unionissa, 90 päivän kuluessa siitä päivästä, jona asianomainen myyntiluvan haltija sai tapauksen tietoonsa.

Sellaisten lääkkeiden, jotka sisältävät lääkeviraston seurannan kohteena [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 105 artiklan mukaisesti olevien julkaisujen luettelossa tarkoitettuja vaikuttavia aineita, myyntiluvan haltijoiden ei tarvitse ilmoittaa Eudravigilance-tietokantaan niitä epäiltyjä haittavaikutuksia, jotka mainitaan luetteloon sisältyvissä julkaisuissa, mutta myyntiluvan haltijoiden on seurattava kaikkea muuta lääketieteellistä kirjallisuutta ja ilmoitettava kaikista siinä mainituista epäillyistä haittavaikutuksista.

4. Myyntiluvan haltijoiden on luotava menettelyt täsmällisten ja todennettavissa olevien tietojen saamiseksi epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tieteellistä arviointia varten. Niiden on myös kerättävä ilmoituksia koskevia seurantatietoja ja toimitettava päivitykset Eudravigilance-tietokantaan.

5. Myyntiluvan haltijoiden on toimittava yhteistyössä lääkeviraston ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten päällekkäisyyksien havaitsemiseksi.

6. Tätä artiklaa sovelletaan soveltuvin osin yrityksiin, jotka toimittavat 3 artiklan 1 tai 2 kohdan mukaisesti käytettyjä lääkkeitä.

106 artikla

Jäsenvaltioiden suorittama epäiltyjen haittavaikutusten kirjaaminen ja ilmoittaminen

1. Kunkin jäsenvaltion on kirjattava kaikki epäillyt haittavaikutukset, joita sen alueella ilmenee ja joista se saa tiedon terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä ja potilailta, ja ilmoitettava niistä. Tähän sisältyvät kaikki myyntiluvan saaneet lääkkeet sekä lääkkeet, joita käytetään 3 artiklan 1 tai 2 kohdan mukaisesti. Jäsenvaltioiden on tarpeen mukaan otettava potilaita ja terveydenhuollon ammattihenkilöstöä mukaan saamiensa ilmoitusten seurantaan 97 artiklan 1 kohdan c ja e alakohdan noudattamiseksi ***ja pyrittävä ilmoittamaan lääkkeen turvallisuutta koskevista päätöksistä suoraan niille sidosryhmille, jotka ilmoittivat lääkkeen epäillyistä haittavaikutuksista***. **[tark. 230]**

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että ilmoitukset tällaisista haittavaikutuksista voidaan toimittaa kansallisten lääkealan verkkoportaalien kautta tai muulla soveltuvalla tavalla.

2. Kun myyntiluvan haltija toimittaa ilmoituksia, jäsenvaltiot, joiden alueella epäilty haittavaikutus on ilmennyt, voivat ottaa kyseisen myyntiluvan haltijan mukaan ilmoitusten seurantaan.

3. Jäsenvaltioiden on toimittava yhteistyössä lääkeviraston ja myyntiluvan haltijoiden kanssa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten päällekkäisyyksien havaitsemiseksi.

4. Jäsenvaltioiden on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetut ilmoitukset epäillyistä vakavista haittavaikutuksista sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan 15 päivän kuluessa ilmoitusten vastaanottamisesta.

Jäsenvaltioiden on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetut ilmoitukset epäillyistä muista kuin vakavista haittavaikutuksista sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan 90 päivän kuluessa ilmoitusten vastaanottamisesta.

Myyntiluvan haltijoilla on oltava pääsy tässä kohdassa tarkoitettuihin ilmoituksiin Eudravigilance-tietokannan kautta.

5. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että niiden tietoon tulleet ilmoitukset ***ammattihenkilöstön tekemästä, muun muassa*** lääkkeen käyttöön***, antoon tai jakeluun*** liittyvästä virheestä johtuvista epäillyistä haittavaikutuksista kirjataan Eudravigilance-tietokantaan sekä asetetaan kyseisessä jäsenvaltiossa potilasturvallisuudesta vastaavien viranomaisten, elinten, järjestöjen ja laitosten saataville. Niiden on myös varmistettava, että kyseisessä jäsenvaltiossa lääkkeistä vastaaville viranomaisille ilmoitetaan epäillyistä haittavaikutuksista, jotka on saatettu kyseisessä jäsenvaltiossa muiden viranomaisten tietoon. Nämä ilmoitukset on yksilöitävä asianmukaisesti [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 102 artiklassa tarkoitetuissa lomakkeissa. **[tark. 231]**

5 a. Lääkkeen virheellisestä antamisesta tai jakelusta johtuvia haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten on oltava saatavilla Eudravigilance-tietokannassa, ja ne on sisällytettävä määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin. Jäsenvaltioiden on terveydenhuollon ammattihenkilöitä ja muita asiaankuuluvia sidosryhmiä kuultuaan tarvittaessa toteutettava korjaavia toimia lääketurvallisuuden korkean tason saavuttamiseksi terveydenhuollossa. **[tark. 232]**

6. Jäsenvaltiot eivät saa asettaa myyntiluvan haltijoille mitään muita lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittamiseen liittyviä velvoitteita, ellei se ole lääketurvatoimintaa koskevista syistä perusteltua.

4 jakso

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

107 artikla

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

1. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava lääkevirastolle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, jotka sisältävät

a) yhteenvedot lääkkeen hyöty-riskisuhteen kannalta merkityksellisistä tiedoista, myös tulokset kaikista tutkimuksista, ja huomioonotettavat seikat niiden mahdollisesta vaikutuksesta myyntilupaan;

b) lääkkeen hyöty-riskisuhteen tieteellisen arvioinnin;

c) kaikki lääkkeen myyntimääriä koskevat tiedot ja myyntiluvan haltijalla olevat tiedot lääkemääräysten lukumäärästä, myös arvio lääkkeelle altistuneesta väestöstä.

Ensimmäisen alakohdan c alakohdan mukaisesti toimitetuissa tiedoissa on erotettava toisistaan myynti ja myyntimäärät, jotka ovat toteutuneet yhtäältä unionissa ja toisaalta unionin ulkopuolella.

2. Edellä 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitetun arvioinnin on perustuttava kaikkiin saatavilla oleviin tietoihin, mukaan lukien tiedot, jotka saadaan muita kuin hyväksyttyjä käyttöaiheita ja väestöryhmiä koskevista kliinisistä lääketutkimuksista.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava sähköisesti.

3. Lääkevirasto asettaa 1 kohdassa tarkoitetut katsaukset kansallisten toimivaltaisten viranomaisten sekä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean ja koordinointiryhmän jäsenten saataville [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 103 artiklassa tarkoitetun tietokannan välityksellä.

3 a. Lääkeviraston tai kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on tarvittaessa julkaistava 1 kohdan a ja b alakohdassa tarkoitetut katsaukset. **[tark. 233]**

4. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, 9 tai 13 artiklassa tarkoitettujen lääkkeiden myyntiluvan haltijoiden ja 126 artiklassa tai 134 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintien haltijoiden on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle määräaikaisia turvallisuuskatsauksia tällaisista lääkkeistä ainoastaan seuraavissa tapauksissa:

a) tätä koskeva velvollisuus on säädetty myyntiluvan ehdoksi 44 tai 45 artiklan mukaisesti; tai

b) toimivaltainen viranomainen pyytää tätä lääketurvatoimintaan liittyviin tietoihin perustuvien epäilyjen nojalla tai sen johdosta, että vaikuttavaa ainetta koskevia myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä määräaikaisia turvallisuuskatsauksia ei ole toimitettu.

Toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava lausunnot ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle, joka harkitsee, tarvitaanko yhteinen arviointilausunto kaikista samaa vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden myyntiluvista, ja ilmoittaa asiasta koordinointiryhmälle tai ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle 108 artiklan 4 kohdassa ja 110 artiklassa tarkoitettujen menettelyjen soveltamiseksi.

108 artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys

1. Määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys on mainittava myyntiluvassa.

Määritetyn toimittamistiheyden mukaiset toimituspäivämäärät on laskettava myyntiluvan myöntämispäivästä.

2. Sellaisten myyntilupien, jotka on myönnetty ennen 21 päivää heinäkuuta 2012 ja joiden osalta määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä ja -päivämääriä ei ole säädetty myyntiluvan ehdoksi, haltijoiden on toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset toisen alakohdan mukaisesti, kunnes jokin muu toimitustiheys tai jotkin muut toimituspäivämäärät vahvistetaan myyntiluvassa tai määritetään 4, 5 tai 6 kohdan mukaisesti.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille viipymättä pyydettäessä,

a) jos lääkettä ei vielä ole saatettu markkinoille, vähintään kuuden kuukauden välein myyntiluvan saamisen jälkeen ja markkinoille saattamiseen saakka;

b) jos lääke on saatettu markkinoille, vähintään kuuden kuukauden välein ensimmäistä markkinoille saattamista seuraavien kahden ensimmäisen vuoden ajan, kerran vuodessa seuraavien kahden vuoden ajan ja tämän jälkeen kolmen vuoden välein.

3. Edellä olevan 2 kohdan säännöksiä sovelletaan myös lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa ainoastaan yhdessä jäsenvaltiossa ja joihin ei sovelleta 4 kohdan säännöksiä.

4. Jos eri myyntilupien alaiset lääkkeet sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää, 1 ja 2 kohdan soveltamisesta johtuvien määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä ja -päivämääriä voidaan muuttaa ja yhdenmukaistaa, jotta on mahdollista suorittaa yhteinen arviointi määräaikaisten turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyssä ja määrätä unionin viitepäivä, josta toimittamispäivämäärät lasketaan.

Katsausten yhdenmukaistetun toimitustiheyden ja unionin viitepäivän voi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean kuulemisen jälkeen määrittää toinen seuraavista:

a) ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea, jos vähintään yksi kyseistä vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden myyntiluvista on myönnetty [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 3 artiklassa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti;

b) koordinointiryhmä muissa kuin a alakohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

Lääkevirasto asettaa ensimmäisen ja toisen alakohdan nojalla määritetyn katsausten yhdenmukaistetun toimitustiheyden julkisesti saataville. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava myyntiluvan ehtojen muuttamista koskeva hakemus vastaavasti.

5. Sovellettaessa 4 kohtaa unionin viitepäivä samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävien lääkkeiden osalta on yksi seuraavista:

a) päivämäärä, jona unionissa myönnettiin ensimmäinen myyntilupa kyseistä vaikuttavaa ainetta tai kyseistä vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävälle lääkkeelle;

b) jos a alakohdassa tarkoitettua päivämäärää ei voida varmistaa, aikaisin kyseistä vaikuttavaa ainetta tai kyseistä vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävän lääkkeen myyntilupien tiedossa olevista päivämääristä.

6. Myyntiluvan haltijat saavat toimittaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai, tapauksen mukaan, koordinointiryhmälle pyyntöjä unionin viitepäivien määrittämiseksi tai määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyden muuttamiseksi jollakin seuraavista perusteista:

a) kansanterveyteen liittyvät syyt;

b) kaksinkertaisen arvioinnin välttäminen;

c) kansainvälisen yhdenmukaistamisen aikaansaaminen.

Tällaiset pyynnöt on toimitettava kirjallisesti ja perusteltava asianmukaisesti. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tai koordinointiryhmän on lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultuaan joko hyväksyttävä tai hylättävä tällaiset pyynnöt. Lääkevirasto asettaa määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimituspäivämääriä tai toimitustiheyttä koskevat mahdolliset muutokset julkisesti saataville. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava myyntiluvan ehtojen muuttamista koskeva hakemus vastaavasti.

7. Lääkevirasto julkistaa unionin viitepäiviä ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä koskevan luettelon Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

Edellä olevan 4, 5 ja 6 kohdan soveltamisesta johtuvat muutokset määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimituspäivämääriin ja myyntiluvassa mainittuun toimitustiheyteen tulevat voimaan neljä kuukautta ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetun julkistamisen jälkeen.

109 artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten arviointi

Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on arvioitava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset sen selvittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet taikka onko lääkkeiden hyöty-riskisuhde muuttunut.

110 artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteinen arviointi

1. Määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteinen arviointi on tehtävä niistä lääkkeistä, jotka ovat saaneet myyntiluvan useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, ja 108 artiklan 4, 5 ja 6 kohdassa tarkoitetuissa tapauksissa kaikista niistä lääkkeistä, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää ja joille on vahvistettu unionin viitepäivä ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys.

Yhteisen arvioinnin suorittaa toinen seuraavista:

a) jäsenvaltio, jonka koordinointiryhmä on nimennyt, silloin kun yksikään kyseisistä myyntiluvista ei ole [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 3 artiklassa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty;

b) raportoija, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea on nimennyt, silloin kun ainakin yksi kyseisistä myyntiluvista on [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 3 artiklassa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty.

Valitessaan jäsenvaltiota toisen alakohdan a alakohdan mukaisesti koordinointiryhmän on otettava huomioon, toimiiko jokin jäsenvaltio viitejäsenvaltiona III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti.

2. Jäsenvaltion tai tilanteen mukaan raportoijan on laadittava arviointilausunto 60 päivän kuluessa määräaikaisen turvallisuuskatsauksen vastaanottamisesta ja lähetettävä se lääkevirastolle ja asianomaisille jäsenvaltioille. Lääkevirasto lähettää raportin myyntiluvan haltijalle.

Jäsenvaltiot ja myyntiluvan haltija voivat 30 päivän kuluessa arviointilausunnon vastaanottamisesta toimittaa huomautuksia lääkevirastolle ja raportoijalle tai jäsenvaltiolle.

3. Raportoijan tai jäsenvaltion on 15 päivän kuluessa 2 kohdassa tarkoitettujen huomautusten vastaanottamisesta saatettava arviointilausunto ajan tasalle mahdollisten huomautusten perusteella ja toimitettava se lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea hyväksyy seuraavassa kokouksessaan arviointiraportin sellaisenaan tai muutoksin ja antaa suosituksen. Suosituksessa on mainittava mahdolliset eriävät kannat perusteluineen. Lääkevirasto lisää hyväksytyn arviointilausunnon ja suosituksen [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 103 artiklalla perustettuun tietokantaan ja toimittaa ne molemmat myyntiluvan haltijalle.

111 artikla

Määräaikaisia turvallisuuskatsauksia koskevat sääntelytoimet

Edellä 107 artiklassa tarkoitettujen määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnin jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on harkittava, ovatko kyseisen lääkkeen myyntilupaa koskevat toimenpiteet tarpeen, ja tapauksen mukaan pidettävä myyntilupa voimassa, muutettava sitä tai keskeytettävä tai peruutettava se.

112 artikla

Menettely määräaikaisia turvallisuuskatsauksia koskevia sääntelytoimia varten

1. Kun on kyse 110 artiklan 1 kohdan mukaisesta määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteisestä arvioinnista, jossa suositetaan useampaa kuin yhtä myyntilupaa – joista yksikään ei ole keskitetty myyntilupa – koskevia toimenpiteitä, koordinointiryhmän on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean arviointilausunnon vastaanottamisesta tarkasteltava lausuntoa ja muodostettava kanta kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta sekä sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

2. Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisten myyntilupien pitämiseksi voimassa, muuttamiseksi, keskeyttämiseksi tai peruuttamiseksi sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Kun kyse on muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja päivitetty pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 42 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai jäsenvaltioiden enemmistön kanta ei ole lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen mukainen, koordinointiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

3. Kun on kyse 110 artiklan 1 kohdan mukaisesta määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteisestä arvioinnista, jossa suositetaan useampaa kuin yhtä myyntilupaa – joista ainakin yksi on keskitetty myyntilupa – koskevia toimenpiteitä, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean arviointilausunnon vastaanottamisesta tarkasteltava lausuntoa ja muodostettava kanta kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta sekä sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

4. Jos 3 kohdassa tarkoitettu ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunto poikkeaa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on liitettävä lausuntoonsa yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

5. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean 3 kohdassa tarkoitetun lausunnon perusteella komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksellä

a) jäsenvaltioille osoitetun päätöksen toimenpiteistä, jotka on toteutettava sellaisten myyntilupien suhteen, jotka jäsenvaltiot ovat myöntäneet ja joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee; ja

b) siinä tapauksessa, että lausunnossa todetaan myyntilupaa koskevien sääntelytoimien olevan tarpeen, päätöksen keskitettyjen myyntilupien, joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta.

6. Edellä olevaa 42 artiklaa sovelletaan 5 kohdan a alakohdassa tarkoitetun päätöksen hyväksymiseen ja sen täytäntöönpanoon jäsenvaltioissa.

7. Edellä 5 kohdan b alakohdassa tarkoitettuun päätökseen sovelletaan [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 13 artiklaa. Jos komissio tekee tällaisen päätöksen, se voi myös tehdä jäsenvaltioille osoitetun päätöksen [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 55 artiklan nojalla.

5 jakso

Signaalien havaitseminen

113 artikla

Signaalien seuranta ja havaitseminen

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on yhteistyössä lääkeviraston kanssa toteuttava seuraavat toimenpiteet niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa III luvun mukaisesti:

a) riskienhallintasuunnitelmiin sisältyvien riskienminimointitoimenpiteiden tulosten sekä 44 ja 45 artiklassa tarkoitettujen ehtojen ja 87 artiklan nojalla mahdollisesti asetettujen velvoitteiden pohjalta saatujen tulosten seuranta;

b) riskienhallintajärjestelmän päivitysten arviointi;

c) Eudravigilance-tietokantaan sisältyvien tietojen seuranta, jotta voidaan selvittää, onko olemassa uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet ja vaikuttavatko nämä riskit hyöty-riskisuhteeseen.

2. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on suoritettava uusia tai muuttuneita riskejä tai hyöty-riskisuhteen muutoksia koskevien signaalien alustava arviointi ja priorisointi. Jos se katsoo, että seurantatoimet voivat olla tarpeen, kyseisiä signaaleja arvioidaan ja kaikista mahdollisista myyntilupaa koskevista jatkotoimista sovitaan asian laajuuden ja vakavuuden vaatimassa aikataulussa.

3. Lääkeviraston, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden on ilmoitettava toisilleen, jos havaitaan uusia tai muuttuneita riskejä tai hyöty-riskisuhteen muutoksia.

4. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että myyntiluvan haltijat ilmoittavat lääkevirastolle ja jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, jos havaitaan uusia tai muuttuneita riskejä tai hyöty-riskisuhteen muutoksia.

6 jakso

Kiireellinen unionin menettely

114 artikla

Kiireellisen unionin menettelyn vireillepano

1. Jäsenvaltio tai tarvittaessa komissio panee vireille tässä jaksossa säädetyn menettelyn lääketurvatoiminnan tietojen arviointiin perustuvien huolenaiheiden perusteella, jäljempänä ’kiireellinen unionin menettely’, ilmoittamalla muille jäsenvaltioille, lääkevirastolle ja komissiolle, jos

a) se harkitsee myyntiluvan keskeyttämistä tai peruuttamista;

b) se harkitsee lääkkeen toimittamisen kieltämistä;

c) se harkitsee myyntiluvan jättämistä uudistamatta; tai

d) se on saanut myyntiluvan haltijalta tiedon siitä, että tämä on turvallisuussyistä keskeyttänyt lääkkeen markkinoille saattamisen tai toteuttanut toimenpiteitä myyntiluvan peruuttamiseksi tai aikoo toteuttaa tällaisia toimenpiteitä taikka ei ole hakenut myyntiluvan uudistamista.

2. Jäsenvaltio tai tarvittaessa komissio ilmoittaa lääketurvatoiminnan tietojen arviointiin perustuvien huolenaiheiden perusteella muille jäsenvaltioille, lääkevirastolle ja komissiolle, jos se katsoo, että uuden vasta-aiheen lisääminen, suositellun annostuksen pienentäminen tai lääkkeen käyttöaiheiden rajoittaminen on tarpeen. Tiedoissa on esitettävä pääpiirteittäin harkittu toimenpide ja sen perusteet.

Jos kiireellisiä toimia pidetään tarpeellisina ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetuissa tapauksissa, jäsenvaltion tai tapauksen mukaan komission on pantava vireille kiireellinen unionin menettely.

Jos kiireellistä unionin menettelyä ei panna vireille sellaisten lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti, tapaus on tuotava koordinointiryhmän tietoon.

Unionin etua koskevissa tapauksissa sovelletaan 95 artiklaa.

3. Kun kiireellinen unionin menettely pannaan vireille, lääkevirasto tarkastaa, koskeeko turvallisuushuoli muita lääkkeitä kuin niitä, joihin tiedot liittyvät, tai koskeeko se kaikkia samaan lääkkeiden joukkoon tai samaan terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä.

Jos asianomainen lääke on saanut myyntiluvan useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, lääkevirasto ilmoittaa kiireellisen unionin menettelyn vireillepanijalle ilman aiheetonta viivytystä tarkastuksen tuloksen, ja tällöin sovelletaan 115 ja 116 artiklassa säädettyjä menettelyjä. Muussa tapauksessa turvallisuushuolen käsittely kuuluu asianomaiselle jäsenvaltiolle. Lääkevirasto tai tarvittaessa jäsenvaltio ilmoittaa myyntiluvan haltijoille, että kiireellinen unionin menettely on pantu vireille.

4. Tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat välttämättömiä kansanterveyden suojelemiseksi, jäsenvaltio voi keskeyttää asianomaisen lääkkeen myyntiluvan ja kieltää lääkkeen käytön alueellaan siihen asti, kun lopullinen päätös on tehty kiireellisellä unionin menettelyllä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 1 ja 2 kohdan sekä 115 ja 116 artiklan soveltamista. Jäsenvaltion on viimeistään seuraavana työpäivänä ilmoitettava komissiolle, lääkevirastolle ja muille jäsenvaltioille tällaisen toimenpiteen perusteet.

5. Komissio voi missä tahansa 115 ja 116 artiklan mukaisen menettelyn vaiheessa pyytää jäsenvaltiota, jossa lääkkeelle on myönnetty myyntilupa, toteuttamaan välittömästi väliaikaisia toimenpiteitä.

Jos menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritetty 1 ja 2 kohdan mukaisesti, sisältyy keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluvia lääkkeitä, komissio voi kiireellisen unionin menettelyn missä tahansa vaiheessa toteuttaa välittömästi väliaikaisia toimenpiteitä kyseisten myyntilupien suhteen.

6. Tässä artiklassa tarkoitetut tiedot voivat koskea yksittäisiä lääkkeitä, tiettyä joukkoa lääkkeitä tai tiettyyn terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä.

Jos lääkevirasto toteaa, että turvallisuushuoli koskee useampia lääkkeitä kuin niitä, joihin tiedot liittyvät, tai että se koskee kaikkia lääkkeitä, jotka kuuluvat samaan lääkkeiden joukkoon tai samaan terapeuttiseen luokkaan, lääkevirasto laajentaa menettelyn soveltamisalaa vastaavasti.

Jos kiireellinen unionin menettely koskee lääkkeiden joukkoa tai tiettyyn terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä, menettelyyn on sisällytettävä myös sellaiset kyseiseen joukkoon tai luokkaan kuuluvat lääkkeet, jotka kuuluvat keskitetyn myyntiluvan piiriin.

7. Ilmoittaessaan 1 ja 2 kohdassa tarkoitetut tiedot jäsenvaltion on asetettava lääkeviraston saataville kaikki käytettävissään olevat asiaankuuluvat tieteelliset tiedot ja jäsenvaltion mahdollisesti tekemät arvioinnit.

115 artikla

Kiireelliseen unionin menettelyyn liittyvä tieteellinen arviointi

1. Edellä 114 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen tietojen vastaanottamisen jälkeen lääkevirasto julkistaa Euroopan lääkealan verkkoportaalissa ilmoituksen kiireellisen unionin menettelyn vireille panemisesta. Myös jäsenvaltiot voivat ilmoittaa menettelyn vireillepanosta kansallisissa lääkealan verkkoportaaleissaan.

Ilmoituksessa on mainittava lääkeviraston käsiteltäväksi 114 artiklan mukaisesti saatettu asia ja lääkkeet sekä tarvittaessa kyseessä olevat vaikuttavat aineet. Sen on sisällettävä tiedot myyntiluvan haltijoiden, terveydenhuollon ammattihenkilöstön ja väestön oikeudesta toimittaa lääkevirastolle menettelyn kannalta merkityksellisiä tietoja, ja siinä on ilmoitettava, miten tällaisia tietoja voidaan toimittaa.

2. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tekee arvioinnin lääkeviraston käsiteltäväksi 114 artiklan mukaisesti toimitetusta asiasta. [Tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 152 artiklassa tarkoitetun raportoijan on toimittava tiiviissä yhteistyössä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean nimittämän raportoijan ja kyseisen lääkkeen viitejäsenvaltion kanssa.

Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua arviointia varten myyntiluvan haltija voi esittää huomautuksia kirjallisesti.

Mikäli asian kiireellisyys sen sallii, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi järjestää julkisia kuulemisia, jos se katsoo sen perustelluista syistä ja erityisesti turvallisuushuolen laajuus ja vakavuus huomioon ottaen aiheelliseksi. Kuulemiset on järjestettävä lääkeviraston määrittelemien yksityiskohtaisten sääntöjen mukaisesti, ja niistä on ilmoitettava Euroopan lääkealan verkkoportaalissa. Ilmoituksessa on määriteltävä yksityiskohtaiset osallistumissäännöt.

Lääkevirasto laatii yhteistyössä asianomaisten osapuolten kanssa säännöt julkisten kuulemisten järjestämis- ja toteuttamismenettelyistä [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 163 artiklan mukaisesti.

Jos myyntiluvan haltijalla tai muulla henkilöllä, joka aikoo toimittaa tietoja, on luottamuksellisia, menettelyn aiheen kannalta merkityksellisiä tietoja, tämä voi pyytää lupaa esittää kyseiset tiedot lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle ei-julkisessa kuulemisessa.

3. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on 60 päivän kuluessa tietojen toimittamisesta annettava suositus perusteluineen ja kiinnitettävä erityistä huomiota lääkkeen terapeuttiseen vaikutukseen. Suosituksessa on mainittava mahdolliset eriävät kannat perusteluineen. Kiireellisessä tapauksessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta. Suositukseen on sisällyttävä jokin seuraavista johtopäätöksistä tai niiden yhdistelmä:

a) lisäarviointi tai -toimenpiteet unionin tasolla eivät ole tarpeen;

b) myyntiluvan haltijan olisi toteutettava tietojen lisäarviointi sekä kyseisen arvioinnin tulosten seuranta;

c) myyntiluvan haltijan olisi teetettävä myyntiluvan saamisen jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seuranta-arviointi;

d) jäsenvaltioiden tai myyntiluvan haltijan olisi toteutettava riskienminimointitoimenpiteitä;

e) myyntilupa olisi keskeytettävä, peruutettava tai jätettävä uudistamatta;

f) myyntilupaa olisi muutettava.

4. Edellä olevan 3 kohdan d alakohtaa sovellettaessa suosituksessa on mainittava suositellut riskienminimointitoimenpiteet sekä mahdolliset ehdot tai rajoitukset, jotka myyntiluvalle olisi asetettava, ja niiden täytäntöönpanon määräaika.

5. Edellä olevan 3 kohdan f alakohdan soveltamiseksi silloin, kun suositellaan valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen tai pakkausselosteen muuttamista tai tietojen lisäämistä niihin, suosituksessa on ehdotettava, mikä on tällaisen muutettavan tai lisättävän tiedon sanamuoto, ja ilmoitettava, mihin se olisi sijoitettava valmisteyhteenvedossa, myyntipäällysmerkinnöissä tai pakkausselosteessa.

116 artikla

Kiireellisen unionin menettelyn yhteydessä annetun suosituksen seurantatoimet

1. Kun kiireellisen unionin menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritettynä 114 artiklan 6 kohdan mukaisesti, ei kuulu yhtään keskitettyä myyntilupaa, koordinointiryhmän on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman suosituksen vastaanottamisesta tarkasteltava suositusta ja muodostettava kanta kyseisen myyntiluvan voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä, peruuttamisesta tai jättämisestä uudistamatta sekä sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu. Jos kanta on vahvistettava kiireellisesti, koordinointiryhmä voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

2. Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisen myyntiluvan pitämiseksi voimassa, muuttamiseksi, keskeyttämiseksi tai peruuttamiseksi taikka sen jättämiseksi uudistamatta sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Kun sovitaan muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja päivitetty pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 42 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai jäsenvaltioiden enemmistön kanta ei ole lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen mukainen, koordinointiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

3. Jos menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritettynä 114 artiklan 6 kohdan mukaisesti, kuuluu ainakin yksi keskitetty myyntilupa, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman suosituksen vastaanottamisesta tarkasteltava suositusta ja annettava lausunto kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä, peruuttamisesta taikka jättämisestä uudistamatta. Jos kanta on vahvistettava kiireellisesti, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

Jos ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunto poikkeaa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on liitettävä lausuntoonsa yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

4. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean 3 kohdassa tarkoitetun lausunnon perusteella komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksellä

a) jäsenvaltioille osoitetun päätöksen toimenpiteistä, jotka on toteutettava sellaisten myyntilupien suhteen, jotka jäsenvaltiot ovat myöntäneet ja joita kiireellinen unionin menettely koskee;

b) siinä tapauksessa, että lausunnossa todetaan myyntilupaa koskevien sääntelytoimien olevan tarpeen, päätöksen keskitettyjen myyntilupien, joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee, muuttamisesta, keskeyttämisestä, peruuttamisesta tai jättämisestä uudistamatta.

5. Edellä olevaa 42 artiklaa sovelletaan 4 kohdan a alakohdassa tarkoitetun päätöksen hyväksymiseen ja sen täytäntöönpanoon jäsenvaltioissa.

6. Edellä 4 kohdan b alakohdassa tarkoitettuun päätökseen sovelletaan [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 13 artiklaa. Jos komissio tekee tällaisen päätöksen, se voi myös tehdä jäsenvaltioille osoitetun päätöksen [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 55 artiklan nojalla.

7 jakso

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuustutkimusten valvonta

117 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimukset, jotka eivät ole interventiotutkimuksia

1. Tätä jaksoa sovelletaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia ja jotka ovat myyntiluvan haltijan alulle panemia, hallinnoimia tai rahoittamia, joko vapaaehtoisesti taikka 44 tai 87 artiklan nojalla asetetun velvoitteen johdosta, ja joihin liittyy turvallisuustietojen keruu potilailta tai terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä.

2. Tämän jakson säännöksillä ei rajoiteta niiden jäsenvaltioiden ja unionin vaatimusten soveltamista, joilla on tarkoitus varmistaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, osallistuvien hyvinvointi ja oikeudet.

3. Tutkimuksia ei tule suorittaa, jos tutkimuksen tekeminen edistää lääkkeen käyttöä.

4. Terveydenhuollon ammattihenkilöstölle voidaan maksaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, osallistumisesta korvausta ainoastaan käytetystä ajasta ja aiheutuneista kuluista.

5. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia myyntiluvan haltijaa toimittamaan tutkimussuunnitelmat ja tutkimuksen edistymistä kuvaavat raportit tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

6. Myyntiluvan haltijan on 12 kuukauden kuluttua tietojen keruun päättymisestä toimitettava tutkimuksen loppuraportti tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

7. Tutkimuksen aikana myyntiluvan haltijan on seurattava tuotettua tietoa ja arvioitava sen vaikutuksia kyseisen lääkkeen hyöty-riskisuhteeseen.

Uudet tiedot, joilla voi olla vaikutusta lääkkeen hyöty-riskisuhteen arviointiin, on ilmoitettava sen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, jossa lääkkeelle on myönnetty myyntilupa 90 artiklan mukaisesti.

Toisessa alakohdassa säädetty velvollisuus ei vaikuta säännöksiin, joiden nojalla myyntiluvan haltijan on asetettava tutkimustulokset saataville 107 artiklassa tarkoitetuissa määräaikaisissa turvallisuuskatsauksissa.

8. Jäljempänä olevaa 118–121 artiklaa sovelletaan yksinomaan 1 kohdassa tarkoitettuihin tutkimuksiin, jotka suoritetaan 44 tai 87 artiklan nojalla asetetun velvoitteen mukaisesti.

118 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeistä turvallisuustutkimusta, joka ei ole interventiotutkimus, koskevan tutkimussuunnitelman hyväksyminen

1. Myyntiluvan haltijan on ennen tutkimuksen tekemistä toimitettava tutkimussuunnitelman luonnos lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle, lukuun ottamatta tutkimuksia, jotka on tarkoitus tehdä vain yhdessä jäsenvaltiossa, joka pyytää tutkimusta 87 artiklan mukaisesti. Tällaisten tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelman luonnos tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

2. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on 60 päivän kuluessa 1 kohdassa tarkoitetun tutkimussuunnitelman luonnoksen toimittamisesta annettava

a) tutkimussuunnitelman luonnoksen vahvistava kirje;

b) yksityiskohtaisesti perusteltu kirje, jossa vastustetaan tutkimusta, jos

   i) se katsoo, että tutkimuksen tekeminen edistää lääkkeen käyttöä;

   ii) se katsoo, että tutkimuksen suunnittelu ei täytä tutkimuksen tavoitteita; tai

c) kirje, jossa ilmoitetaan myyntiluvan haltijalle, että tutkimus on kliininen lääketutkimus, joka kuuluu asetuksen (EU) N:o 536/2014 soveltamisalaan.

3. Tutkimus voidaan aloittaa ainoastaan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman kirjallisen vahvistuksen jälkeen.

Jos on annettu 2 kohdan a alakohdassa tarkoitettu tutkimussuunnitelman luonnoksen vahvistava kirje, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelma niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa tutkimus on tarkoitus suorittaa, minkä jälkeen ne voivat aloittaa tutkimuksen vahvistetun tutkimussuunnitelman mukaisesti.

119 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeistä turvallisuustutkimusta, joka ei ole interventiotutkimus, koskevan tutkimussuunnitelman päivittäminen

Tutkimuksen aloittamisen jälkeen kaikki tutkimussuunnitelmaan tehtävät merkittävät muutokset on ennen niiden toteuttamista toimitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on arvioitava muutokset ja ilmoitettava myyntiluvan haltijalle niiden vahvistamisesta tai vastustamisesta. Myyntiluvan haltijan on tarvittaessa ilmoitettava asiasta niille jäsenvaltioille, joissa tutkimus suoritetaan.

120 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen, joka ei ole interventiotutkimus, loppuraportti

1. Kun tutkimus on saatettu päätökseen, sen loppuraportti on toimitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle 12 kuukauden kuluessa tietojen keruun päättymisestä, jollei jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea ole antanut kirjallisesti tätä koskevaa poikkeuslupaa.

2. Myyntiluvan haltijan on arvioitava, onko tutkimuksen tuloksilla vaikutusta myyntilupaan, ja tarvittaessa toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan muutosta koskeva hakemus.

3. Myyntiluvan haltijan on toimitettava sähköisesti tutkimustulosten tiivistelmä yhdessä tutkimuksen loppuraportin kanssa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle.

121 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen, joka ei ole interventiotutkimus, loppuraporttiin perustuvat suositukset

1. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi tutkimuksen tulosten pohjalta ja myyntiluvan haltijaa kuultuaan antaa myyntilupaa koskevia suosituksia perusteluineen. Suosituksissa on mainittava mahdolliset eriävät kannat perusteluineen.

2. Kun annetaan suosituksia, jotka koskevat kansallisen myyntiluvan muuttamista, keskeyttämistä tai peruuttamista, koordinointiryhmässä edustettuina olevien jäsenvaltioiden on muodostettava kanta asiasta ja otettava siinä huomioon 1 kohdassa tarkoitettu suositus sekä sisällytettävä siihen sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisten myyntilupien pitämiseksi voimassa, muuttamiseksi, keskeyttämiseksi tai peruuttamiseksi sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Kun sovitaan muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja päivitetty pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Sopimus on asetettava julkisesti saataville [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 104 artiklan mukaisesti perustetussa Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

3. Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 42 artiklassa säädettyä menettelyä.

4. Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai jäsenvaltioiden enemmistön kanta ei ole lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen mukainen, koordinointiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

8 jakso

Täytäntöönpano, ohjeet ja raportointi

122 artikla

Lääketurvatoimintaan liittyvät täytäntöönpanotoimenpiteet

1. Komissio hyväksyy tässä direktiivissä tarkoitetun lääketurvatoiminnan toteuttamisen yhdenmukaistamiseksi täytäntöönpanotoimenpiteitä seuraavilla alueilla, joiden osalta lääketurvatoiminnasta säädetään liitteessä I sekä 96, 99, 100, 105–107, 113, 118 ja 120 artiklassa:

a) myyntiluvan haltijan pitämän lääketurvajärjestelmän kantatiedoston sisältö ja sen ylläpitoa koskevat säännöt;

b) jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijan lääketurvatoimintaa koskevalle laatujärjestelmälle asetettavat vähimmäisvaatimukset;

c) kansainvälisesti sovittujen termien, muotojen ja standardien käyttöä lääketurvatoiminnan toteuttamisessa koskevat säännöt;

d) Eudravigilance-tietokannan tietojen seurantaa koskevat vähimmäisvaatimukset sen selvittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet;

e) jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijan suorittaman, epäiltyjä haittavaikutuksia koskevan sähköisen raportoinnin muoto ja sisältö;

f) sähköisesti toimitettavien määräaikaisten turvallisuuskatsausten ja riskienhallintasuunnitelmien muoto ja sisältö;

g) myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia koskevien tutkimussuunnitelmien, tiivistelmien ja loppuraporttien muoto.

2. Näissä toimenpiteissä on otettava huomioon lääketurvatoiminnan alalla tehty kansainvälinen yhdenmukaistaminen. Nämä toimenpiteet hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua sääntelymenettelyä noudattaen.

123 artikla

Ohjeet lääketurvatoiminnan helpottamiseksi

Lääkevirasto laatii yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja muiden asianomaisten osapuolten***, mukaan lukien [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 162 artiklassa tarkoitettujen osapuolten,*** kanssa **[tark. 234]**

a) ohjeet lääketurvatoiminnan hyvistä toimintatavoista sekä toimivaltaisille viranomaisille että myyntiluvan haltijoille;

a a) ohjeet kansallisille toimivaltaisille viranomaisille potilaiden ja terveydenhuollon ammattihenkilöstön tosiasiallisesta ottamisesta mukaan tietojen keruuseen ja lääkkeiden riskeistä ilmoittamiseen lääketurvatoiminnassa; **[tark. 235]**

b) tieteelliset ohjeet myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehotutkimusten tekemisestä.

124 artikla

Lääketurvatoimintaan kuuluvia tehtäviä koskevat raportit

Lääkevirasto julkaisee raportin jäsenvaltioiden ja lääkeviraston toteuttamista lääketurvatoimintaan kuuluvista tehtävistä kolmen vuoden välein. Ensimmäinen raportti julkaistaan viimeistään [kolmen vuoden kuluttua [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] soveltamispäivästä].

X luku

Homeopaattiset ~~lääkkeet~~***valmisteet*** ja perinteiset kasviperäiset lääkkeet **[tark. 236]**

1 jakso

Homeopaattisiin lääkkeisiin sovellettavat erityiset säännökset

125 artikla

Homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** rekisteröinti tai myyntilupa **[tark. 237]**

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että unionissa valmistetut ja markkinoille saatettavat homeopaattiset ~~lääkkeet~~***valmisteet*** on rekisteröity 126 ja 127 artiklan mukaisesti tai niille on myönnetty myyntilupa 133 artiklan 1 kohdan mukaisesti, paitsi jos tällaiset homeopaattiset ~~lääkkeet~~***valmisteet*** on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa kansallisen lainsäädännön mukaisesti viimeistään 31 päivänä joulukuuta 1993. Kun on kyse rekisteröinneistä, sovelletaan III luvun 3 ja 4 jaksoa sekä 38 artiklan 1, 2 ja 3 kohtaa. **[tark. 238]**

2. Jäsenvaltioiden on otettava käyttöön 126 artiklassa tarkoitettu yksinkertaistettu rekisteröintimenettely homeopaattisia ~~lääkkeitä~~***valmisteita*** varten. **[tark. 239]**

126 artikla

Homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** yksinkertaistettu rekisteröintimenettely **[tark. 240]**

1. Homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin***, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä: **[tark. 241]**

a) ne annetaan suun kautta tai ulkoisesti;

b) ~~lääkkeen~~***homeopaattisen valmisteen*** myyntipäällysmerkinnöistä tai mistään niihin liittyvistä tiedoista ei ilmene erityistä käyttöaihetta; **[tark. 242]**

c) niissä on riittävä laimennusaste ~~lääkkeen~~***homeopaattisen valmisteen*** turvallisuuden takaamiseksi. **[tark. 243]**

Edellä olevan c alakohdan soveltamiseksi ~~lääke~~***homeopaattinen valmiste*** saa sisältää joko enintään 1/10 000 kantatinktuurasta tai enintään 1/100 pienimmästä tavanomaisessa lääkehoidossa (allopatia) käytetystä annoksesta niiden vaikuttavien aineiden osalta, joiden mukanaolo allopaattisessa ~~lääkkeessä~~***valmisteessa*** edellyttää lääkemääräystä. **[tark. 244]**

Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan ensimmäisen alakohdan c alakohtaa tieteen kehityksen huomioon ottamiseksi.

Rekisteröinnin yhteydessä jäsenvaltioiden on määriteltävä homeopaattisen ~~lääkkeen~~***valmisteen*** jakelua koskeva toimitusluokittelu. **[tark. 245]**

2. Niitä perusteita ja menettelytapasäännöksiä, joista säädetään 1 artiklan 10 kohdan c alakohdassa, 30 artiklassa, III luvun 6 jaksossa sekä 191, 195 ja 204 artiklassa, sovelletaan analogisesti homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** yksinkertaistettuun rekisteröintimenettelyyn, lukuun ottamatta terapeuttisen vaikutuksen osoittamista. **[tark. 246]**

127 artikla

Yksinkertaistettua rekisteröintiä koskevat hakemusvaatimukset

Yksinkertaistettua rekisteröintiä koskeva hakemus voi käsittää samasta homeopaattisesta kannasta tai samoista homeopaattisista kannoista johdetun homeopaattisen ~~lääkesarjan~~***valmistesarjan***. Erityisesti asianomaisten homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** farmaseuttisen laadun ja tuote-erien yhdenmukaisuuden osoittamiseksi hakemukseen on sisällyttävä seuraavat: **[tark. 247]**

a) homeopaattisen kannan tai homeopaattisten kantojen tieteellinen nimi tai muu farmakopeassa sille annettu nimi, sekä ilmoitus eri antoreiteistä, lääkemuodoista ja laimennusasteista, jotka on tarkoitus rekisteröidä;

b) hakemusasiakirjat, joissa kuvataan, kuinka homeopaattinen kanta tai homeopaattiset kannat saadaan ja tarkastetaan, ja joissa perustellaan niiden homeopaattinen käyttö riittävän kirjallisuuden pohjalta;

c) valmistusta ja valvontaa koskeva tiedosto jokaisesta lääkemuodosta sekä laimennus- ja potensointimenetelmää koskeva kuvaus;

d) valmistuslupa kyseessä olevalle homeopaattiselle ~~lääkkeelle~~***valmisteelle***; **[tark. 248]**

e) jäljennökset mahdollisista rekisteröinneistä ja myyntiluvista, jotka on saatu samalle homeopaattiselle ~~lääkkeelle~~***valmisteelle*** muissa jäsenvaltioissa; **[tark. 249]**

f) yksi tai useampi vedos rekisteröitävien homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** ulkopakkauksesta ja sisäpakkauksesta; **[tark. 250]**

g) homeopaattisen ~~lääkkeen~~***valmisteen*** säilyvyyttä koskevat tiedot. **[tark. 251]**

128 artikla

Hajautetun menettelyn ja tunnustamismenettelyn soveltaminen homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin*** **[tark. 252]**

1. Edellä olevassa 126 artiklassa tarkoitettuihin homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin*** ei sovelleta 38 artiklan 4 ja 6 kohtaa, 39–42 artiklaa ja 95 artiklaa. **[tark. 253]**

2. Jäljempänä 133 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin*** ei sovelleta III luvun 3–5 jaksoa. **[tark. 254]**

129 artikla

Homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** myyntipäällysmerkinnät **[tark. 255]**

Homeopaattiset ~~lääkkeet~~***valmisteet***, lukuun ottamatta 126 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia ~~lääkkeitä~~***valmisteita***, on varustettava myyntipäällysmerkinnöin VI luvun säännösten mukaisesti, ja niiden homeopaattinen luonne on ilmoitettava merkinnöissä selkeällä ja helposti luettavalla tavalla. **[tark. 256]**

130 artikla

Tiettyjen homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** myyntipäällysmerkintöjä koskevat erityiset vaatimukset **[tark. 257]**

1. Edellä 126 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** myyntipäällysmerkinnöissä ja tarvittaessa pakkausselosteessa on oltava ilmaisun ”homeopaattinen ~~lääke~~***valmiste***” selkeän maininnan lisäksi seuraavat tiedot eikä muita tietoja: **[tark. 258]**

a) kannan tai kantojen tieteellinen nimi, jota seuraa laimennusaste, 4 artiklan 62 kohdan mukaisesti käytetyn farmakopean tunnuksia käyttäen;

b) rekisteröinnin haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite;

c) antotapa ja tarvittaessa antoreitti;

d) lääkemuoto;

e) viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi);

f) myyntipakkauksen sisältö;

g) erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on;

h) erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla;

i) valmistajan eränumero;

j) rekisteröintinumero

k) ”homeopaattinen ~~lääke~~***valmiste*** ilman hyväksyttyjä käyttöaiheita”; **[tark. 259]**

l) varoitus, jossa neuvotaan käyttäjää kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet jatkuvat.

Ensimmäisen alakohdan a alakohdan osalta, jos homeopaattinen ~~lääke~~***valmiste*** koostuu kahdesta tai useammasta kannasta, myyntipäällysmerkinnöissä voidaan kantojen tieteellisten nimien lisäksi mainita keksitty nimi. **[tark. 260]**

2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia tietynlaisten myyntipäällysmerkintöjen käyttämistä osoittamaan

a) homeopaattisen ~~lääkkeen~~***valmisteen*** hinnan; **[tark. 261]**

b) sosiaalivakuutuslaitosten korvausehdot.

131 artikla

Homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** mainonta **[tark. 262]**

1. Homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin*** sovelletaan XIII lukua. **[tark. 263]**

2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, 176 artiklan 1 kohtaa ei sovelleta 126 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin***. **[tark. 264]**

Tällaisten homeopaattisten ~~lääkkeiden~~***valmisteiden*** mainonnassa saa kuitenkin käyttää ainoastaan 130 artiklan 1 kohdassa määriteltyjä tietoja. **[tark. 265]**

132 artikla

Homeopaattisia ~~lääkkeitä~~***valmisteita*** koskeva tiedonvaihto **[tark. 266]**

Jäsenvaltioiden on toimitettava toisilleen kaikki tiedot, jotka ovat tarpeen unionissa valmistettujen ja markkinoille saatettujen homeopaattisten ~~lääkkeiden~~ ***valmisteiden*** laadun ja vaarattomuuden takaamiseksi, ja erityisesti 202 ja 203 artiklassa tarkoitetut tiedot. **[tark. 267]**

133 artikla

Homeopaattisia ***valmisteita*** koskevat muut vaatimukset **[tark. 268]**

1. Muille homeopaattisille ~~lääkkeille~~***valmisteille*** kuin niille, joita tarkoitetaan 126 artiklan 1 kohdassa, myönnetään myyntilupa 6 ja 9–14 artiklan mukaisesti, ja ne on varustettava myyntipäällysmerkinnöin VI luvun mukaisesti. **[tark. 269]**

2. Jäsenvaltio voi ottaa käyttöön tai pitää voimassa alueellaan erityisiä sääntöjä, joita sovelletaan muita kuin 126 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia ~~lääkkeitä~~***valmisteita*** koskeviin ei-kliinisiin testeihin ja kliinisiin tutkimuksiin, kyseisessä jäsenvaltiossa harjoitettavan homeopatian periaatteiden ja luonteen mukaisesti. **[tark. 270]**

Tässä tapauksessa asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityisistä säännöksistä.

3. Homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin***, lukuun ottamatta 126 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia ~~lääkkeitä~~***valmisteita***, sovelletaan IX luvun säännöksiä. Homeopaattisiin ~~lääkkeisiin~~***valmisteisiin*** sovelletaan XI luvun, XII luvun 1 jakson ja XIV luvun säännöksiä. **[tark. 271]**

2 jakso

Perinteisiin kasviperäisiin lääkkeisiin sovellettavat erityiset säännökset

134 artikla

Perinteisten kasviperäisten lääkkeiden yksinkertaistettu rekisteröintimenettely

1. Kasviperäisiin lääkkeisiin, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä, jäljempänä ’perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröinti’:

a) niiden käyttöaiheet soveltuvat yksinomaan perinteisille kasviperäisille lääkkeille, jotka koostumuksensa ja käyttöaiheensa puolesta on tarkoitettu ja suunniteltu käytettäväksi ilman, että lääkäri tekee diagnoosin, antaa lääkemääräyksen tai valvoo hoitoa;

b) ne on tarkoitettu annettaviksi vain tietyn vahvuisina tai tietyillä annostuksilla;

c) ne ovat suun kautta, ulkoisesti tai inhalaationa otettavia valmisteita;

d) 136 artiklan 1 kohdan c alakohdassa vahvistettu perinteisen käytön ajanjakso on täyttynyt;

e) edellä 136 artiklan 1 kohdan c alakohdassa tarkoitetut tiedot kasviperäisen lääkkeen perinteisestä käytöstä ovat riittävät.

Ensimmäisen alakohdan e alakohdassa tarkoitetun lääkkeen käyttöä koskevat tiedot katsotaan riittäviksi, kun on osoitettu, että asianomainen kasviperäinen lääke ei ole haitallinen tietyissä erikseen määritellyissä käyttöolosuhteissa, ja kasviperäisen lääkkeen farmakologisia vaikutuksia tai tehoa voidaan pitää uskottavina pitkään jatkuneen käytön ja kokemuksen perusteella.

2. Sen estämättä, mitä 4 artiklan 1 kohdan 64 alakohdassa säädetään, kasviperäisen lääkkeen sisältämät vitamiinit tai kivennäisaineet, joiden turvallisuudesta on perusteltua näyttöä, eivät estä kasviperäisen lääkkeen rekisteröimistä 1 kohdan mukaisesti edellyttäen, että näiden vitamiinien tai kivennäisaineiden vaikutus on kasviperäisten vaikuttavien aineiden vaikutusta täydentävä yhdessä tai useammassa ilmoitetussa erityisessä käyttöaiheessa.

3. Jos toimivaltaiset viranomaiset kuitenkin katsovat, että 1 kohdassa säädetyt edellytykset täyttävä kasviperäinen lääke, jäljempänä ’perinteinen kasviperäinen lääke’, täyttää 5 artiklan mukaisen kansallisen myyntiluvan tai 126 artiklan mukaisen yksinkertaistetun rekisteröinnin perusteet, tämän jakson säännöksiä ei sovelleta.

135 artikla

Perinteistä kasviperäistä lääkettä koskevan hakemusasiakirja-aineiston toimittaminen

1. Perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin hakijan ja haltijan on oltava unioniin sijoittautuneita.

2. Saadakseen valmisteen rekisteröidyksi sen perinteisen käytön perusteella hakijan on tehtävä hakemus asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

136 artikla

Perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä koskevat hakemusvaatimukset

1. Perinteiseen käyttöön perustuvaan rekisteröintihakemukseen on liitettävä

a) seuraavat tiedot ja asiakirjat:

   i) liitteessä I olevassa 1, 2, 3, 5–9, 16 ja 17 kohdassa tarkoitetut tiedot ja asiakirjat;

   ii) liitteessä I tarkoitettujen farmaseuttisten tutkimusten tulokset;

   iii) valmisteyhteenveto ilman liitteessä V tarkoitettuja kliinisiä tietoja;

   iv) kun kyseessä ovat 4 artiklan 1 kohdan 64 alakohdassa tai 134 artiklan 2 kohdassa tarkoitetut yhdistelmät, asianomaiseen yhdistelmään liittyvät 134 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan e alakohdassa tarkoitetut tiedot; jos yksittäisiä vaikuttavia aineita ei tunneta riittävästi, tietojen on koskettava myös yksittäisiä vaikuttavia aineita;

b) tiedot kaikista hakijan toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa saamista asianomaisen kasviperäisen lääkkeen kansallisista myyntiluvista ja rekisteröinneistä sekä yksityiskohtaiset tiedot kansallisen myyntiluvan tai rekisteröinnin epäämispäätöksistä riippumatta siitä, onko kyseiset päätökset tehty unionissa vai kolmannessa maassa, sekä näiden päätösten perustelut;

c) kirjallisuus- tai asiantuntijanäyttöä siitä, että kyseinen kasviperäinen lääke tai sitä vastaava valmiste on ollut käytössä lääkkeenä yhtäjaksoisesti vähintään 30 vuoden ajan ennen hakemuksen tekopäivää, ja tästä ajasta vähintään 15 vuotta unionissa;

d) bibliografinen katsaus turvallisuutta koskevista tiedoista sekä asiantuntijalausunto ja, jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen sitä pyytää, kasviperäisen lääkkeen turvallisuuden arvioimiseksi tarvittavat tiedot.

Ensimmäisen kohdan c alakohdan soveltamiseksi kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän on sen jäsenvaltion pyynnöstä, jossa perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä haetaan, laadittava lausunto kyseisen kasviperäisen lääkkeen tai sitä vastaavan kasviperäisen lääkkeen pitkään jatkunutta käyttöä, jota tarkoitetaan ensimmäisen kohdan c alakohdassa, koskevan näytön riittävyydestä. Jäsenvaltion on toimitettava työryhmälle hakemusta tukevat asiakirjat.

Ensimmäisen alakohdan d alakohdan soveltamiseksi, jos yksittäisiä vaikuttavia aineita ei tunneta riittävästi, ensimmäisen alakohdan a alakohdan iv alakohdassa tarkoitettujen tietojen on koskettava myös yksittäisiä vaikuttavia aineita.

Liitettä II sovelletaan analogisesti ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitettuihin tietoihin ja asiakirjoihin.

2. Edellä 1 kohdan ensimmäisen alakohdan c alakohdassa tarkoitettu vähintään 30 vuoden yhtäjaksoinen käyttö lääkkeenä voidaan katsoa osoitetuksi, vaikka kasviperäisen lääkkeen kaupan pitäminen ei olisi perustunut erityiseen myyntilupaan. Se on katsottava osoitetuksi myös silloin, kun kasviperäisen lääkkeen sisältämien ainesosien lukumäärää tai niiden määriä on vähennetty tänä aikana.

3. Jos kasviperäistä lääkettä on käytetty unionissa alle 15 vuotta mutta se on muutoin oikeutettu perinteiseen käyttöön perustuvaan rekisteröintiin 1 kohdan mukaisesti, sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus on jätetty, on siirrettävä perinteistä kasviperäistä lääkettä koskeva hakemus kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän käsiteltäväksi ja toimitettava asiaa koskevat asiakirjat käsittelyn tueksi.

Kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän on tarkasteltava, täyttyvätkö muut 134 artiklassa tarkoitetut perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä koskevat kriteerit kuin perinteisen käytön ajanjakso. Jos kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä katsoo, että rekisteröinti on mahdollinen, se laatii 141 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun unionin kasvimonografian, joka jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon tehdessään perinteiseen käyttöön perustuvaa hakemusta koskevan lopullisen päätöksen.

137 artikla

Tunnustamismenettelyn soveltaminen perinteisiin kasviperäisiin lääkkeisiin

1. Edellä olevaa III luvun 3–5 jaksoa sovelletaan analogisesti 134 artiklan mukaisesti myönnettyihin perinteiseen käyttöön perustuviin rekisteröinteihin edellyttäen, että

a) unionin kasvimonografia on laadittu 141 artiklan 3 kohdan mukaisesti; tai

b) kasviperäinen lääke koostuu 139 artiklassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvistä kasviperäisistä aineista tai kasvirohdostuotteista taikka niiden yhdistelmistä.

2. Arvioidessaan muiden kuin 1 kohdassa tarkoitettujen kasviperäisten lääkkeiden perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintihakemusta kunkin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on otettava asianmukaisesti huomioon muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tämän jakson mukaisesti myöntämät rekisteröinnit.

138 artikla

Perinteisten kasviperäisten lääkkeiden rekisteröinnin epääminen

1. Perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus on evättävä, jos se ei ole 134, 135 tai 136 artiklan mukainen tai jos vähintään yksi seuraavista ehdoista täyttyy:

a) laadullinen tai määrällinen koostumus ei ole ilmoitetun mukainen;

b) käyttöaiheet eivät ole 134 artiklassa asetettujen ehtojen mukaisia;

c) kyseinen perinteinen kasviperäinen lääke voi olla haitallinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa;

d) perinteistä käyttöä koskevat tiedot ovat puutteelliset, etenkin jos farmakologisia vaikutuksia tai tehoa ei pitkään jatkuneen käytön ja kokemuksen perusteella voida pitää uskottavina;

e) farmaseuttista laatua ei ole osoitettu riittävällä tavalla.

2. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava hakijalle, komissiolle ja pyynnöstä kaikille jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin epäämistä koskevat päätökset ja niiden perustelut.

139 artikla

Luettelo kasviperäisistä aineista, kasvirohdostuotteista sekä niiden yhdistelmistä

1. Komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksiä luettelon laatimiseksi perinteisissä kasviperäisissä lääkkeissä käytettävistä kasviperäisistä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä ottaen huomioon kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän laatiman ehdotuksen luetteloksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen. Luetteloon sisältyy kunkin kasviperäisen aineen osalta sen käyttöaihe, määritelty vahvuus ja annostus, antoreitti sekä kaikki muut tiedot, jotka ovat tarpeen kyseisen kasviperäisen aineen käyttämiseksi turvallisesti perinteisenä kasviperäisenä lääkkeenä.

2. Jos perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus koskee 1 kohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvää kasviperäistä ainetta tai kasvirohdostuotetta tai niiden yhdistelmää, 136 artiklan 1 kohdan b, c ja d alakohdassa tarkoitettuja tietoja ei vaadita ja 138 artiklan 1 kohdan c ja d alakohtaa ei sovelleta.

3. Jos kasviperäinen aine tai kasvirohdostuote tai niiden yhdistelmä ei enää sisälly 1 kohdassa tarkoitettuun luetteloon, kyseistä ainetta sisältäviä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat rekisteröinnit, jotka perustuvat 2 kohtaan, on peruutettava, jollei 136 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tietoja ja asiakirjoja toimiteta kolmen kuukauden kuluessa.

140 artikla

Perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä koskevat muut vaatimukset

1. Tämän direktiivin 1 artiklan 5 kohdan a ja b alakohtaa, 1 artiklan 10 kohdan c alakohtaa, 6–8 artiklaa, 29, 30, 44, 46, 90 ja 155 artiklaa, 188 artiklan 1 ja 11 kohtaa, 191, 195, 196 ja 198 artiklaa, 199 artiklan 2 kohtaa, 202, 203 ja 204 artiklaa ja IX ja XI lukua sekä komission direktiiviä 2003/94/EY ([51]) sovelletaan soveltuvin osin tämän jakson mukaisesti myönnettyihin perinteiseen käyttöön perustuviin rekisteröinteihin.

2. Edellä 63–66 ja 70–79 artiklassa sekä liitteessä IV säädettyjen vaatimusten lisäksi perinteisen kasviperäisen lääkkeen myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa on oltava maininta siitä, että

a) valmiste on perinteinen kasviperäinen lääke, jonka käyttö tiettyihin käyttöaiheisiin perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön; ja

([51]) Komission direktiivi 2003/94/EY, annettu 8 päivänä lokakuuta 2003, ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ja ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista (EUVL L 262, 14.10.2003, s. 22).

b) käyttäjän olisi otettava yhteys lääkäriin tai asianmukaisen pätevyyden omaavaan terveydenhuollon ammattihenkilöön, jos oireet jatkuvat kyseisen perinteisen kasviperäisen lääkkeen käytön aikana tai jos ilmenee ~~sellaisia~~ haittavaikutuksia~~, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa.~~***; ja*** **[tark. 272]**

b a) käyttäjän olisi otettava yhteys lääkäriin tai asianmukaisen pätevyyden omaavaan terveydenhuollon ammattihenkilöön saadakseen tietoja mahdollisista vasta-aiheista tai farmakologisista yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa. **[tark. 273]**

Jäsenvaltiot voivat vaatia, että myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa mainitaan myös kyseisen perinteisen käytön luonne.

3. Tämän jakson mukaisesti rekisteröidyn perinteisen kasviperäisen lääkkeen mainonnassa on XIII luvussa vahvistettujen vaatimusten lisäksi esitettävä seuraava maininta: Perinteinen kasviperäinen lääke, jonka käyttö tiettyihin käyttöaiheisiin perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön. ***Lisätietoja saa terveydenhuollon ammattihenkilöltä.*** **[tark. 274]**

141 artikla

Kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä

1. Perustetaan [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 142 artiklassa tarkoitettu kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä. Tämä työryhmä on osa lääkevirastoa, ja sillä on toimivalta

a) perinteiseen käyttöön perustuvien rekisteröintien osalta

   i) suorittaa 136 artiklan 1 ja 3 kohdasta johtuvat tehtävät;

   ii) suorittaa 137 artiklasta johtuvat tehtävät;

   iii) laatia ehdotus 139 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuksi kasviperäisten aineiden, kasvirohdostuotteiden ja niiden yhdistelmien luetteloksi;

   iv) laatia perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä varten 3 kohdassa tarkoitetut unionin monografiat;

b) kasviperäisten lääkkeiden myyntilupien osalta laatia kasviperäisille lääkkeille 3 kohdassa tarkoitetut unionin kasvimonografiat;

c) edellä 134 artiklassa tarkoitettujen perinteisten kasviperäisten lääkkeiden osalta, kun on kyse III luvun 5 jakson tai 95 artiklan nojalla tapahtuvasta lääkeviraston käsiteltäväksi siirtämisestä, suorittaa 41 artiklassa tarkoitetut tehtävät;

d) kun lääkeviraston käsiteltäväksi siirretään III luvun 5 jakson tai 95 artiklan mukaisesti asia, joka koskee kasviperäisiä aineita sisältäviä lääkkeitä, jotka eivät ole perinteisesti käytettyjä lääkkeitä, antaa tarvittaessa lausunto kyseisestä kasviperäisestä aineesta.

Asianmukainen koordinointi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean toiminnan kanssa on varmistettava menettelyllä, jonka lääkeviraston pääjohtaja vahvistaa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 145 artiklan 10 kohdan mukaisesti.

2. Kunkin jäsenvaltion on nimettävä kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevään työryhmään yksi varsinainen jäsen ja yksi varajäsen kolmen vuoden toimikaudeksi, joka voidaan uusia.

Varajäsenet edustavat jäseniä ja äänestävät jäsenten puolesta näiden poissa ollessa. Varsinaiset jäsenet ja varajäsenet valitaan sen aseman ja kokemuksen perusteella, joka heillä on kasviperäisten lääkkeiden arvioinnin alalla, ja he edustavat jäsenvaltioiden toimivaltaisia viranomaisia.

Kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän jäsenten lisäksi työryhmässä voi olla tiettyihin tieteen tai tekniikan aloihin erikoistuneita asiantuntijoita.

3. Kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevän työryhmän on laadittava unionin kasvimonografiat kasviperäisiä lääkkeitä varten 13 artiklan mukaisesti toimitettujen hakemusten osalta sekä perinteisiä kasviperäisiä lääkkeitä varten.

Jos unionin kasvimonografiat on laadittu, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on otettava ne huomioon hakemusta tutkiessaan. Jos unionin kasvimonografiaa ei ole vielä laadittu, voidaan viitata muihin asianmukaisiin monografioihin, julkaisuihin tai tietoihin.

Kun uusia unionin kasvimonografioita laaditaan, perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin haltijan on harkittava, onko rekisteröintiasiakirjoihin tarpeen tehdä niistä johtuvat muutokset. Perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin haltijan on ilmoitettava kaikista tällaisista muutoksista asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

Kasvimonografiat on julkaistava.

4. Työryhmään sovellettavia [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 146 artiklan 3–5 kohdan säännöksiä sovelletaan analogisesti kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevään työryhmään.

5. Kasviperäisiä lääkkeitä käsittelevä työryhmä laatii työjärjestyksensä.

XI luku

Valmistus ja tuonti

1 jakso

Lääkkeiden valmistus ja tuonti

142 artikla

Valmistuslupa

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden valmistamiseksi niiden alueilla tarvitaan lupa, jäljempänä 'valmistuslupa'. Valmistuslupa vaaditaan myös silloin, kun valmistetut lääkkeet on tarkoitettu vientiin.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan sekä täydellistä että osittaista valmistusta varten samoin kuin osiin jakamiseen, pakkaamiseen ja pakkaustyyppeihin liittyviä eri toimia varten.

3. Poiketen siitä, mitä 2 kohdassa säädetään, valmistuslupaa ei vaadita seuraaville:

a) valmistusta, osiin jakamista taikka pakkaamisen tai pakkaustyypin muuttamista varten, jos nämä toimet suorittaa ainoastaan ~~vähittäisjakelua~~***vähittäis- ja sairaalajakelua*** varten farmaseuttinen henkilöstö yleisölle avoimessa apteekissa tai muu jäsenvaltioissa tällaisiin toimiin oikeutettu henkilö; tai **[tark. 275]**

b) hajautetut valmistuspaikat, jotka suorittavat valmistus- tai testausvaiheita 151 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun keskustoimipaikan henkilöstöön kuuluvan, pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön vastuulla.

4. Valmistuslupa vaaditaan myös kolmansista maista peräisin olevien lääkkeiden tuontiin jäsenvaltioihin.

Tätä lukua sekä 195 artiklan 5 kohtaa ja 198 artiklaa sovelletaan lääkkeiden tuontiin kolmansista maista.

5. Jäsenvaltioiden on lisättävä 1 kohdassa tarkoitettua valmistuslupaa koskevat tiedot 188 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

143 artikla

Valmistuslupaa koskevat vaatimukset

1. Saadakseen valmistusluvan hakijan on tehtävä sähköinen hakemus asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

Hakemuksen on sisällettävä seuraavat tiedot:

a) valmistettavat tai tuotavat lääkkeet ja lääkemuodot sekä suoritettavat valmistustoimet sekä paikka, jossa toiminta tapahtuu;

b) näyttö siitä, että hakijan käytettävissä on edellä mainittujen valmistusta tai tuontia varten sopivat ja riittävät tilat, tekniset laitteet ja tarkastusmahdollisuudet, jotka täyttävät asianomaisen jäsenvaltion 8 artiklan mukaisesti säätämät edellytykset niin lääkkeiden valmistuksen kuin tarkastuksen ja varastoinnin osalta;

c) näyttö siitä, että hakijan käytettävissä on vähintään yksi 151 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö;

d) selvitys siitä, onko paikka päävalmistuspaikka, joka on vastuussa hajautettujen valmistuspaikkojen valvonnasta.

2. Hakijan on esitettävä sähköisessä hakemuksessaan tiedot, joilla osoitetaan edellä mainittujen vaatimusten täyttyminen.

144 artikla

Valmistusluvan myöntäminen

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen virallisten edustajien on tehtävä tarkastus 143 artiklan mukaisesti toimitettuun hakemukseen sisältyvien tietojen oikeellisuuden varmistamiseksi.

Jos tietojen oikeellisuus vahvistetaan ensimmäisen alakohdan mukaisesti viimeistään 90 päivän kuluttua 143 artiklan mukaisesti toimitetun hakemuksen vastaanottamisesta, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myönnettävä tai evättävä valmistuslupa.

2. Sen varmistamiseksi, että 143 artiklassa tarkoitetut tiedot toimitetaan asianmukaisesti, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi myöntää valmistusluvan tietyin ehdoin.

Päävalmistuspaikkojen valmistusluvassa on oltava kunkin hajautetun valmistuspaikan osalta kirjallinen vahvistus siitä, että lääkkeen valmistaja on todentanut, että hajautettu valmistuspaikka noudattaa 160 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan periaatteita, tekemällä säännöllisiä tarkastuksia 147 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan f alakohdan mukaisesti.

3. Valmistuslupa koskee ainoastaan hakemuksessa yksilöityjä lääkkeitä, lääkemuotoja, valmistustoimia ja tiloja sekä päävalmistuspaikan tiloja, jos hajautettuja valmistus- tai testaustoimia suoritetaan hajautetuissa valmistuspaikoissa, jotka on rekisteröity 148 artiklan mukaisesti.

145 artikla

Valmistusluvan muutokset

Jos valmistusluvan haltija pyytää muutosta 143 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettuihin tietoihin, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on muutettava valmistuslupaa viimeistään 30 päivän kuluttua tällaisesta pyynnöstä. Poikkeuksellisessa tapauksessa tätä määräaikaa voidaan pidentää 90 päiväksi.

146 artikla

Lisätietopyyntö

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää hakijaa toimittamaan lisätietoja 143 artiklan 1 kohdan nojalla annettujen tietojen ja 151 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön osalta; jos toimivaltainen viranomainen esittää tällaisen pyynnön, 144 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa ja 145 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kuluminen keskeytetään siihen asti, kunnes lisätiedot on toimitettu.

147 artikla

Valmistusluvan haltijan velvollisuudet

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että valmistusluvan haltijat

a) pitävät palveluksessaan henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltion lainsäädännön edellyttämät vaatimukset sekä valmistuksen että tarkastuksen osalta;

b) luovuttavat myyntiluvan saaneita lääkkeitä ainoastaan jäsenvaltioiden lainsäädännön mukaisesti;

c) ilmoittavat etukäteen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista muutoksista, jotka halutaan tehdä mihin tahansa 143 artiklan mukaisesti annettuun tietoon;

d) sallivat milloin tahansa jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen virallisten edustajien pääsyn tiloihinsa, ja jos valmistuspaikat harjoittavat päävalmistuspaikkaan liittyvää valmistus- tai testaustoimintaa hajautetussa valmistuspaikassa, niin päävalmistuspaikan kuin hajautettujen valmistuspaikkojen tiloihin;

e) antavat 151 artiklassa tarkoitetulle pätevyysvaatimukset täyttävälle henkilölle mahdollisuuden suorittaa tehtävänsä, tarvittaessa myös hajautetuissa valmistuspaikoissa, esimerkiksi antamalla hänelle käyttöön kaikki tarpeelliset resurssit;

f) noudattavat kaikissa asiaankuuluvissa tiloissa ja jatkuvasti lääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteita;

g) käyttävät ainoastaan sellaisia vaikuttavia aineita, jotka on valmistettu vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan mukaisesti ja jaeltu vaikuttavia aineita koskevien hyvien jakelutapojen mukaisesti;

h) ilmoittavat viipymättä jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja myyntiluvan haltijalle, jos ne saavat tiedon siitä, että niiden valmistusluvan piiriin kuuluvat lääkkeet ovat tai niiden epäillään olevan väärennöksiä, riippumatta siitä, millä tavalla kyseisiä lääkkeitä on jaeltu;

i) varmistavat, että valmistajat, maahantuojat tai jakelijat, joilta valmistusluvan haltijat saavat vaikuttavia aineita, ovat rekisteröityneet sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon ne ovat sijoittautuneet;

j) tarkastavat vaikuttavien aineiden ja apuaineiden aitouden ja laadun.

j a) käyttävät asianmukaista jätevedenkäsittelyjärjestelmää; **[tark. 276]**

j b) noudattavat 22 artiklan mukaisia riskienhallintatoimenpiteitä. **[tark. 277]**

Ensimmäisen alakohdan c alakohdan osalta jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle on joka tapauksessa ilmoitettava välittömästi, jos 143 artiklan 1 kohdan c alakohdassa ja 151 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö korvataan odottamatta.

Edellä olevan f ja g alakohdan soveltamista varten valmistusluvan haltijoiden on varmistettava, että vaikuttavien aineiden valmistaja ja jakelijat noudattavat hyvää tuotantotapaa ja hyviä jakelutapoja, tarkastamalla vaikuttavien aineiden valmistajien ja jakelijoiden valmistus- ja jakelupaikat. Valmistusluvan haltijoiden on todennettava vaatimusten noudattaminen joko itse tai niiden puolesta sopimuksen nojalla toimivan tahon välityksellä.

2. Valmistusluvan haltijan on varmistettava, että apuaineet soveltuvat käytettäviksi lääkkeissä, todentamalla asianmukainen hyvä tuotantotapa vakioidun riskinarvioinnin perusteella.

3. Valmistusluvan haltijan on varmistettava, että 2 kohdan mukaisesti todennettua asianmukaista hyvää tuotantotapaa noudatetaan. Valmistusluvan haltijan on dokumentoitava 1 ja 2 kohdan mukaisesti toteutetut toimenpiteet.

148 artikla

Hajautettujen valmistuspaikkojen rekisteröinti- ja luettelointimenettely

1. Päävalmistuspaikan valmistusluvan haltijan on rekisteröitävä kaikki hajautetut valmistuspaikkansa tämän artiklan säännösten mukaisesti.

2. Päävalmistuspaikan valmistusluvan haltijan on pyydettävä sen jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, rekisteröimään kyseinen hajautettu valmistuspaikka.

3. Myyntiluvan haltija voi aloittaa toiminnan päävalmistuspaikkaan liittyvässä hajautetussa valmistuspaikassa vasta, kun hajautettu valmistuspaikka on rekisteröity 188 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan ja sen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, on luonut tietokannassa linkin vastaavan päävalmistuspaikan lupaan.

4. Sen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, on 188 artiklan mukaisesti vastuussa hajautetussa valmistuspaikassa suoritettavien valmistus- ja testaustoimien valvonnasta.

5. Edellä olevan 2 kohdan soveltamiseksi päävalmistuspaikan valmistusluvan haltijan on toimitettava rekisteröintilomake, joka sisältää ainakin seuraavat tiedot:

a) hajautetun valmistuspaikan nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite ja todiste sen sijoittautumisesta unioniin;

b) lääkkeet, joiden valmistus- tai testausvaiheita hajautetussa valmistuspaikassa suoritetaan, mukaan lukien kyseisten lääkkeiden osalta suoritettavat valmistus- tai testaustoimet;

c) tiedot hajautetun valmistuspaikan tiloista ja asiaankuuluvien toimien toteuttamiseen tarvittavista teknisistä laitteista;

d) viittaus päävalmistuspaikan valmistuslupaan;

e) 144 artiklan 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettu kirjallinen vahvistus siitä, että lääkkeen valmistaja on tarkastuksin varmistanut, että hajautetussa valmistuspaikassa noudatetaan 160 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan periaatteita.

6. Hajautettua valmistuspaikkaa 4 kohdan nojalla valvova jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi päättää suorittaa 188 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun tarkastuksen. Tällaisissa tapauksissa kyseisen toimivaltaisen viranomaisen on tehtävä yhteistyötä päävalmistuspaikan valvonnasta vastaavan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

7. Kun hajautettu valmistuspaikka on rekisteröity 2 kohdan mukaisesti, päävalmistuspaikan valmistusluvan haltijan on lueteltava rekisteröity hajautettu valmistuspaikka päävalmistuspaikan valmistusluvassa.

8. Hajautettua valmistuspaikkaa 4 kohdan nojalla valvovan jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tehtävä yhteistyötä niiden asiaankuuluvien viranomaisten kanssa, jotka muiden unionin säädösten nojalla vastaavat valmistus- tai testaustoimien valvonnasta, kun kyse on

a) lääkkeistä, jotka on valmistettu hajautetussa valmistuspaikassa ja joiden testauksessa tai valmistuksessa käytetään raaka-aineita, lääkkeistä, joita säännellään muulla asiaa koskevalla unionin lainsäädännöllä, tai lääkkeistä, jotka on tarkoitettu yhdistettäväksi lääkinnällisiin laitteisiin;

b) erityisten valmistus- tai testaustoimien soveltamisesta ihmisperäisiä aineita sisältäviin, niistä koostuviin tai niistä johdettuihin lääkkeisiin, jos kyseisiin ihmisperäisiin aineisiin sovelletaan erityisiä valmistus- tai testaustoimia hajautetussa valmistuspaikassa, joka on hyväksytty myös [ihmisperäisiä aineita käsittelevän asetuksen] nojalla.

9. Päävalmistuspaikkoja ja hajautettuja valmistuspaikkoja ~~valvovat~~***valvovien*** jäsenvaltion ~~toimivaltaiset viranomaiset voivat~~***toimivaltaisten viranomaisten on*** tarvittaessa ~~olla~~***oltava*** yhteydessä myyntiluvan valvonnasta vastaavaan jäsenvaltion toimivaltaiseen viranomaiseen. **[tark. 278]**

149 artikla

Turvaominaisuuteen liittyvät ehdot

1. Liitteessä IV tarkoitettuja turvaominaisuuksia ei saa osittain tai kokonaan poistaa tai peittää, elleivät seuraavat edellytykset täyty:

a) valmistusluvan haltija tarkastaa kyseisen lääkkeen aitouden sekä varmistaa sen, ettei sitä ole peukaloitu, ennen kuin näitä turvaominaisuuksia poistetaan tai peitetään osittain tai kokonaan;

b) valmistusluvan haltija noudattaa liitteen IV säännöksiä korvaamalla nämä turvaominaisuudet toisilla turvaominaisuuksilla, jotka vastaavat edeltäjiään siltä osin, että niiden avulla on mahdollista tarkastaa lääkkeen aitous, tunnistaa lääke ja paljastaa lääkkeen peukalointi. Korvaaminen on pystyttävä tekemään avaamatta lääkkeen sisäpakkausta.

Turvaominaisuuksien katsotaan vastaavan toisiaan, jos

i) ne täyttävät 67 artiklan 2 kohdan nojalla annetuissa delegoiduissa säädöksissä asetetut vaatimukset; ja

ii) niillä voidaan yhtä tehokkaasti tarkastaa lääkkeiden aitous ja tunnistaa lääkkeet sekä paljastaa lääkkeen peukalointi;

c) turvaominaisuuksien korvaamisessa noudatetaan sovellettavaa lääkkeiden hyvää tuotantotapaa; ja

d) turvaominaisuuksien muuttamista valvoo jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen.

2. Valmistusluvan haltijat, 1 kohdassa tarkoitettuja toimintoja suorittavat valmistusluvan haltijat mukaan luettuina, katsotaan tuottajiksi ja ne ovat siten direktiivissä 85/374/ETY säädetyissä tapauksessa ja siinä säädetyin ehdoin vastuussa vahingoista.

150 artikla

Mahdollisesti väärennetyt lääkkeet

1. Poiketen siitä, mitä 1 artiklan 2 kohdassa säädetään, ja rajoittamatta XII luvun 1 jakson säännösten soveltamista, jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että unionin alueelle tuotavia lääkkeitä, joita ei ole tarkoitus saattaa markkinoille unionissa, ei lasketa liikkeelle, jos on riittävät perusteet epäillä, että kyseiset lääkkeet ovat väärennettyjä.

2. Jäsenvaltioiden on järjestettävä potilas- ja kuluttajajärjestöjen ja tarvittaessa täytäntöönpanoa valvovien jäsenvaltioiden viranomaisten kanssa kokouksia, joissa annetaan julkisia tietoja lääkevärennösten torjumiseksi toteutetuista ennaltaehkäisytoimista ja täytäntöönpanon valvontatoimista.

3. Sen vahvistamiseksi, mikä 1 kohdassa tarkoitetut tarvittavat toimenpiteet ovat, siirretään komissiolle toimivalta hyväksyä 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään 1 kohdan säännöksiä määrittelemällä huomioon otettavat perusteet ja tehtävät tarkastukset arvioitaessa, ovatko lääkkeet, jotka on tuotu unionin alueelle mutta joita ei ole tarkoitettu markkinoille saatettaviksi, mahdollisesti väärennettyjä.

151 artikla

Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön saatavuus

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistusluvan haltijalla on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään vähintään yksi sellainen unionissa asuva ja toimiva, pätevyysvaatimukset 152 artiklassa säädettyjen edellytysten mukaisesti täyttävä henkilö, joka vastaa erityisesti 153 artiklassa määriteltyjen tehtävien suorittamisesta.

2. Valmistusluvan haltija, joka on luonnollinen henkilö ja joka henkilökohtaisesti täyttää liitteessä III vahvistetut edellytykset, voi itse ottaa 1 kohdassa tarkoitetun vastuun.

3. Jos valmistuslupa myönnetään 144 artiklan 3 kohdan nojalla hakemuksessa mainitulle päävalmistuspaikalle, 1 kohdassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö vastaa myös 153 artiklan 4 kohdassa tarkoitettujen hajautettuja valmistuspaikkoja koskevien tehtävien suorittamisesta.

152 artikla

Pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että 151 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää ainakin liitteessä III säädetyt pätevyysvaatimukset.

2. Valmistusluvan haltijan ja pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on varmistettava, että saatu käytännön kokemus on sopivaa sertifioitavien valmistetyyppien kannalta.

3. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vahvistaa asianmukaiset hallinnolliset menettelyt, joilla varmistetaan, että 1 kohdassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää liitteessä III vahvistetut edellytykset.

153 artikla

Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön vastuut

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 151 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, tämän kuitenkaan rajoittamatta hänen ja valmistusluvan haltijan suhdetta, on 154 artiklassa tarkoitettujen menettelytapojen mukaisesti velvollinen varmistamaan

a) asianomaisessa jäsenvaltiossa valmistettavien lääkkeiden osalta, että lääkkeen jokainen tuotantoerä on valmistettu ja tarkastettu kyseisessä jäsenvaltiossa voimassa olevaa lainsäädäntöä noudattaen ja myyntiluvan vaatimusten mukaisesti;

b) kolmansista maista tuotavien lääkkeiden osalta, vaikka ne olisi valmistettu unionissa, että jokaiselle tuotantoerälle on jossakin jäsenvaltiossa tehty täydellinen laatuanalyysi, määrällinen analyysi ainakin kaikkien vaikuttavien aineiden osalta ja kaikki muut tutkimukset ja tarkastukset, jotka ovat tarpeen lääkkeen laadun varmistamiseksi myyntiluvan vaatimusten mukaisesti.

Edellä 151 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on varmistettava sellaisten lääkkeiden osalta, jotka on tarkoitus saattaa markkinoille unionissa, että liitteessä IV tarkoitetut turvaominaisuudet on kiinnitetty pakkaukseen.

Lääke-erät, jotka ovat olleet ensimmäisen kohdan b alakohdassa tarkoitettujen tarkastustoimien kohteena jossakin jäsenvaltiossa, on vapautettava näistä tarkastustoimista, jos ne saatetaan toisen jäsenvaltion markkinoille siten, että niihin on liitetty pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittamat tarkastuskertomukset.

2. Jos kyse on kolmannesta maasta tuodusta lääkkeestä ja jos unionin ja viejämaan välillä on sovittu aiheellisista järjestelyistä, joilla varmistetaan, että lääkkeen valmistaja soveltaa vähintään unionin sääntöjä vastaavia hyvän tuotantotavan vaatimuksia ja että 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa säädetyt tarkastukset on suoritettu viejämaassa, pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö voidaan vapauttaa velvollisuudesta suorittaa nämä tarkastukset.

3. Kaikissa tapauksissa ja etenkin jos lääkkeet luovutetaan myyntiin, pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on annettava tähän tarkoitukseen varatussa rekisterissä tai muussa muodossa todistus siitä, että jokainen tuotantoerä täyttää tämän artiklan säännökset; mainittu rekisteri tai muu formaatti on pidettävä ajan tasalla suoritettavien toimien keston ajan ja sen on oltava jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen virallisten edustajien saatavilla asianomaisen jäsenvaltion säädöksissä määrätyn ajan, kuitenkin vähintään viisi vuotta.

4. Edellä olevan 151 artiklan 3 kohdan soveltamiseksi pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on lisäksi

a) valvottava, että hajautetuissa valmistuspaikoissa suoritettavat valmistus- tai testaustoimet ovat 160 artiklassa tarkoitettujen asiaankuuluvien hyvän tuotantotavan periaatteiden ja myyntiluvan mukaisia;

b) annettava 144 artiklan 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettu kirjallinen vahvistus;

c) toimitettava sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa hajautettu valmistuspaikka sijaitsee, selvitys 148 artiklan 5 kohdan nojalla toimitetussa rekisteröintilomakkeessa annetuissa tiedoissa tapahtuneista muutoksista.

Muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa hajautetussa valmistuspaikassa valmistettavien tai testattavien lääkkeiden laatuun tai turvallisuuteen, on ilmoitettava välittömästi.

Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoitu säädös, jolla muutetaan ensimmäisen alakohdan c alakohtaa määrittelemällä pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tekemä ilmoitus.

154 artikla

Ammatilliset menettelytapasäännöt

1. Jäsenvaltioiden on varmistuttava 151 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tehtävien suorittamisesta joko tarpeellisin hallinnollisin toimenpitein tai saattamalla tällaiset henkilöt ammatillisten menettelytapasääntöjen alaisiksi.

2. Jäsenvaltiot voivat säätää 151 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön toiminnan keskeyttämisestä tilapäisesti, jos kyseistä pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä vastaan on aloitettu hallinnollinen tai kurinpidollinen menettely 153 artiklassa säädettyjen velvollisuuksien laiminlyönnin vuoksi.

155 artikla

Todistus lääkkeen vientiä varten

1. Valmistajan, viejän tai tuojamaana olevan kolmannen maan toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä jäsenvaltioiden on todistettava, että lääkkeen valmistajalla on valmistuslupa. Tällaisia todistuksia myöntäessään jäsenvaltioiden on

a) noudatettava voimassa olevia Maailman terveysjärjestön hallinnollisia järjestelyjä;

b) toimitettava vientiin tarkoitetuista, alueellaan myyntiluvan saaneista lääkkeistä valmisteyhteenveto, jonka ne ovat hyväksyneet 43 artiklan mukaisesti.

2. Jos valmistajalla ei ole myyntilupaa, sen on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetun todistuksen antamisesta vastaaville toimivaltaisille viranomaisille ilmoitus, jossa selostetaan miksi myyntilupaa ei ole saatavilla.

2 jakso

Vaikuttavien aineiden valmistus, tuonti ja jakelu

156 artikla

Vaikuttavien aineiden valmistus

Tätä direktiiviä sovellettaessa lääkkeen valmistusprosessissa käytettävien vaikuttavien aineiden valmistamiseen sisältyvät vaikuttavan aineen täydellinen ja osittainen valmistaminen tai maahantuonti sekä osiin jakamiseen, pakkaamiseen tai pakkaustyyppiin liittyvät erilaiset menettelyt ennen vaikuttavan aineen lisäämistä lääkkeeseen, mukaan lukien uudelleenpakkaus tai uudelleenmerkitseminen, joita vaikuttavien aineiden jakelija suorittaa.

157 artikla

Vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden rekisteröinti

1. Unioniin sijoittautuneiden vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden on rekisteröitävä toimintansa sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon ne ovat sijoittautuneet.

2. Sähköisesti toimitettavan rekisteröintilomakkeen on sisällettävä ainakin seuraavat tiedot:

a) nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite;

b) vaikuttavat aineet, joita on tarkoitus maahantuoda, valmistaa tai jaella;

c) toiminnassa käytettäviä tiloja ja teknisiä laitteita koskevat tiedot.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden on toimitettava rekisteröintilomake sähköisessä muodossa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle viimeistään 60 päivää ennen toimintansa suunniteltua aloittamista.

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi riskinarvioinnin perusteella päättää suorittaa tarkastuksen. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ilmoittaa tarkastuksen suorittamisesta hakijalle 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, toiminta ei saa alkaa, ennen kuin jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on ilmoittanut hakijalle, että tämä voi aloittaa toiminnan. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ei ole ilmoittanut hakijalle tarkastuksen suorittamisesta 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, hakija voi aloittaa toimintansa.

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden on vuosittain toimitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle sähköisessä muodossa luettelo rekisteröintilomakkeessa annetuissa tiedoissa tapahtuneista muutoksista. Muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa valmistettavien, maahantuotavien tai jaeltavien vaikuttavien aineiden laatuun tai turvallisuuteen, on ilmoitettava välittömästi.

6. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lisättävä 2 kohdan mukaisesti toimitetut tiedot 188 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

158 artikla

Vaikuttavien aineiden tuontiedellytykset

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä varmistaakseen, että vaikuttavien aineiden valmistamisessa, maahantuonnissa ja jakelussa niiden alueella, vientiin tarkoitetut vaikuttavat aineet mukaan luettuina, noudatetaan vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan periaatteita ja hyviä jakelutapoja, jotka on määritelty 160 artiklan nojalla annetuissa delegoiduissa säädöksissä.

2. Vaikuttavia aineita saa maahantuoda ainoastaan, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) vaikuttavia aineita valmistettaessa on noudatettu hyvän tuotantotavan periaatteita, jotka ovat vähintään vastaavat kuin unionissa 160 artiklan nojalla vahvistetut periaatteet; ja

b) vaikuttavien aineiden mukana on viejänä toimivan kolmannen maan toimivaltaisen viranomaisen antama kirjallinen vahvistus siitä, että

   i) maasta vietävää vaikuttavaa ainetta valmistavaan valmistuspaikkaan sovelletaan hyvän tuotantotavan periaatteita, jotka ovat vähintään vastaavat kuin unionissa 160 artiklan nojalla vahvistetut periaatteet;

   ii) kyseinen valmistuspaikka kuuluu säännöllisen tiukan ja avoimen valvonnan sekä hyvän tuotantotavan tehokkaan täytäntöönpanon, kuten toistuvien ja ilman ennakkoilmoitusta tehtävien tarkastusten, piiriin, millä varmistetaan vähintään vastaavanlainen kansanterveyden suojelu kuin unionissa; ja

   iii) viejänä toimiva kolmas maa toimittaa unionille tiedot havaituista vaatimusten noudattamatta jättämisistä ilman aiheetonta viivytystä.

3. Edellä 2 kohdan b alakohdassa asetettuja edellytyksiä ei sovelleta, jos viejämaa sisältyy 159 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuun luetteloon.

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi poiketa 2 kohdan b alakohdassa säädetyistä edellytyksistä ajanjaksoksi, joka ei ylitä 188 artiklan 13 kohdan mukaisesti annetun hyvää tuotantotapaa koskevan todistuksen voimassaoloaikaa, jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on tarkastanut vaikuttavaa ainetta vientiä varten valmistavan valmistuspaikan ja sen on todettu noudattavan 160 artiklan nojalla vahvistettuja hyvän tuotantotavan periaatteita.

159 artikla

Kolmansista maista tuodut vaikuttavat aineet

1. Komissio arvioi kolmannen maan pyynnöstä, voidaanko unioniin vietäviin vaikuttaviin aineisiin sovellettavalla kyseisen maan lainsäädännöllä ja vastaavilla valvonta- ja täytäntöönpanotoimenpiteillä varmistaa vastaavan tasoinen kansanterveyden suojelu kuin unionissa.

Arvioinnissa, joka toimitetaan sähköisessä muodossa, on tarkasteltava asiaa koskevia asiakirjoja ja, ellei tätä toiminta-alaa varten ole käytössä 153 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja järjestelyjä, arvioinnin on myös sisällettävä kolmannen maan sääntelyjärjestelmän tarkastelu paikan päällä sekä tarvittaessa kolmannen maan suorittaman tarkastuksen tarkkailu yhdessä tai useammassa vaikuttavien aineiden valmistuspaikassa.

2. Komissio voi 1 kohdassa tarkoitetun arvioinnin perusteella hyväksyä täytäntöönpanosäädöksiä kolmannen maan sisällyttämiseksi luetteloon ja toisessa alakohdassa säädettyjen vaatimusten soveltamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua tarkastelumenettelyä noudattaen.

Arvioidessaan kolmatta maata 1 kohdan nojalla komissio ottaa huomioon seuraavat seikat:

a) hyvää tuotantotapaa koskevat kyseisen maan säännöt;

b) hyvän tuotantotavan noudattamisen varmistamiseksi tehtävien tarkastusten säännöllisyys;

c) hyvän tuotantotavan noudattamisen valvonnan tehokkuus;

d) se, miten säännöllisesti ja nopeasti kolmas maa toimittaa tiedot niistä vaikuttavien aineiden valmistajista, jotka eivät noudata vaatimuksia.

3. Komissio tarkastaa säännöllisesti, täyttyvätkö 1 kohdassa säädetyt edellytykset. Ensimmäinen tarkastus tehdään viimeistään kolmen vuoden kuluttua siitä, kun kolmas maa on sisällytetty 2 kohdassa tarkoitettuun luetteloon.

4. Komissio suorittaa 1 kohdassa tarkoitetun arvioinnin ja 3 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen yhteistyössä lääkeviraston ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

3 jakso

Hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet

160 artikla

Lääkkeisiin ja vaikuttaviin aineisiin sovellettavat säännöt

~~Komissio voi~~***Siirretään komissiolle valta*** antaa ~~214~~***215*** artiklan ~~2 kohdan~~ mukaisesti ~~täytäntöönpanosäädöksiä~~***delegoituja säädöksiä*** tämän direktiivin täydentämiseksi vahvistamalla **[tark. 279]**

a) lääkkeiden hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet, joita täydennetään tarvittaessa erityistoimenpiteillä, joita sovelletaan erityisesti lääkemuotoihin, lääkkeisiin tai valmistustoimintaan hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaisesti;

b) vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet.

b a) toimenpiteet, joilla vähennetään lääkkeiden valmistuksesta ympäristölle aiheutuvia kielteisiä vaikutuksia. **[tark. 280]**

Tarvittaessa nämä periaatteet määritellään johdonmukaisesti missä tahansa muussa unionin oikeudellisessa kehyksessä vahvistettujen hyvän käytännön periaatteiden kanssa.

161 artikla

Apuaineisiin sovellettavat säännöt

Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä 147 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun apuaineiden asianmukaisen hyvän tuotantotavan varmistamiseksi suoritettavan vakioidun riskinarvioinnin osalta. Riskinarvioinnissa on otettava huomioon muihin asianmukaisiin laatujärjestelmiin perustuvat vaatimukset sekä apuaineiden lähde ja käyttötarkoitus sekä aiemmat laadun puutteita koskevat tapaukset.

XII luku

Tukkukauppa ja etämyynti

1 jakso

Lääkkeiden tukkukauppa ja välittäminen

162 artikla

Lääkkeiden tukkukauppa

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että niiden alueella on jakelussa ainoastaan sellaisia lääkkeitä, joille on myönnetty myyntilupa unionin oikeuden mukaisesti, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 5 artiklan soveltamista.

2. Tukkukaupan ja varastoinnin osalta lääkkeillä on oltava joko keskitetty myyntilupa tai kansallinen myyntilupa.

3. Jakelijoiden, jotka aikovat tuoda lääkettä toisesta jäsenvaltiosta, on ilmoitettava aikomuksestaan maahantuoda lääkettä myyntiluvan haltijalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon lääkettä on määrä maahantuoda.

4. Kun on kyse kansallisen myyntiluvan piiriin kuuluvista lääkkeistä, 3 kohdassa tarkoitettu toimivaltaiselle viranomaiselle annettava ilmoitus ei rajoita kyseisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisten lisämenettelyjen soveltamista eikä maksujen suorittamista jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille ilmoitusten käsittelystä.

5. Kun on kyse keskitetyn myyntiluvan piiriin kuuluvista lääkkeistä, jakelijan on toimitettava sama 3 kohdassa tarkoitettu ilmoitus lääkevirastolle, joka vastaa lääkkeitä koskevassa unionin lainsäädännössä ja myyntiluvissa vahvistettujen edellytysten noudattamisen tarkastamisesta. Lääkevirastolle on maksettava maksu tästä tarkastuksesta.

163 artikla

Lääkkeiden tukkukaupan hyväksyminen

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden tukkukauppa edellyttää lupaa harjoittaa lääkkeiden tukkukauppaa, jäljempänä 'tukkukauppalupa'. Tukkukauppaluvassa on ilmoitettava tilat, ~~lääkkeet~~***lääkeryhmät*** ja tukkukauppatoimet, joita varten lupa on voimassa. **[tark. 281]**

2. Jos henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle, voivat kansallisen lainsäädännön mukaan harjoittaa myös tukkukauppatoimintaa, on näiltä henkilöiltä vaadittava 1 kohdassa tarkoitettu lupa.

3. Edellä olevan 142 artiklan nojalla edellytettyyn valmistuslupaan on sisällyttävä lupa sen kattamien lääkkeiden tukkumyyntiin. Tukkukauppalupa ei vapauta 142 artiklassa säädetystä velvollisuudesta pitää hallussa valmistuslupaa ja noudattaa sen osalta asetettuja ehtoja, vaikka valmistus- tai tuontitoiminta olisi toissijaista.

4. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on lisättävä tukkukauppalupia koskevat tiedot 188 artiklan 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

5. Sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, joka on myöntänyt tukkukauppaluvan alueellaan sijaitsevien toimitilojen osalta, on varmistettava, että lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamiseen luvan saaneiden henkilöiden valvonta ja heidän toimitilojensa tarkastukset suoritetaan asianmukaisin väliajoin.

Tukkukauppaluvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on keskeytettävä tai peruutettava lupa, jos luvan myöntämisedellytykset, joista säädetään 162 artiklassa, eivät enää täyty. Tällaisessa tapauksessa jäsenvaltion on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava asiasta muille jäsenvaltioille ja komissiolle.

6. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen katsoo, että 162 artiklassa säädetyt tukkukauppaluvan myöntämisen edellytykset eivät täyty toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen myöntämän tukkukauppaluvan osalta, sen on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava asiasta komissiolle ja kyseisen toisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toteutettava tarpeellisiksi katsomansa toimenpiteet ja ilmoitettava näistä toimenpiteistä ja niiden syistä komissiolle ja ensimmäisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

164 artikla

Tukkukauppalupaa koskevat vaatimukset

1. Saadakseen tukkukauppaluvan hakijan on tehtävä sähköinen hakemus asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettuun hakemukseen on sisällytettävä seuraavat tiedot:

a) vahvistus ja todiste siitä, että hakijalla on käytettävissään sopivat ja riittävät tilat, laitteet ja välineet lääkkeiden asianmukaisen säilyttämisen ja jakelun varmistamiseksi;

b) vahvistus ja todiste siitä, että hakijan käytettävissä on asianmukaisesti koulutettu henkilökunta ja erityisesti pätevyysvaatimukset täyttävä vastuuhenkilö, joka täyttää kyseisen jäsenvaltion lainsäädännössä säädetyt edellytykset;

c) sitoumus hakijalle 166 artiklan mukaisesti kuuluvien velvollisuuksien täyttämiseen.

165 artikla

Tukkukauppaluvan myöntäminen

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen virallisten edustajien on tehtävä tarkastus 164 artiklan mukaisesti toimitettujen tietojen oikeellisuuden vahvistamiseksi.

Jos tietojen oikeellisuus vahvistetaan ensimmäisen alakohdan mukaisesti viimeistään 90 päivän kuluttua 164 artiklan mukaisesti toimitetun hakemuksen vastaanottamisesta, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on myönnettävä tai evättävä tukkukauppalupa.

2. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa toimittamaan sähköisesti kaikki tarvittavat lisätiedot tukkukauppaluvan myöntämisen edellyttämistä tiedoista. Tällöin 1 kohdassa säädetyn määräajan kuluminen keskeytyy, kunnes tarvittavat lisätiedot on toimitettu.

3. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi myöntää tukkukauppaluvan tietyin ehdoin.

4. Tukkukauppalupaa sovelletaan ainoastaan luvassa yksilöityihin toimitiloihin.

166 artikla

Tukkukauppaluvan haltijan velvollisuudet

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tukkukauppaluvan haltijat

a) pitävät palveluksessaan henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltion lainsäädännön edellyttämät tukkukauppaa koskevat vaatimukset;

b) antavat jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen virallisille edustajille milloin tahansa pääsyn 164 artiklan 2 kohdan a alakohdassa tarkoitettuihin tiloihinsa, laitteisiinsa ja välineisiinsä;

c) saavat lääketoimituksensa, myös maksutapahtumana, ainoastaan henkilöiltä, joilla itsellään on tukkukauppalupa unionissa tai 163 artiklan 3 kohdassa tarkoitettu valmistuslupa;

d) toimittavat lääkkeitä, myös maksutapahtumana, ainoastaan henkilöille, jotka ovat itse tukkukauppaluvan haltijoita tai joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle;

e) varmistavat, että niiden vastaanottamat lääkkeet eivät ole väärennettyjä, tarkastamalla ulkopakkauksen turvaominaisuudet 67 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan nojalla annetuissa delegoiduissa säädöksissä vahvistettujen vaatimusten mukaisesti;

f) ovat laatineet valmiussuunnitelman, joka takaa valmisteen tehokkaan takaisinvedon, jonka toimivaltainen viranomainen määrää tai joka toteutetaan yhteistyössä kyseisen lääkkeen valmistajan tai myyntiluvan haltijan kanssa;

g) pitävät kirjaa kaikista vastaanottamistaan, lähettämistään ja välittämistään lääkkeistä mainiten ainakin seuraavat tiedot:

i) päivä, jona lääke on vastaanotettu, lähetetty tai välitetty,

ii) lääkkeen nimi,

iii) lääkkeen vastaanotettu, toimitettu tai välitetty määrä,

iv) tapauksen mukaan lääkkeen toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite,

v) lääkkeen eränumero ainakin lääkkeistä, joissa on 67 artiklassa tarkoitetut turvaominaisuudet;

h) pitävät g alakohdassa tarkoitetun kirjanpidon toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten viiden vuoden ajan;

i) noudattavat 160 artiklassa säädettyjä lääkkeiden hyvien jakelutapojen periaatteita;

j) pitävät yllä laatujärjestelmää, jossa esitetään niiden toimintaan liittyvät vastuut, prosessit ja riskienhallintatoimenpiteet;

k) ilmoittavat välittömästi jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja tarvittaessa myyntiluvan haltijalle vastaanottamistaan tai niille tarjotuista lääkkeistä, joiden ne toteavat tai epäilevät olevan lääkeväärennöksiä;

l) takaavat jatkuvasti asianmukaisen lääkevalikoiman riittävän ja jatkuvan tarjonnan tietyn maantieteellisen alueen vaatimusten täyttämiseksi ja toimittavat pyydetyt toimitukset koko kyseisellä alueella kohtuullisessa ajassa, joka määritellään kansallisessa lainsäädännössä;

m) tekevät toimitusvarmuutta koskevaa yhteistyötä ***kaikkien asiaankuuluvien sidosryhmien, mukaan lukien*** myyntiluvan haltijoiden ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten**,** kanssa. **[tark. 282]**

2. Jos lääke on hankittu toiselta tukkukauppiaalta, valmisteet vastaanottavan tukkukauppaluvan haltijan on varmistettava, että toimittajana oleva tukkukauppias noudattaa hyvien jakelutapojen periaatteita. Tähän sisältyy myös sen varmistaminen, onko toimittajana olevalla tukkukauppiaalla tukkukauppalupa tai 163 artiklan 3 kohdassa tarkoitettu valmistuslupa.

3. Jos lääke on hankittu valmistajalta tai maahantuojalta, tukkukauppaluvan haltijan on varmistettava, että valmistajalla tai maahantuojalla on valmistuslupa.

4. Jos lääke on hankittu lääkkeiden välittäjän kautta, tukkukauppaluvan haltijan on varmistettava, että kyseinen lääkkeen välittäjä täyttää 171 artiklassa asetetut vaatimukset.

167 artikla

Lääkkeiden toimitusvelvollisuus

1. Kun on kyse lääkkeiden jakelusta farmaseuttiselle henkilöstölle ja henkilöille, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle, jäsenvaltiot eivät saa asettaa toisen jäsenvaltion myöntämän tukkukauppaluvan haltijalle ankarampia velvollisuuksia, varsinkaan julkisen palvelun velvollisuuksia, kuin mitä ne asettavat henkilöille, joille ne itse ovat myöntäneet luvan vastaavan toiminnan harjoittamiseen.

2. Jäsenvaltiossa markkinoille saatetun lääkkeen tukkukauppiaiden on huolehdittava vastuunsa puitteissa kyseisen lääkkeen riittävästä ja jatkuvasta toimittamisesta apteekeille ja henkilöille, joilla on lupa lääkkeiden jakeluun, niin että kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeet tulevat täytetyiksi.

3. Tämän artiklan täytäntöönpanoa koskevien järjestelyjen olisi lisäksi oltava perusteltavissa kansanterveyden suojelun perusteella ja oltava oikeassa suhteessa suojelun tavoitteisiin perussopimuksen ja erityisesti tavaroiden vapaata liikkuvuutta ja kilpailua koskevien määräysten mukaisesti.

168 artikla

Toimitettujen lääkkeiden mukana seuraavat asiakirjat

1. Luvan saaneen tukkukauppiaan on ~~liitettävä kaikkiin lääketoimituksiin~~***annettava kaikista lääketoimituksista***, jotka menevät henkilölle, jolla on lupa tai oikeus lääkkeen toimittamiseen väestölle kyseisessä jäsenvaltiossa, asiakirja, ***joka voidaan toimittaa sähköisessä muodossa ja*** josta käy ilmi **[tark. 283]**

a) toimituspäivä;

b) lääkkeen nimi ja lääkemuoto;

c) lääkkeen toimitettu määrä;

d) lääkkeen toimittajan ja vastaanottajan nimi ja osoite;

e) lääkkeiden eränumero ainakin valmisteista, joissa on 67 artiklassa tarkoitetut turvaominaisuudet.

2. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeen toimittamisen väestölle, pystyvät toimittamaan tiedot, jotka mahdollistavat jokaisen lääkkeen jakelureitin jäljittämisen.

169 artikla

Tukkukauppaa koskevat kansalliset vaatimukset

Tämän luvun säännökset eivät estä soveltamasta jäsenvaltioiden asettamia tiukempia vaatimuksia, jotka koskevat seuraavien tukkukauppaa:

a) huumausaineet tai psykotrooppiset aineet;

b) verestä peräisin olevat lääkkeet;

c) immunologiset lääkkeet; ja

d) radiofarmaseuttiset lääkkeet.

170 artikla

Tukkukauppa kolmansiin maihin

Jos kyseessä on lääkkeiden tukkukauppa kolmansiin maihin, 162 artiklaa ja 166 artiklan 1 kohdan c alakohtaa ei sovelleta.

Kun tukkukauppiaat toimittavat lääkkeitä kolmansissa maissa oleville henkilöille, niiden on varmistettava, että toimitukset tehdään ainoastaan henkilöille, joilla on lupa tai oikeus vastaanottaa lääkkeitä tukkujakelua tai väestölle toimittamista varten kyseisen kolmannen maan sovellettavien säännösten ja hallinnollisten määräysten mukaisesti.

Edellä olevaa 168 artiklaa sovelletaan lääkkeiden toimittamiseen kolmansiin maihin henkilöille, joilla on lupa tai oikeus toimittaa lääkkeitä väestölle.

171 artikla

Lääkkeiden välittäminen

1. Lääkkeitä välittävien henkilöiden on varmistettava, että välitetyillä lääkkeillä on voimassa oleva myyntilupa.

Lääkkeitä välittävillä henkilöillä on oltava vakituinen osoite ja yhteystiedot unionissa sen varmistamiseksi, että toimivaltaisilla viranomaisilla on tiedossaan heidän tarkat tunnistamis- ja sijaintitietonsa ja että ne voivat olla heihin yhteydessä ja valvoa heidän toimintaansa.

Lääkkeiden välittämiseen sovelletaan soveltuvin osin 166 artiklan 1 kohdan e–j alakohdassa asetettuja vaatimuksia.

2. Lääkkeitä saavat välittää ainoastaan henkilöt, jotka ovat rekisteröityneet sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa heidän 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettu vakituinen osoitteensa sijaitsee. Rekisteröintiä varten näiden henkilöiden on toimitettava sähköisesti toimivaltaiselle viranomaiselle ainakin nimensä, toiminimensä ja vakituisen osoitteensa. Heidän on ilmoitettava viipymättä jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista kyseisten tietojen muutoksista sähköisesti.

Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on tallennettava ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut tiedot julkiseen rekisteriin.

3. Edellä 160 artiklassa tarkoitetuissa periaatteissa on oltava lääkkeiden välittämistä koskevia erityismääräyksiä.

4. Edellä 188 artiklassa tarkoitettujen tarkastusten toteuttamisesta on oltava vastuussa se jäsenvaltio, johon lääkkeitä välittävä henkilö on rekisteröitynyt.

Jos lääkkeitä välittävä henkilö ei noudata tässä artiklassa asetettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi päättää, että kyseinen henkilö poistetaan 2 kohdassa tarkoitetusta rekisteristä. Tässä tapauksessa jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava asiasta kyseiselle henkilölle.

2 jakso

Etämyynti väestölle

172 artikla

Etämyyntiä koskevat yleiset vaatimukset

1. Rajoittamatta kansallista lainsäädäntöä, jossa kielletään lääkemääräystä edellyttävien lääkkeiden tarjoaminen etämyynnillä väestölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla, jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkkeitä tarjotaan etämyynnillä väestölle sellaisten palvelujen avulla, jotka määritellään teknisiä määräyksiä ja tietoyhteiskunnan palveluja koskevia määräyksiä koskevien tietojen toimittamisessa noudatettavasta menettelystä annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä (EU) 2015/1535 ([52]), seuraavin ehdoin:

a) luonnollisella henkilöllä tai oikeushenkilöllä, joka tarjoaa lääkkeitä myyntiin, on lupa tai oikeus toimittaa lääkkeitä väestölle, myös etämyynnillä, sen jäsenvaltion kansallisen lainsäädännön mukaisesti, johon kyseinen henkilö on sijoittautunut ***ja jossa se täyttää tarvittaessa tämän artiklan 2 kohdassa tarkoitetut ehdot***; **[tark. 284]**

b) edellä a alakohdassa tarkoitettu henkilö on ilmoittanut jäsenvaltiolle, johon kyseinen henkilö on sijoittautunut, ainakin seuraavat tiedot:

   i) nimi tai toiminimi sekä sen tuotantopaikan, josta näitä lääkkeitä toimitetaan, pysyvä osoite;

   ii) päivä, jona lääkkeiden tarjoaminen väestölle etämyynnillä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla on aloitettu;

([52]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2015/1535, annettu 9 päivänä syyskuuta 2015, teknisiä määräyksiä ja tietoyhteiskunnan palveluja koskevia määräyksiä koskevien tietojen toimittamisessa noudatettavasta menettelystä (EUVL L 241, 17.9.2015, s. 1).

iii) tarkoitukseen käytettävän verkkosivuston osoite sekä kaikki verkkosivuston tunnistamiseen tarvittavat tiedot;

iv) tarvittaessa tietoyhteiskunnan palvelujen avulla etämyynnillä väestölle tarjottavien lääkkeiden IV luvun mukainen toimitusluokittelu.

Tiedot on saatettava tarpeen mukaan ajan tasalle;

c) lääkkeet ovat määräjäsenvaltion kansallisen lainsäädännön vaatimusten mukaisia 5 artiklan 1 kohdan mukaisesti;

d) rajoittamatta Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2000/31/EY ([53]) säädettyjen tietovaatimusten soveltamista lääkkeitä tarjoavalla verkkosivustolla on vähintään

i) jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tai b alakohdan mukaisesti ilmoitetun viranomaisen yhteystiedot;

ii) hyperlinkki 174 artiklassa tarkoitetulle sijoittautumisjäsenvaltion verkkosivustolle;

iii) jäljempänä 173 artiklassa tarkoitettu yhteinen tunnus, jonka on oltava selvästi esillä verkkosivuston jokaisella sivulla, joka liittyy lääkkeiden etämyyntiin väestölle. Yhteisessä tunnuksessa on oltava hyperlinkki 174 artiklan 1 kohdan c alakohdassa tarkoitetussa luettelossa olevan henkilön tietueeseen.

2. Kansanterveyden suojelemiseksi jäsenvaltiot voivat asettaa ehtoja väestölle etämyynnillä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla tarjottavien lääkkeiden vähittäisjakelulle alueellaan.

3. Jäsenvaltioiden on myös toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että muihin kuin 1 kohdassa tarkoitettuihin henkilöihin, jotka tarjoavat lääkkeitä etämyynnillä väestölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla ja toimivat kyseisten jäsenvaltioiden alueella, kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia, sanotun kuitenkaan rajoittamatta direktiivin 2000/31/EY ja tässä jaksossa asetettujen vaatimusten soveltamista.

173 artikla

Yhteistä tunnusta koskevat vaatimukset

1. On otettava käyttöön yhteinen tunnus, joka on tunnistettavissa kaikkialla unionissa mutta joka mahdollistaa sen jäsenvaltion yksilöimisen, johon lääkkeitä etämyynnillä väestölle tarjoava henkilö on sijoittautunut. Tunnuksen on oltava selvästi esillä verkkosivustoilla, joilla tarjotaan lääkkeitä etämyynnillä väestölle 172 artiklan 1 kohdan d alakohdan mukaisesti.

2. Jotta tätä yhteistä tunnusta käytetään yhdenmukaisesti, komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksiä, jotka koskevat

a) teknisiä, sähköisiä ja suojausta koskevia vaatimuksia, joiden avulla voidaan tarkastaa yhteisen tunnuksen aitous;

b) yhteisen tunnuksen mallia.

Näitä täytäntöönpanosäädöksiä on tarvittaessa muutettava tieteellisen ja teknisen kehityksen huomioon ottamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

174 artikla

Tiedot etämyynnistä väestölle

1. Kunkin jäsenvaltion on perustettava verkkosivusto, joka sisältää ainakin

a) tietoa kansallisesta lainsäädännöstä, jota sovelletaan lääkkeiden tarjoamiseen väestölle etämyynnillä tietoyhteiskunnan palvelujen avulla, mukaan luettuna tieto siitä, että lääkkeiden luokittelussa ja niiden toimitusehdoissa voi olla jäsenvaltiokohtaisia eroja;

([53]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2000/31/EY, annettu 8 päivänä kesäkuuta 2000, tietoyhteiskunnan palveluja, erityisesti sähköistä kaupankäyntiä, sisämarkkinoilla koskevista tietyistä oikeudellisista näkökohdista (direktiivi sähköisestä kaupankäynnistä) (EYVL L 178, 17.7.2000, s. 1).

b) tietoa yhteisen tunnuksen tarkoituksesta;

c) luettelon henkilöistä, jotka tarjoavat lääkkeitä etämyynnillä väestölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla 172 kohdan mukaisesti, sekä näiden verkkosivustojen osoitteet;

d) taustatietoa väestölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla laittomasti toimitettavien lääkkeiden riskeistä.

Verkkosivustolla on oltava hyperlinkki 2 kohdassa tarkoitetulle verkkosivustolle.

2. Lääkevirasto perustaa verkkosivuston, jolla annetaan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b ja d alakohdassa tarkoitetut tiedot sekä tietoa lääkeväärennöksiin sovellettavasta unionin lainsäädännöstä ja jossa on hyperlinkit 1 kohdassa tarkoitetuille jäsenvaltioiden verkkosivustoille. Lääkeviraston verkkosivustolla on nimenomaisesti mainittava, että jäsenvaltioiden verkkosivustot sisältävät tietoa henkilöistä, joilla on lupa tai oikeus toimittaa lääkkeitä etämyyntinä asianomaisessa jäsenvaltiossa.

3. Komissio käynnistää tai edistää yhteistyössä toimivaltaisten viranomaisten kanssa väestölle suunnattuja tiedotuskampanjoita lääkeväärennösten vaaroista. Näillä kampanjoilla lisätään kuluttajien tietoisuutta riskeistä, jotka liittyvät etämyynnin kautta laittomasti toimitettuihin lääkkeisiin, sekä yhteisen tunnuksen ja 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen verkkosivustojen toiminnasta.

XIII luku

Mainonta

175 artikla

Lääkemainonnan määritelmä

1. Tässä luvussa ’lääkemainonnalla’ tarkoitetaan kaikenlaista ovelta ovelle tiedottamista, asiakkaitten hankintaa tai kannustimia, joiden tarkoituksena on edistää lääkkeiden määräämistä, toimittamista, myyntiä tai kulutusta.

Siihen sisältyy erityisesti

a) väestöön kohdistuva lääkemainonta;

b) lääkkeiden määräämiseen, antamiseen tai toimittamiseen oikeutetuille henkilöille suunnattu lääkemainonta;

c) lääke-esittelijöiden käynnit lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden luona;

d) lääkenäytteiden toimittaminen;

e) kannustimet lääkkeiden määräämiseen tai toimittamiseen lahjan tai edun tarjoamisen tai lupaamisen muodossa, olivatpa ne rahana tai luontoissuorituksena~~, paitsi silloin, kun niiden todellinen arvo on vähäinen~~; **[tark. 285]**

f) sellaisten myynninedistämiseen tähtäävien kokousten tukeminen, joihin osallistuu lääkkeiden määräämiseen tai toimittamiseen oikeutettuja henkilöitä;

g) sellaisten tieteellisten kongressien tukeminen, joihin osallistuu lääkkeiden määräämiseen tai toimittamiseen oikeutettuja henkilöitä, sekä erityisesti heidän matka- ja majoituskulujensa maksaminen tuossa yhteydessä;

h) lääkkeisiin liittyvä mainonta, jossa ei viitata tiettyihin nimenomaisiin lääkkeisiin.

2. Tämä luku ei koske

a) myyntipäällysmerkintöjä ja pakkausselosteita, joihin sovelletaan VI luvun säännöksiä;

b) kirjeenvaihtoa, johon mahdollisesti liittyy muuta kuin myynninedistämiseen tähtäävää aineistoa, jota tarvitaan tiettyä lääkettä koskevaan erityiseen kysymykseen vastaamiseksi;

c) asiapohjaisia, tiedottavia ilmoituksia ja viiteasiakirjoja, jotka koskevat esimerkiksi pakkausten muutoksia, varoituksia haittavaikutuksista osana lääkkeisiin liittyviä yleisiä varotoimia, myyntiluetteloita ja hintalistoja, jos ne eivät sisällä lääkkeitä koskevia väitteitä;

d) ihmisten terveyteen tai sairauksiin liittyviä tietoja, edellyttäen, ettei niissä viitata edes epäsuorasti lääkkeisiin.

176 artikla

Lääkemainontaa koskevat yleiset säännökset

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaisen lääkkeen mainonta, jolle ei ole myönnetty myyntilupaa.

2. Lääkemainonnan on kaikilta osiltaan oltava asianomaisen valmisteyhteenvedon tietojen mukaista.

3. Lääkemainonnan

a) on kannustettava lääkkeen järkevään käyttöön esittelemällä se asiallisesti ja liioittelematta sen ominaisuuksia,

b) on oltava paikkansapitävää ja todennettavissa eikä se saa olla harhaanjohtavaa.

b a) on oltava sellaista, että se ei houkuttele lääkkeen liialliseen käyttöön tai väärinkäyttöön. **[tark. 286]**

4. Kaikenlainen mainonta, jolla pyritään tuomaan kielteisesti esiin muita lääkkeitä, on kiellettyä. Myös mainonta, jossa annetaan ymmärtää, että tietty lääke on turvallisempi tai tehokkaampi kuin jokin toinen lääke, on kiellettyä, paitsi jos sen todenmukaisuus osoitetaan ja valmisteyhteenveto tukee sitä ***merkityksellisten käyttöaiheiden ja potilasryhmän osalta***. **[tark. 287]**

177 artikla

Lääkemainontaa koskevat rajoitukset

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä väestöön kohdistuva sellaisten lääkkeiden mainonta, jotka

a) ovat IV luvun mukaisesti saatavissa ainoastaan lääkemääräyksellä;

b) sisältävät aineita, jotka on luokiteltu kansainvälisissä yleissopimuksissa tarkoitetuiksi psykotrooppisiksi tai huumausaineiksi.

b a) ovat 51 artiklan 1 e alakohdassa tarkoitettuja antibiootteja tai mikrobilääkkeitä, joiden osalta on todettu mikrobilääkeresistenssin riski. **[tark. 288]**

2. Lääkkeitä saa mainostaa väestölle, jos ne on koostumuksensa ja käyttötarkoituksensa puolesta tarkoitettu ja suunniteltu käytettäviksi, tarvittaessa farmaseuttisen henkilöstön antamilla ohjeilla, ilman ~~lääkärin~~***terveydenhuollon ammattihenkilön*** suorittamaa diagnoosia, lääkemääräystä tai hoidon seurantaa. **[tark. 289]**

3. Jäsenvaltioilla on alueellaan oikeus kieltää väestöön kohdistuva korvattavien lääkkeiden mainonta.

4. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua kieltoa ei sovelleta ~~lääketeollisuuden suorittamiin ja~~ jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten hyväksymiin rokotuskampanjoihin. **[tark. 290]**

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu kielto ei rajoita direktiivin 2010/13/EU 21 artiklan soveltamista.

6. Jäsenvaltioiden on kiellettävä lääketeollisuuden suora, myynninedistämistarkoituksessa tapahtuva lääkkeiden jakelu väestölle.

178 artikla

Väestöön kohdistuva mainonta

1. Sen estämättä, mitä 177 artiklassa säädetään, kaiken väestöön kohdistuvan lääkemainonnan on

a) oltava laadittu siten, että viestin mainonnallinen tarkoitus käy selvästi ilmi ja että valmiste tunnistetaan selvästi lääkkeeksi;

b) sisällettävä ainakin

i) lääkkeen nimi, sekä yleisnimi, jos lääke sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta;

ii) lääkkeen oikean käytön ***ja hävittämisen*** kannalta välttämättömät tiedot; **[tark. 291]**

iii) nimenomainen, helposti luettava kehotus lukea huolellisesti pakkausselosteen tai ulkopakkauksen ohjeet tapauksen mukaan ***ja ottaa yhteyttä lääkäriin tai farmaseuttiseen henkilöstöön lisätietojen saamiseksi***. **[tark. 292]**

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että väestöön kohdistuva lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen tai sen vaikuttavan aineen nimen tai tavaramerkin, jos se on tarkoitettu ainoastaan muistuttamaan lääkkeestä.

2 a. Komissio antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä täsmentämällä vaatimukset, jotka koskevat lääkkeiden suoraa ja välillistä mainontaa sosiaalisessa mediassa ja muilla media-alustoilla sekä julkisuuden henkilöiden ja vaikuttajien tuotesijoittelua. **[tark. 293]**

179 artikla

Väestöön kohdistuvaa mainontaa koskevat rajoitukset

1. Väestöön kohdistuva lääkemainonta ei saa sisältää mitään aineistoa, joka

a) antaa vaikutelman, että lääkärissäkäynti tai leikkaus on tarpeeton, erityisesti tarjoamalla diagnoosia tai ehdottamalla hoitoa postin välityksellä;

b) antaa ymmärtää, että lääkkeen ottamisen vaikutukset ovat taatut, että siihen ei liity haittavaikutuksia tai että vaikutukset ovat paremmat tai samanlaiset kuin toisen hoidon tai lääkkeen vaikutukset;

c) antaa ymmärtää, että henkilön tavanomaista terveyttä voidaan kohentaa lääkettä nauttimalla;

d) antaa ymmärtää, että lääkkeen nauttimatta jättäminen voisi vaikuttaa henkilön tavanomaiseen terveyteen;

e) kohdistetaan ainoastaan tai pääasiassa lapsiin;

f) viittaa sellaisten tutkijoiden tai terveydenhuollon ammattihenkilöstön tai edellä mainittuun ryhmään kuulumattomien henkilöiden antamiin suosituksiin, jotka kuuluisuutensa vuoksi voisivat kannustaa käyttämään lääkkeitä;

g) samaistaa lääkkeen elintarvikkeeseen, kosmeettiseen valmisteeseen tai muuhun kulutustavaraan;

h) antaa ymmärtää, että lääkkeen turvallisuus tai teho johtuu siitä, että kyseessä on luonnontuote ***eikä kemikaali***; **[tark. 294]**

i) voisi siinä kuvaillun tai yksityiskohtaisesti esitetyn potilaskertomuksen vuoksi johtaa virheelliseen itse tehtyyn diagnoosiin;

j) viittaa väitteisiin parantumisesta sopimattomin, pelästyttävin tai harhaanjohtavin ilmaisuin;

k) käyttää sopimattomalla, pelästyttävällä tai harhaanjohtavalla tavalla kuvallisia esityksiä sairauden tai vamman ihmisruumiissa aiheuttamista muutoksista tai lääkkeen vaikutuksesta ihmisruumiiseen tai sen osiin.

2. Edellä 1 kohdan d alakohdassa säädettyä kieltoa ei sovelleta 177 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuihin rokotuskampanjoihin.

180 artikla

Mainonta henkilöille, joilla on oikeus määrätä, antaa tai toimittaa lääkkeitä

1. Kaiken tietyn lääkkeen määräämiseen, antamiseen tai toimittamiseen oikeutetuille henkilöille suunnatun lääkemainonnan on sisällettävä

a) olennaiset tiedot, jotka ovat yhdenmukaisia valmisteyhteenvedon kanssa;

b) lääkkeen toimitusluokittelu.

Jäsenvaltiot voivat myös edellyttää, että tällainen mainonta sisältää eri pakkaustyyppien myynti- tai ohjehinnat sekä sosiaaliturvajärjestelmien mukaiset korvattavuusehdot.

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että tällainen lääkkeiden määräämiseen, antamiseen ja toimittamiseen oikeutetuille henkilöille suunnattu lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen nimen tai sen kansainvälisen yleisnimen, kun sellainen on olemassa, tai tavaramerkin, jos se on tarkoitettu ainoastaan muistuttamaan lääkkeestä.

181 artikla

Lääkkeen määräämiseen, antamiseen tai toimittamiseen oikeutetuille henkilöille suunnattua mainontaa tukevat aineistot

1. Kaiken lääkettä koskevan asiakirja-aineiston, joka toimitetaan kyseisen lääkkeen myynninedistämisen yhteydessä lääkkeen määräämiseen, antamiseen tai toimittamiseen oikeutetuille henkilöille, on sisällettävä vähintään 180 artiklan 1 kohdassa luetellut tiedot, ja siinä on ilmoitettava päivämäärä, jolloin se laadittiin tai tarkistettiin viimeksi.

2. Kaikkien 1 kohdassa tarkoitettuun asiakirja-aineistoon sisältyvien tietojen on oltava täsmällisiä, ajan tasalla, todennettavia ja riittävän täydellisiä, jotta vastaanottaja voi muodostaa oman käsityksensä asianomaisen lääkkeen hoidollisesta arvosta.

3. Lääketieteellisistä julkaisuista tai muista tieteellisistä töistä otettujen lainausten, taulukoiden ja muun havainnollistavan aineiston, joita käytetään 1 kohdassa tarkoitetussa aineistossa, on oltava tarkasti toistettuja, ja niiden lähde on osoitettava täsmällisesti.

182 artikla

Lääke-esittelijöitä koskevat velvollisuudet

1. Yrityksen, jonka palveluksessa lääke-esittelijät ovat, on annettava heille riittävä koulutus, ja heillä tulee olla riittävät tieteelliset tiedot, jotta he pystyvät antamaan esittelemistään lääkkeistä täsmälliset ja mahdollisimman täydelliset tiedot. Lääke-esittelijöiden antamien tietojen on oltava 176 artiklan mukaisia.

2. Jokaisen käynnin aikana lääke-esittelijöiden on annettava tapaamilleen henkilöille tai pidettävä heidän saatavillaan jokaisen esittelemänsä lääkkeen valmisteyhteenveto sekä, jos jäsenvaltion lainsäädäntö sen sallii, 180 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetut tiedot hinnasta ja korvattavuusehdoista.

3. Lääke-esittelijöiden on toimitettava 187 artiklan 1 kohdassa tarkoitetulle tieteelliselle palvelulle kaikki tiedot mainostamansa lääkkeen käytöstä, erityisesti mahdollisista haittavaikutuksista, jotka heidän tapaamansa henkilöt ovat heille ilmoittaneet.

183 artikla

Lääkkeiden myynninedistäminen

1. Mainostettaessa lääkkeitä henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai toimittaa niitä, ei tällaisille henkilöille saa antaa, tarjota tai luvata lahjoja, rahallista hyötyä tai luontoisetua~~, elleivät ne ole arvoltaan vähäisiä ja liity jollain tavoin lääketieteen tai farmasian harjoittamiseen~~. **[tark. 295]**

2. Vieraanvaraisuuden on myynninedistämistapahtumissa aina oltava rajoitettu niiden pääasialliseen tarkoitukseen, eikä sitä saa ulottaa muihin kuin niihin henkilöihin, joilla on oikeus määrätä tai toimittaa lääkkeitä.

3. Henkilöt, joilla on oikeus määrätä tai toimittaa lääkkeitä, eivät saa pyytää tai hyväksyä mitään 1 kohdassa kiellettyä tai 2 kohdan vastaista kannustinta.

4. Edellä 1, 2 ja 3 kohdassa vahvistetut säännöt eivät vaikuta jäsenvaltioissa olemassa oleviin toimenpiteisiin tai kauppatapoihin, jotka koskevat hintoja, voittomarginaaleja ja alennuksia.

184 artikla

Vieraanvaraisuus tieteellisten tapahtumien yhteydessä

Edellä 183 artiklan 1 kohdassa vahvistetut säännökset eivät estä vieraanvaraisuuden tarjoamista, suoraan tai välillisesti, puhtaasti ammatillisissa tai tieteellisissä tarkoituksissa järjestetyissä tapahtumissa. Tällaisen vieraanvaraisuuden on aina oltava tiukasti rajoitettu tapahtuman tieteellisiin päätavoitteisiin. Sitä ei saa ulottaa muihin kuin niihin henkilöihin, joilla on oikeus määrätä tai toimittaa lääkkeitä.

185 artikla

Lääkenäytteiden jakaminen

1. Lääkkeiden ilmaisnäytteitä voidaan jakaa poikkeuksellisesti ja ainoastaan lääkkeiden määräämiseen oikeutetuille henkilöille seuraavin edellytyksin:

a) näytteiden määrä vuotta ja lääkkeen määräämiseen oikeutettua henkilöä kohden on rajoitettu;

b) kaiken näytteiden jakamisen on tapahduttava lääkkeen määräämiseen tai toimittamiseen oikeutetun henkilön kirjallisesta pyynnöstä, joka on päivätty ja allekirjoitettu;

c) näytteiden toimittamiseen oikeutettujen henkilöiden on ylläpidettävä riittävää valvonta- ja vastuujärjestelmää;

d) mikään näyte ei saa olla suurempi kuin pienin markkinoilla oleva pakkaus;

e) jokainen näyte on merkittävä tekstillä ”ilmainen lääkenäyte – ei myytäväksi” tai muulla vastaavan sisältöisellä ilmauksella;

f) jokaiseen näytteeseen on liitettävä jäljennös valmisteyhteenvedosta;

g) sellaisia lääkenäytteitä ei saa jakaa, jotka sisältävät ***antibiootteja tai*** kansainvälisissä yleissopimuksissa tarkoitetuiksi psykotrooppisiksi tai huumausaineiksi luokiteltuja aineita. **[tark. 296]**

2. Ilman lääkemääräystä toimitettavien lääkkeiden ilmaisnäytteitä voidaan jakaa poikkeuksellisesti myös henkilöille, joilla on oikeus toimittaa niitä, 1 kohdassa säädetyin edellytyksin.

3. Jäsenvaltiot voivat asettaa lisärajoituksia tiettyjen lääkenäytteiden jakelulle.

186 artikla

Mainontaa koskevien säännösten täytäntöönpano jäsenvaltioissa

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkemainonnan valvomiseksi on olemassa riittävät ja tehokkaat menetelmät. ***Ainakin väestölle kohdennetussa mainonnassa*** tällaisten menetelmien~~, jotka voivat perustua~~ ***on perustuttava*** ennakkotarkastusjärjestelmään~~, on~~ ***ja*** joka tapauksessa sisällettävä säännökset, joiden mukaisesti henkilöt tai järjestöt, joiden edun katsotaan kansallisen lainsäädännön mukaan edellyttävän minkä tahansa tämän luvun kanssa yhteensopimattoman mainoksen kieltämistä, voivat nostaa kanteen sellaista mainosta vastaan tai saattaa kyseisen mainoksen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen käsiteltäväksi, jotta tämä joko ratkaisee valitukset tai ryhtyy tarpeellisiin oikeudellisiin toimenpiteisiin. **[tark. 297]**

2. Jäsenvaltioiden on annettava 1 kohdassa tarkoitettujen säännösten mukaisesti jäsenvaltioiden tuomioistuimille tai toimivaltaisille viranomaisille valtuudet, joilla ne voivat, katsoessaan sellaiset toimenpiteet tarpeellisiksi ottaen huomioon kaikki asiaan liittyvät etunäkökohdat ja erityisesti yleisen edun,

a) määrätä harhaanjohtavan mainonnan keskeytettäväksi tai ryhtyä tarpeellisiin oikeudellisiin toimenpiteisiin keskeyttämisen määräämiseksi; tai

b) jos harhaanjohtavaa mainontaa ei ole vielä julkaistu, mutta julkaiseminen on lähellä, kieltää kyseisen julkaisemisen tai ryhtyä tarpeellisiin oikeudellisiin toimenpiteisiin kiellon määräämiseksi sen julkaisemiselle.

Jäsenvaltioiden on annettava jäsenvaltioiden tuomioistuimille tai toimivaltaisille viranomaisille valtuudet toteuttaa ensimmäisen alakohdan a ja b alakohdassa tarkoitettuja toimia, vaikka ei olisi todisteita todellisesta menetyksestä tai vahingosta taikka mainostajan tahallisuudesta tai huolimattomuudesta.

3. Jäsenvaltioiden on säädettävä kiireellisestä menettelystä, jota noudattaen 2 kohdassa tarkoitetut toimenpiteet voidaan toteuttaa joko väliaikaisina tai lopullisina.

Jokainen jäsenvaltio päättää, kumman ensimmäisessä alakohdassa säädetyistä vaihtoehdosta se valitsee.

4. Jäsenvaltiot voivat antaa tuomioistuimille tai jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille harhaanjohtavan, lopullisella päätöksellä keskeytettäväksi määrätyn mainonnan jatkuvien vaikutusten poistamiseksi valtuudet

a) vaatia asianomaisen päätöksen julkaisemista kokonaan tai osittain ja sellaisessa muodossa kuin ne pitävät riittävänä;

b) vaatia lisäksi oikaisun julkaisemista.

4 a. Jäsenvaltion on perustettava ja ylläpidettävä kansallista avoimuusrekisteriä varojen siirroista, jotka liittyvät 175, 177, 180 ja 182–185 artiklassa tarkoitettuihin lääkkeiden määräämiseen oikeutettuihin henkilöihin kohdennettuihin mainontatoimiin. Komissio julkaisee verkkosivustollaan luettelon kaikista kansallisista rekistereistä. **[tark. 298]**

4 b. Tämän artiklan 4 a kohdassa tarkoitettuihin kansallisiin rekistereihin on sisällyttävä ainakin seuraavat tiedot:

a) myyntiluvan haltijan nimi;

b) lääkkeiden määräämiseen oikeutetun henkilön nimi;

c) kyseinen lääke;

d) 175 artiklan 1 kohdan toisen alakohdan b–g alakohdassa ja 184 artiklassa tarkoitetun mainostoiminnan tyyppi;

e) rahallinen arvo. **[tark. 299]**

4 c. Myyntiluvan haltijoiden on käytettävä 4 a kohdassa tarkoitettua kansallista avoimuusrekisteriä 4 b kohdassa tarkoitettujen tietojen toimittamiseen kaikista henkilöistä, jotka ovat oikeutettuja määräämään lääkkeitä siinä jäsenvaltiossa, jossa tällaista toimintaa harjoitetaan. **[tark. 300]**

5. Edellä olevan 1–***4 c*** kohdan soveltaminen ei sulje pois ~~itsesääntelyn toimielinten~~***itsesääntelyelinten*** suorittamaa lääkemainonnan vapaaehtoista valvontaa ~~ja näihin toimielimiin turvautumista, jos asioiden käsittely tällaisissa toimielimissä on mahdollista 1 kohdassa tarkoitettujen oikeudellisten tai hallinnollisten menettelyjen lisäksi.~~ **[tark. 301]**

187 artikla

Myyntiluvan haltijan suorittama mainontaa koskevien säännösten täytäntöönpano

1. Myyntiluvan haltijoiden on perustettava yritykseensä tai voittoa tavoittelemattomaan yhteisöönsä tieteellinen palvelu, joka on vastuussa niiden markkinoille saattamia lääkkeitä koskevista tiedoista.

2. Myyntiluvan haltijan on

a) pidettävä lääkemainonnan valvonnasta vastaavien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai toimielinten saatavilla tai toimitettava niille näyte kaikista sen yrityksestä tai voittoa tavoittelemattomista yhteisöistä lähtöisin olevista mainoksista sekä selvitys, joka osoittaa mainoksen kohderyhmän, levittämistavan ja ensimmäisen levittämispäivämäärän;

b) varmistettava, että sen yrityksen tai voittoa tavoittelemattomien yhteisöjen lääkemainonta on tämän luvun vaatimusten mukaista;

c) osoitettava, että sen yrityksen tai voittoa tavoittelemattomien yhteisöjen palkkaamat lääke-esittelijät ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja täyttävät heille 182 artiklan 2 ja 3 kohdassa asetetut velvollisuudet;

d) toimitettava lääkemainonnan valvonnasta vastaaville jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tai toimielimille tehtävien suorittamiseksi tarvittavat tiedot ja apu;

d a) ilmoitettava toiminnasta kansallisiin rekistereihin 186 artiklan 4 c kohdan mukaisesti; **[tark. 302]**

e) varmistettava, että lääkemainonnan valvonnasta vastaavien jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai toimielinten tekemiä päätöksiä noudatetaan heti ja täydellisesti.

3. Jäsenvaltiot eivät saa kieltää saman lääkkeen yhteisiä myynninedistämistoimia, joita myyntiluvan haltija ja yksi tai useampi haltijan nimeämä yritys harjoittavat.

XIV luku

Valvonta ja tarkastukset

1 jakso

Valvonta

188 artikla

Valvonta- ja tarkastusjärjestelmä

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on yhteistyössä lääkeviraston ja tarvittaessa muiden jäsenvaltioiden kanssa varmistettava tämän direktiivin sääntöjen, erityisesti 160 ja 161 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteiden noudattaminen.

Ensimmäisen alakohdan soveltamiseksi jäsenvaltion toimivaltaisella viranomaisella on oltava käytössä valvontajärjestelmä, johon sisältyvät seuraavat toimenpiteet:

a) ennalta ilmoitetut ja tarvittaessa ilman ennakkoilmoitusta suoritettavat paikalla tehtävät tarkastukset;

b) etätarkastukset, silloin kun se on perusteltua;

c) vaatimustenmukaisuuden valvontatoimet;

d) edellä a, b ja c alakohdassa tarkoitettujen toimenpiteiden tehokas seuranta.

2. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten ja lääkeviraston on vaihdettava tietoja 1 kohdan toisen alakohdan a ja b alakohdassa tarkoitetuista suunnitelluista tai suoritetuista tarkastuksista ja tehtävä yhteistyötä tällaisten tarkastusten koordinoinnissa.

3. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen viralliset edustajat toteuttavat 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetut toimenpiteet

a) sopivalla, riskeihin perustuvalla tiheydellä unionissa tai kolmansissa maissa sijaitsevissa lääkkeiden valmistajien toimitiloissa, mukaan lukien tarvittaessa keskitetyt tai hajautetut tuotantopaikat, tai niiden toiminnan osalta sekä unionissa sijaitsevissa lääkkeiden tukkukauppiaiden toimitiloissa tai niiden toiminnan osalta;

b) sopivalla, riskeihin perustuvalla tiheydellä unionissa tai kolmansissa maissa sijaitsevissa vaikuttavien aineiden valmistajien toimitiloissa tai niiden toiminnan osalta sekä unionissa sijaitsevissa vaikuttavien aineiden maahantuojien ja jakelijoiden toimitiloissa tai niiden toiminnan osalta.

4. Määrittääkseen 3 kohdan b alakohdassa tarkoitetun riskeihin perustuvan asianmukaisen tiheyden jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi

a) hyödyntää luotettujen unionin ulkopuolisten sääntelyviranomaisten tarkastusraportteja;

b) ottaa huomioon, sijaitseeko vaikuttavan aineen valmistaja kolmannessa maassa, joka sisältyy 159 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuun luetteloon.

5. Jos jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen pitää sitä tarpeellisena, erityisesti jos on syytä epäillä, että tämän direktiivin sääntöjä, mukaan lukien 160 ja 161 artiklassa tarkoitetut hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet, ei ole noudatettu, ***tai riskinarvioinnin perusteella,*** sen viralliset edustajat voivat toteuttaa 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetut toimenpiteet seuraavien toimitiloissa tai toiminnan osalta: **[tark. 303]**

a) lääkkeiden valmistajat tai maahantuojat, jotka hakevat valmistus- tai tuontilupaa, tai tukkukauppiaat, jotka hakevat tukkukauppalupaa;

b) vaikuttavien aineiden tuottajat, jotka hakevat rekisteröintiä, tai valmistuspaikat, jotka hakevat rekisteröintiä hajautetuksi valmistuspaikaksi;

c) myyntiluvan haltijat;

d) lääkkeiden ***jakelijat*** tai vaikuttavien aineiden ***valmistajat tai*** jakelijat, jotka sijaitsevat kolmansissa maissa; **[tark. 304]**

e) apuaineiden, toiminnallisten apuaineiden, lähtöaineiden tai välituotteiden valmistajat, jotka sijaitsevat sen alueella tai kolmannessa maassa;

f) apuaineiden, toiminnallisten apuaineiden, lähtöaineiden tai välituotteiden maahantuojat, jotka sijaitsevat sen alueella;

g) lääkkeitä välittävät henkilöt, jotka sijaitsevat sen alueella.

5 a. Lääkevirasto laatii unionin tietokannan käyttöä koskevan ohjeiston. **[tark. 305]**

6. Edellä 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetut toimenpiteet voidaan toteuttaa myös jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, komission tai lääkeviraston pyynnöstä unionissa tai kolmansissa maissa tai tarvittaessa pyytämällä virallista lääkevalvontalaboratoriota tai kyseisen jäsenvaltion tähän tarkoitukseen nimeämää laboratoriota testaamaan näytteitä.

7. Kunkin jäsenvaltion on varmistettava, että sen toimivaltaisten viranomaisten virallisilla edustajilla on valtuudet ja velvollisuus toteuttaa yksi tai useampi seuraavista toimista:

a) tarkastaa lääkkeiden, vaikuttavien aineiden tai apuaineiden valmistajien tuotantolaitokset ja kaupalliset laitokset sekä kaikki laboratoriot, joiden tehtäväksi valmistusluvan haltija on antanut todentamisia ja tarkastuksia 8 artiklan nojalla;

b) ottaa tarkastuksen aikana näytteitä tai pyytää näytteitä osana 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettuja toimenpiteitä, mukaan lukien tarvittava olennainen testausmateriaali tai reagenssi, jotta virallinen lääkevalvontalaboratorio tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen nimeämä laboratorio voi suorittaa riippumattomia testejä;

c) tarkastaa myyntiluvan haltijan tai sellaisten yritysten, joille myyntiluvan haltija on antanut tehtäväksi IX luvussa kuvattujen tehtävien toteuttamisen, toimitilat, tallenteet, asiakirjat ja lääketurvajärjestelmän kantatiedoston.

8. Edellä 1 kohdan toisen alakohdan a ja b alakohdassa tarkoitetut tarkastukset on suoritettava 190 artiklassa tarkoitettujen periaatteiden mukaisesti.

9. Kunkin 3 ja 5 kohdan mukaisesti suoritetun tarkastuksen jälkeen asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava raportti siitä, ovatko tarkastetut valmistustoiminnot 160 ja 161 artiklassa tarkoitettujen hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen mukaisia.

10. Sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jonka viralliset edustajat suorittivat tarkastuksia 3 ja 5 kohdan mukaisesti, on toimitettava raporttiluonnoksensa tarkastetulle yksikölle.

11. Ennen raportin hyväksymistä jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava tarkastetulle yksikölle tilaisuus esittää huomautuksia.

12. Jäsenvaltio, komissio tai lääkevirasto voi edellyttää kolmanteen maahan sijoittautuneen lääkkeen tai vaikuttavan aineen valmistajan suostuvan tässä artiklassa tarkoitettuun tarkastukseen, sanotun kuitenkaan rajoittamatta unionin ja kolmasien maiden välillä mahdollisesti tehtyjen sopimusten soveltamista.

13. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on 90 päivän kuluessa 3 ja 5 kohdan mukaisesti suoritetun tarkastuksen päättymisestä annettava tarkastetulle yksikölle todistus hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen noudattamisesta, jos tarkastuksen tulos osoittaa, että tarkastettu yksikkö noudattaa 160 ja 161 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita.

14. Jos 3, 4 ja 5 kohdan mukaisesti suoritetun tarkastuksen tulokset osoittavat, että tarkastettu yksikkö ei noudata 160 ja 161 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on annettava lausunto vaatimustenvastaisuudesta.

15. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on talletettava myöntämänsä hyvää tuotantotapaa ja hyviä jakelutapoja koskevat todistukset unionin tietokantaan, jota lääkevirasto hallinnoi unionin puolesta. Jäsenvaltioiden toimivaltaisen viranomaisen on 157 artiklan mukaisesti tallennettava tietokantaan myös tiedot, jotka koskevat vaikuttavien aineiden maahantuojien, tuottajien ja jakelijoiden sekä hajautettua valmistustoimintaa harjoittavien hajautettujen valmistuspaikkojen rekisteröintiä, mukaan lukien niiden tietokannassa oleva linkki päävalmistuspaikan valmistuslupaan.

16. Jos 5 kohdan mukaisesti suoritetun tarkastuksen tuloksena todetaan, että tarkastettu yksikkö ei noudata 160 ja 161 artiklassa tarkoitettuja lakisääteisiä vaatimuksia tai hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita, tiedot on tallennettava 15 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

17. Jos 7 kohdan c alakohdan mukaisesti suoritetun toiminnan perusteella päätellään, että myyntiluvan haltija ei noudata lääketurvajärjestelmää, sellaisena kuin se on kuvattu lääketurvajärjestelmän kantatiedostossa, eikä IX lukua, kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on saatettava puutteet myyntiluvan haltijan tietoon ja annettava tälle mahdollisuus toimittaa huomautuksia.

Tällaisessa tapauksessa kyseisen jäsenvaltion on ilmoitettava asiasta toisille jäsenvaltioille, lääkevirastolle ja komissiolle.

Tarvittaessa kyseisen jäsenvaltion on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että myyntiluvan haltijaan kohdistetaan 206 artiklassa säädettyjä tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia.

189 artikla

Tarkastuksia koskeva yhteistyö

1. Yhden tai useamman toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä 188 artiklan 3 ja 5 kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia voivat suorittaa useamman kuin yhden jäsenvaltion viralliset edustajat yhdessä lääkeviraston tarkastajien kanssa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 52 artiklan 2 kohdan a alakohdan mukaisesti, jäljempänä 'yhteinen tarkastus'.

Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, joka vastaanottaa yhteistä tarkastusta koskevan pyynnön, on kaikin kohtuullisesti toteutettavissa olevin toimin pyrittävä hyväksymään pyyntö ja koordinoimaan ja tukemaan yhteistä tarkastusta, jos

a) on osoitettu tai on perusteltu syy epäillä, että pyynnön vastaanottaneen jäsenvaltion alueella toteutetut toimet aiheuttavat turvallisuutta tai laatua koskevan riskin yhteistä tarkastusta pyytävän toimivaltaisen viranomaisen jäsenvaltiossa;

b) yhteistä tarkastusta pyytävän jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset tarvitsevat yhteisen tarkastuspyynnön vastaanottaneessa jäsenvaltiossa saatavilla olevaa teknistä erityisasiantuntemusta;

c) pyynnön vastaanottaneen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on samaa mieltä siitä, että yhteisen tarkastuksen tekemiseen on muita perusteltuja syitä, kuten tarkastajien koulutus tai hyvien käytäntöjen jakaminen.

2. Yhteiseen tarkastukseen osallistuvien toimivaltaisten viranomaisten on tehtävä ennen tarkastusta sopimus, jossa määritellään vähintään seuraavat:

a) yhteisen tarkastuksen soveltamisala ja tavoite;

b) osallistuvien tarkastajien tehtävät tarkastuksen aikana ja sen jälkeen, mukaan lukien tarkastusta johtavan viranomaisen nimeäminen;

c) kunkin toimivaltaisen viranomaisen valtuudet ja vastuualueet.

3. Yhteiseen tarkastukseen osallistuvien toimivaltaisten viranomaisten on sitouduttava kyseisessä sopimuksessa hyväksymään yhdessä tarkastuksen tulokset.

4. Jos yhteinen tarkastus suoritetaan jossakin jäsenvaltiossa, yhteistä tarkastusta johtavan toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että yhteinen tarkastus suoritetaan sen jäsenvaltion kansallisen lainsäädännön mukaisesti, jossa yhteinen tarkastus suoritetaan.

5. Jäsenvaltiot voivat laatia yhteisiä tarkastusohjelmia rutiininomaisesti tehtävien yhteisten tarkastusten helpottamiseksi. Jäsenvaltiot voivat toteuttaa tällaisia ohjelmia 2 ja 3 kohdassa tarkoitetun sopimuksen mukaisesti.

6. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi pyytää toisen jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista ottamaan hoitaakseen jonkin 188 artiklan 3 ja 5 kohdassa tarkoitetuista tarkastuksistaan.

7. Kyseisen toisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava pyynnön esittäneelle toimivaltaiselle viranomaiselle 10 päivän kuluessa, hyväksyykö se tarkastuksen suorittamista koskevan pyynnön. Jos se hyväksyy pyynnön, se on toimivaltaisena viranomaisena vastuussa tämän jakson mukaisten tarkastusten suorittamisesta.

8. Edellä olevan 6 kohdan soveltamiseksi, ja kun pyyntöön on suostuttu, pyynnön esittäneen toimivaltaisen viranomaisen on hyvissä ajoin toimitettava tarkastuksen suorittamiseksi tarvittavat asiaankuuluvat tiedot pyynnön hyväksyneelle jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

190 artikla

Tarkastuksia koskevat suuntaviivat

1. Komissio voi hyväksyä täytäntöönpanosäädöksiä, joissa vahvistetaan periaatteet, joita sovelletaan

a) 188 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun valvontajärjestelmään;

b) 189 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuihin yhteisiin tarkastuksiin;

c) jäsenvaltioiden ja lääkeviraston väliseen tietojenvaihtoon ja yhteistyöhön tarkastusten koordinoimiseksi valvontajärjestelmässä; ja

d) luotettuihin unionin ulkopuolisiin sääntelyviranomaisiin

Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 214 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

2. Jäsenvaltioiden on yhteistyössä lääkeviraston kanssa vahvistettava 142 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun valmistusluvan ja 163 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun tukkukauppaluvan, 188 artiklassa tarkoitetun raportin sekä 188 artiklan 13 kohdassa tarkoitettujen hyvää tuotantotapaa koskevien todistusten ja hyviä jakelutapoja koskevien todistusten muoto ja sisältö.

2 jakso

Tarkastukset

191 artikla

Lääkkeiden tarkastukset

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen myyntiluvan haltija, ja tarvittaessa valmistusluvan haltija, toimittavat todisteet liitteessä I vahvistettujen menetelmien mukaisesti suoritetuista lääkkeen tai sen ainesosien tarkastuksista sekä valmistusprosessin välivaiheessa suoritetuista tarkastuksista.

192 artikla

Immunologisia lääkkeitä koskevien tarkastusraporttien toimittaminen

Edellä olevan 191 artiklan soveltamiseksi jäsenvaltiot voivat vaatia, että immunologisten lääkkeiden valmistajat toimittavat jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle jäljennökset kaikista pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön 153 artiklan mukaisesti allekirjoittamista tarkastusraporteista.

193 artikla

Jäsenvaltioiden suorittama tiettyjen lääkkeiden erien tarkastus

1. Jos jäsenvaltio pitää sitä kansanterveyden kannalta tarpeellisena, se voi vaatia, että

a) elävien rokotteiden,

b) pikkulasten ja muiden riskiryhmien primaariseen rokotukseen käytettävien immunologisten lääkkeiden,

c) kansanterveydellisissä rokotusohjelmissa käytettävien immunologisten lääkkeiden,

d) uusien immunologisten lääkkeiden taikka uutta tai muunneltua tai kyseiselle valmistajalle uutta teknologiaa käyttämällä valmistettujen immunologisten lääkkeiden, yleensä myyntiluvassa mainittuna siirtymäaikana,

myyntiluvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta valmisteen pakkaamattomasta erästä tai pakatusta valmiste-erästä virallisen lääkevalvontalaboratorion tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittaman laboratorion tutkittavaksi ennen kuin ne luovutetaan markkinoille, paitsi jos toisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on aikaisemmin tutkinut kyseessä olevan erän ja ilmoittanut sen täyttävän hyväksytyt laatuvaatimukset. Tällöin toisen jäsenvaltion antama vaatimustenmukaisuusvakuutus on tunnustettava suoraan. Jäsenvaltioiden on huolehdittava, että jokainen tällainen tutkimus suoritetaan 30 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta.

2. Jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat – jos jäsenvaltion lainsäädännössä niin säädetään kansanterveyden turvaamiseksi – vaatia, että ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden myyntiluvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta valmisteen pakkaamattomasta erästä tai pakatusta valmiste-erästä virallisen lääkevalvontalaboratorion tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittaman laboratorion tutkittavaksi ennen kuin ne luovutetaan vapaaseen liikkeeseen, paitsi jos toisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset ovat aiemmin tutkineet kyseessä olevan erän ja ilmoittaneet sen täyttävän hyväksytyt laatuvaatimukset. ***Tällöin toisen jäsenvaltion antama vaatimustenmukaisuusvakuutus on tunnustettava.*** Jäsenvaltioiden on huolehdittava, että jokainen tällainen tutkimus suoritetaan 60 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta. **[tark. 306]**

194 artikla

~~Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien~~***Ihmisperäisistä aineista johdettujen*** lääkkeiden valmistusprosessit
[tark. 307]

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ~~ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien~~***ihmisperäisistä aineista johdettujen*** lääkkeiden valmistuksessa käytetyt valmistus- ja puhdistusprosessit ovat oikein validoidut, niiden avulla on mahdollista varmistua jatkuvasti valmistuserien yhdenmukaisuudesta ja niillä taataan, sikäli kuin se tekniikan kehityksen kannalta on mahdollista, ettei ~~ominaisia viruskontaminaatioita esiinny~~***ihmisten terveyteen kohdistu merkityksellisiä riskejä, kuten kontaminaatioita***. **[tark. 308]**

2. Tätä varten valmistajien on ilmoitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ~~menetelmä, jota~~***menetelmät, joita*** ne käyttävät ~~patogeenisten virusten, jotka voivat levitä ihmisvereen tai -veriplasmaan perustuvien lääkkeiden välityksellä, vähentämiseen tai tuhoamiseen~~***ihmisperäisten aineiden laadun ja turvallisuuden varmistamiseen asetuksessa (EU) 2024/1938 säädetyn mukaisesti***. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi luovuttaa näytteet pakkaamattomasta valmisteesta tai lääkkeestä valtion laboratorion tai tähän tarkoitukseen osoitetun laboratorion tutkittavaksi joko 29 artiklan mukaisesti tapahtuvan hakemuksen arvioinnin yhteydessä tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen. **[tark. 309]**

XV luku

Myyntilupien rajoitukset

195 artikla

Myyntiluvan keskeyttäminen, peruuttaminen tai myyntiluvan ehtojen muuttaminen

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komission on keskeytettävä tai peruutettava lääkkeen myyntilupa taikka muutettava sitä, jos katsotaan, että lääke on haitallinen, että sillä ei ole terapeuttista tehoa, että hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa tai että lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua. Lääkkeellä ei katsota olevan terapeuttista tehoa, kun on osoitettu, että sillä ei voida saavuttaa hoidollisia tuloksia.

2. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi keskeyttää tai peruuttaa myyntiluvan taikka muuttaa sitä, jos on havaittu ympäristöön tai kansanterveyteen kohdistuva vakava riski, johon myyntiluvan haltija ei ole puuttunut riittävästi***, ja jos riskejä ei voida lieventää, kun myyntilupa on myönnetty 44 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan h alakohdassa tai 87 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan c alakohdassa täsmennetyin ehdoin. Kaikissa tällaisissa päätöksissä on otettava huomioon lääkkeen kliiniset hyödyt ja potilaiden tarpeet, mukaan lukien saatavilla olevat vaihtoehtoiset hoidot.*** **[tark. 310]**

3. Myyntilupa voidaan keskeyttää tai peruuttaa taikka sitä voidaan muuttaa myös, jos ilmenee, että 6 ja 9–14 artiklassa ja liitteessä I–V edellytetyt hakemuksen tueksi esitetyt tiedot ovat virheellisiä tai niitä ei ole muutettu 90 artiklan mukaisesti, tai jos jotakin 44, 45 ja 87 artiklassa tarkoitettua ehtoa ei ole täytetty tai 191 artiklassa tarkoitettuja tarkastuksia ei ole suoritettu.

4. Edellä olevaa 2 kohtaa sovelletaan myös tapauksissa, joissa lääkkeen valmistusta ei suoriteta liitteen I nojalla toimitettujen tietojen mukaisesti tai joissa tarkastuksia ei suoriteta noudattaen liitteen I mukaisesti selostettuja tarkastusmenetelmiä.

5. Jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komission on keskeytettävä tai peruutettava myyntilupa tietyn valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta, jos jokin 143 artiklassa säädetty vaatimus ei enää täyty.

196 artikla

Lääkkeen toimituskielto tai markkinoilta poistaminen

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komission on toteutettava, tämän kuitenkaan rajoittamatta 195 artiklassa säädettyjen toimenpiteiden soveltamista, kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen toimittaminen kielletään ja lääke vedetään pois markkinoilta, jos katsotaan, että

a) lääke on haitallinen;

b) siltä puuttuu terapeuttinen teho;

c) hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa;

d) sen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua;

e) lääkkeen tai ainesosien tutkimuksia tai valmistusprosessin välivaiheessa tehtäviä tarkastuksia ei ole suoritettu tai jotakin muuta valmistusluvan myöntämiseen liittyvää vaatimusta tai velvollisuutta ei ole täytetty; tai

f) myyntiluvan haltija on havainnut ympäristölle tai kansanterveydelle ympäristön välityksellä aiheutuvan vakavan riskin, eikä myyntiluvan haltija ole puuttunut siihen riittävästi***, kun myyntilupa on myönnetty 44 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan h alakohdassa ja 87 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan c alakohdassa täsmennetyin ehdoin; kaikissa tällaisissa päätöksissä on myös otettava huomioon lääkkeen kliiniset hyödyt ja potilaiden tarpeet, mukaan lukien saatavilla olevat vaihtoehtoiset hoidot***. **[tark. 311]**

2. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi rajoittaa valmisteen toimituskiellon tai markkinoilta poistamisen koskemaan kiistanalaisia eriä.

3. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai keskitetyn myyntiluvan tapauksessa komissio voi poikkeustapauksissa ja tiettynä siirtymäaikana sallia lääkkeen, jonka toimittaminen on kielletty tai joka on vedetty markkinoilta 1 ja 2 kohdan mukaisesti, toimittamisen potilaille, joita jo hoidetaan kyseisellä lääkkeellä.

197 artikla

Epäillyt lääkeväärennökset ja lääkkeet, joissa epäillään olevan laatuvirheitä

1. Jäsenvaltioilla on oltava käytössä järjestelmä, jolla pyritään estämään terveydelle vaarallisiksi epäiltyjen lääkkeiden päätyminen potilaille.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun järjestelmän on katettava epäiltyjä lääkeväärennöksiä sekä lääkkeitä, joissa epäillään olevan laatuvirheitä, koskevien ilmoitusten vastaanottaminen ja käsittely. Järjestelmän on myös katettava myyntiluvan haltijoiden suorittamat lääkkeiden takaisinvedot ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten – tai keskitettyjen myyntilupien osalta komission – määräämät lääkkeiden markkinoilta poistamiset kaikilta toimitusketjun toimijoilta sekä tavanomaisena työaikana että sen ulkopuolella. Järjestelmän on mahdollistettava myös lääkkeiden takaisinveto niitä saaneilta potilailta, tarvittaessa terveydenhuollon ammattihenkilöstön avustuksella.

3. Jos lääke aiheuttaa tai sen epäillään aiheuttavan vakavan kansanterveysriskin, sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa kyseessä oleva valmiste ensimmäiseksi yksilöitiin, on ilman aiheetonta viivytystä annettava ilmoitus nopeassa hälytysjärjestelmässä kaikille jäsenvaltioille ja kaikille toimitusketjun toimijoille kyseisessä jäsenvaltiossa. Jos tällaisten lääkkeiden todetaan päätyneen potilaille, on annettava 24 tunnin kuluessa kiireellinen yleinen tiedonanto kyseisten lääkkeiden vetämiseksi takaisin potilailta. Tiedonannoissa on oltava riittävästi tietoa epäillystä laatuvirheestä tai väärennöksestä ja niihin liittyvistä riskeistä.

198 artikla

Valmistusluvan keskeyttäminen tai peruuttaminen

Edellä 196 artiklassa määriteltyjen toimenpiteiden lisäksi jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi määrätä lääkkeiden valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin keskeytettäväksi tilapäisesti taikka keskeyttää tai peruuttaa valmistusluvan tietyn valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta, jos 144, 147, 153 ja 191 artiklaa ei noudateta.

199 artikla

Epääminen, keskeyttäminen tai peruuttaminen direktiivin asettamissa rajoissa

1. Lääkkeen myyntilupaa ei saa evätä, keskeyttää eikä peruuttaa muilla kuin tässä direktiivissä säädetyillä perusteilla.

2. Päätöstä lääkkeen valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin tilapäisestä keskeyttämisestä, lääkkeen toimituskiellosta tai markkinoilta poistamisesta ei saa tehdä muilla kuin 195 artiklan 5 kohdassa ja 196 artiklassa säädetyillä perusteilla.

XVI luku

Yleiset säännökset

200 artikla

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset

1. Jäsenvaltioiden on nimettävä toimivaltaiset viranomaiset suorittamaan tässä direktiivissä säädettyjä tehtäviä.

2. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että käytettävissä on riittävät taloudelliset resurssit henkilöstön ja muiden sellaisten resurssien***, myös asianmukaisen digitaalisen infrastruktuurin,*** hankkimiseksi, joita toimivaltaiset viranomaiset tarvitsevat tässä direktiivissä ja [tarkistetussa asetuksessa (EY) N:o 726/2004] edellytettyjen toimien suorittamiseen. **[tark. 312]**

3. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on tehtävä yhteistyötä keskenään sekä lääkeviraston ja komission kanssa suorittaessaan tämän direktiivin ja [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] mukaisia tehtäviään asianmukaisen soveltamisen ja täytäntöönpanon varmistamiseksi. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava toisilleen kaikki tarvittavat tiedot.

4. Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi kansanterveyteen liittyvien tehtäviensä ja erityisesti lääkkeiden arvioinnin ja seurannan tueksi käsitellä muista lähteistä kuin kliinisistä tutkimuksista peräisin olevia henkilökohtaisia terveystietoja***, myös reaalimaailman tietoja,*** lisätäkseen tieteellisen arvioinnin luotettavuutta tai voidakseen paremmin todentaa hakijan tai myyntiluvan haltijan väitteet. **[tark. 313]**

Tämän direktiivin mukaisesti toteutettavaan henkilötietojen käsittelyyn sovelletaan tapauksen mukaan asetuksia (EU) 2016/679 ja (EU) 2018/1725.

201 artikla

Yhteistyö muiden viranomaisten kanssa

1. Jäsenvaltioiden on tätä direktiiviä soveltaessaan varmistettava, että kun ilmenee kysymyksiä lääkkeen sääntelyasemasta ja sen yhteydestä asetuksessa (EU) [ihmisperäisiä aineita käsittelevä asetus] tarkoitettuihin ihmisperäisiin aineisiin, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on kuultava ***lääkevirastoa ja*** kyseisen asetuksen nojalla perustettuja asianomaisia viranomaisia. **[tark. 314]**

2. Direktiiviä soveltaessaan jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet varmistaakseen yhteistyön lääkkeistä vastaavien toimivaltaisten viranomaisten ja tulliviranomaisten välillä.

2 a. Sääntelyvarmuuden ja monialaisen yhteistyön parantamiseksi komissio järjestää tarvittaessa lääkeviraston ja unionin muun lainsäädännön nojalla perustettujen asiaankuuluvien neuvoa-antavien elinten ja sääntelyelinten välisiä yhteisiä kokouksia, joissa arvioidaan tämän direktiivin soveltamiseksi tuotteiden sääntelyasemaa koskevia uusia suuntauksia ja kysymyksiä ja pyritään sopimaan yhteisistä sääntelyasemaa koskevista periaatteista. Näiden yhteisten kokousten tiivistelmät ja päätelmät, mukaan lukien kunkin elimen lausunnot ja päätelmät, asetetaan julkisesti saataville. **[tark. 315]**

202 artikla

Jäsenvaltioiden tiedonvaihto lääkkeiden valmistus- tai tukkukauppaluvista

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset toimittavat toisilleen sellaiset tiedot, jotka ovat tarpeellisia 142 ja 163 artiklassa tarkoitettujen lupien, 188 artiklan 13 kohdassa tarkoitettujen todistusten tai myyntilupien edellytysten täyttymisen takaamiseksi.

2. Jäsenvaltioiden on perustellusta pyynnöstä lähetettävä 188 artiklassa tarkoitettu raportti sähköisesti toisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai lääkevirastolle.

3. Päätelmät, jotka on tehty 188 artiklan 13 tai 14 kohdan mukaisesti, ovat voimassa koko unionissa.

4. Kuitenkin poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa jokin jäsenvaltio ei voi kansanterveydellisistä syistä hyväksyä 188 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen perusteella tehtyjä päätelmiä, kyseisen jäsenvaltion on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava siitä komissiolle ja lääkevirastolle. Lääkevirasto ilmoittaa asiasta asianomaisille jäsenvaltioille.

5. Kun komissiolle ilmoitetaan näistä näkemyseroista, se voi asianomaisia jäsenvaltioita kuultuaan pyytää, että ensimmäisen tarkastuksen suorittanut tarkastaja tekee uuden tarkastuksen; tarkastajan mukana voi olla kaksi tarkastajaa muista kuin erimielisyyden osapuolina olevista jäsenvaltioista.

203 artikla

Tiedot toimituskiellosta tai muista myyntilupaan liittyvistä toimista

1. Jokaisen jäsenvaltion on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että päätökset myyntiluvan myöntämisestä, myyntilupahakemuksen hylkäämisestä tai myyntiluvan peruuttamisesta, myyntilupahakemuksen hylkäämistä tai myyntiluvan peruuttamista koskevan päätöksen kumoamisesta, toimituskiellosta tai valmisteen vetämisestä pois markkinoilta yhdessä päätösten perustelujen kanssa saatetaan lääkeviraston tietoon ilman aiheetonta viivytystä.

2. [Tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 116 artiklan nojalla tehtävän ilmoituksen lisäksi myyntiluvan haltijan on ilman aiheetonta viivytystä ilmoitettava, perustuuko ilmoitettu toimi johonkin 195 artiklassa tai 196 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista.

3. Myyntiluvan haltijan on tehtävä 2 kohdan mukainen ilmoitus myös silloin, kun toimenpiteet toteutetaan kolmannessa maassa ja kun ne perustuvat johonkin 195 artiklassa tai 196 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista.

4. Myyntiluvan haltijan on lisäksi ilmoitettava lääkevirastolle, jos 2 tai 3 kohdassa tarkoitettu toimenpide perustuu johonkin 195 artiklassa tai 196 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista.

5. Lääkevirasto toimittaa 4 kohdan mukaisesti vastaanotetut ilmoitukset kaikille jäsenvaltioille ilman aiheetonta viivytystä.

6. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että aiheelliset tiedot 1 ja 2 kohdan nojalla suoritetuista toimenpiteistä, jotka voivat vaikuttaa kansanterveyden turvaamiseen kolmansissa maissa, saatetaan ilman aiheetonta viivytystä Maailman terveysjärjestön tietoon ja lääkevirastolle toimitetaan jäljennös ilmoituksesta.

7. Lääkevirasto julkistaa vuosittain luettelon lääkkeistä, joilta on evätty myyntilupa tai joiden myyntilupa on peruutettu tai keskeytetty unionissa, joiden toimittaminen on kielletty tai jotka on vedetty pois markkinoilta, sekä tällaisten toimenpiteiden perusteet.

204 artikla

Myyntilupiin liittyvistä päätöksistä ilmoittaminen

1. Jokainen tässä direktiivissä tarkoitettu jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tekemä päätös on perusteltava yksityiskohtaisesti.

2. Päätöksestä on annettava tieto asianomaiselle taholle, jolle tulee samalla selvittää voimassa olevan lainsäädännön mukaiset muutoksenhakumahdollisuudet sekä määräajat muutoksenhaulle.

3. Myyntilupien myöntämisestä tai peruuttamisesta tehdyt päätökset on asetettava julkisesti saataville.

205 artikla

Lääkkeen myyntiluvan myöntäminen kansanterveyteen liittyvistä syistä

1. Jos jäsenvaltiossa ei ole myyntilupaa tai vireillä olevaa myyntilupahakemusta lääkkeelle, jolla on toisessa jäsenvaltiossa III luvun mukainen myyntilupa, jäsenvaltio voi perustelluista kansanterveydellisistä syistä antaa luvan saattaa kyseinen lääke markkinoille.

2. Jos jäsenvaltio käyttää tätä mahdollisuutta, sen on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin varmistaakseen, että tämän direktiivin ja erityisesti sen IV, VI, IX, XIII ja XIV luvun sekä 206 artiklan mukaisia vaatimuksia noudatetaan. Jäsenvaltiot voivat päättää, että 74 artiklan 1–3 kohtaa ei sovelleta 1 kohdan nojalla myyntiluvan saaneisiin lääkkeisiin.

3. Ennen tällaisen myyntiluvan myöntämistä

a) jäsenvaltion on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle jäsenvaltiossa, joka on myöntänyt myyntiluvan kyseiselle lääkkeelle, ehdotuksesta myöntää kyseiselle lääkkeelle myyntilupa tämän artiklan nojalla;

b) jäsenvaltio voi pyytää kyseisen jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista toimittamaan kopion 43 artiklan 5 kohdassa tarkoitetusta arviointilausunnosta ja kyseisen lääkkeen voimassa olevasta myyntiluvasta. Jos tällainen pyyntö esitetään, kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava 30 päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta kopio arviointilausunnosta ja kyseisen lääkkeen myyntiluvasta.

4. Komissio perustaa 1 kohdan nojalla luvan saaneiden lääkkeiden julkisesti saatavilla olevan rekisterin. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle, jos lääkkeelle myönnetään tai siltä peruutetaan lupa 1 kohdan nojalla, ja ilmoitettava myös myyntiluvan haltijan nimi tai toiminimi ja pysyvä osoite. Komissio muuttaa lääkerekisteriä ilmoitusta vastaavasti ja julkaisee rekisterin verkkosivuillaan.

206 artikla

Seuraamukset

1. Jäsenvaltioiden on säädettävä tämän direktiivin nojalla annettujen kansallisten säännösten rikkomiseen sovellettavista seuraamuksista ja toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet niiden täytäntöönpanon varmistamiseksi. Seuraamusten on oltava tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava nämä säännökset ja toimenpiteet ja kaikki niitä koskevat myöhemmät muutokset komissiolle viipymättä.

Seuraamukset eivät saa olla lievempiä kuin seuraamukset, joita sovelletaan kansallisen lainsäädännön vastaavanlaatuiseen ja vakavuudeltaan samanlaiseen rikkomiseen.

1 a. Määrittäessään rikkomistapauksissa määrättävien seuraamusten tyyppiä ja tasoa jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on otettava asianmukaisesti huomioon kaikki kyseiseen rikkomiseen liittyvät merkitykselliset olosuhteet ja seuraavat seikat:

a) rikkomisen luonne, vakavuus ja laajuus;

b) se, onko kyseessä toistuva vai kertaluonteinen rikkominen;

c) tapauksen mukaan rikkomisen tahallisuus tai tuottamuksellisuus;

d) mahdolliset rikkomiseen syyllistyneeseen osapuolen toteuttamat toimet rikkomisen aiheuttaman vahingon lieventämiseksi tai korjaamiseksi;

e) yhteistyön taso toimivaltaisten viranomaisten kanssa rikkomisen korjaamiseksi ja sen mahdollisten haittavaikutusten lieventämiseksi. **[tark. 316]**

2. Säännösten, joita 1 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetaan, on koskettava muun muassa seuraavia:

a) lääkevääreennösten valmistus, jakelu, välitys, tuonti ja vienti sekä lääkevääreennösten etämyynti väestölle;

b) tässä direktiivissä vahvistettujen vaikuttavien aineiden valmistamista, jakelua, tuontia ja vientiä koskevien säännösten noudattamatta jättäminen;

c) tässä direktiivissä vahvistettujen apuaineiden käyttöä koskevien säännösten noudattamatta jättäminen;

d) tässä direktiivissä vahvistettujen lääketurvatoimintaa koskevien säännösten noudattamatta jättäminen;

e) tässä direktiivissä vahvistettujen mainontaa koskevien säännösten noudattamatta jättäminen.

e a) edellä 58 a artiklassa säädettyjen velvoitteiden noudattamatta jättämiseen kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia taloudellisia seuraamuksia. **[tark. 317]**

3. Seuraamuksissa on tarvittaessa otettava huomioon lääkevääreennösten kansanterveydellinen vaara.

207 artikla

Käyttämättömien tai vanhentuneiden lääkkeiden kerääminen ***ja käsittely*** **[tark. 318]**

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että käyttämättömille tai vanhentuneille lääkkeille on asianmukaiset ~~keräysjärjestelmät~~***keräys- ja käsittelyjärjestelmät ja että kerättyjä lääkkeitä käsitellään asianmukaisesti niin, että teknisesti vältettävissä oleva päätyminen ympäristöön estetään***. **[tark. 319]**

1 a. Jäsenvaltioiden on [...] päivään [...]kuuta [...] [18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] mennessä laadittava kansalliset suunnitelmat, jotka sisältävät toimenpiteitä, joiden tarkoituksena on

a) seurata käyttämättömien ja vanhentuneiden lääkkeiden asianmukaisen ja epäasianmukaisen hävittämisen määriä;

b) tiedottaa väestölle lääkkeiden, erityisesti 22 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja aineita sisältävien lääkkeiden, epäasianmukaiseen hävittämiseen liittyvistä ympäristöriskeistä;

c) tiedottaa terveydenhuollon ammattihenkilöille käyttämättömien tai vanhentuneiden lääkkeiden, erityisesti 22 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja aineita sisältävien lääkkeiden, epäasianmukaiseen hävittämiseen liittyvistä ympäristöriskeistä;

d) lisätä käyttämättömien tai vanhentuneiden lääkkeiden asianmukaisen hävittämisen määrää; ja

e) nimittää 1 kohdassa tarkoitetuista keräysjärjestelmistä vastaavat julkiset tai yksityiset toimijat tai molemmat. **[tark. 320]**

1 b. Jäsenvaltioiden on toimitettava kansalliset suunnitelmat komissiolle. **[tark. 321]**

208 artikla

Etunäkökohtia koskeva ilmoitus

1. Jäsenvaltioiden on riippumattomuuden ja läpinäkyvyyden vuoksi varmistettava, että lääkkeiden lupien myöntämisestä vastaavien toimivaltaisten viranomaisten henkilöstöllä, esittelijöillä ja asiantuntijoilla, jotka osallistuvat lupien myöntämiseen ja lääkevalvontaan, ei ole lääketeollisuudessa ***suoria tai välillisiä*** taloudellisia tai muita sidonnaisuuksia, jotka saattaisivat vaikuttaa heidän puolueettomuuteensa ***ja riippumattomuutensa***. Näiden henkilöiden on vuosittain annettava selvitys taloudellisista sidonnaisuuksistaan ***ja päivitettävä se vuosittain tai aina tarvittaessa***. ***Selvitys on asetettava saataville pyynnöstä.*** **[tark. 322]**

2. Lisäksi jäsenvaltioiden on varmistettava, että toimivaltainen viranomainen saattaa oman ja komiteoidensa***, myös niiden työryhmien ja asiantuntijaryhmien,*** työjärjestyksen sekä kokousten esityslistat ja pöytäkirjat samoin kuin päätökset, äänestystulokset ja ilmaistut perustelut sekä vähemmistöön jääneet mielipiteet julkisesti saataville. **[tark. 323]**

XVII luku

Kyprosta, Irlantia, Maltaa ja Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevat erityiset säännökset

209 artikla

Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevat säännökset

1. Poiketen siitä, mitä 5 artiklassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat väliaikaisesti sallia [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 3 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettuihin ryhmiin kuuluvan lääkkeen toimittamisen potilaille Pohjois-Irlannissa edellyttäen, että kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt kyseiselle lääkkeelle myyntiluvan muita Yhdistyneen kuningaskunnan osia kuin Pohjois-Irlantia varten;

b) kyseinen lääke asetetaan potilaiden tai loppukuluttajien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannin alueella, eikä sitä aseteta saataville missään jäsenvaltiossa.

Väliaikainen lupa saa olla voimassa enintään kuusi kuukautta.

Tästä määritetystä voimassaoloajasta huolimatta väliaikaisen luvan voimassaolo päättyy, kun asianomaiselle lääkkeelle on myönnetty myyntilupa [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 13 artiklan mukaisesti tai kun tällainen myyntilupa on evätty kyseisen artiklan mukaisesti.

2. Poiketen siitä, mitä 56 artiklan 4 kohdassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää myyntilupia

a) muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneille hakijoille;

b) muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneille myyntiluvan haltijoille III luvun 3 ja 4 jaksossa säädetyn tunnustamismenettelyn tai hajautetun menettelyn mukaisesti.

Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat laajentaa ennen 20 päivää huhtikuuta 2022 myönnetyt myyntiluvat koskemaan muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneita myyntiluvan haltijoita.

3. Poiketen siitä, mitä 33 artiklan 1, 3 ja 4 kohdassa sekä 35 artiklan 1 kohdassa säädetään, jos myyntilupahakemus on jätetty yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa Pohjois-Irlannin osalta tai jos Yhdistyneessä kuningaskunnassa on jätetty myyntilupahakemus Pohjois-Irlannin osalta lääkkeestä, jota jo tutkitaan tai jolle on jo myönnetty myyntilupa jossakin jäsenvaltiossa, Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevaa hakemusta ei tarvitse jättää III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) Yhdistyneen kuningaskunnan myyntiluvan Pohjois-Irlannin osalta myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen unionin lainsäädännön mukaisesti, ja tällainen unionin lainsäädännön noudattaminen varmistetaan kyseisen myyntiluvan voimassaoloaikana;

b) lääkkeet, joille Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt luvan, asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannin alueella, eikä niitä aseteta saataville missään jäsenvaltiossa.

4. Sellaisen lääkkeen myyntiluvan haltija, jolle on jo myönnetty myyntilupa Yhdistynyttä kuningaskuntaa varten Pohjois-Irlannin osalta III luvun 3 ja 4 jakson mukaisesti ennen 20 päivää huhtikuuta 2022, voi vetää Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevan myyntiluvan pois tunnustamismenettelystä tai hajautetusta menettelystä ja jättää kyseistä lääkettä koskevan myyntilupahakemuksen Pohjois-Irlannin osalta toimiville Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisille viranomaisille 1 kohdan mukaisesti.

5. Kun on kyse muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa suoritetusta 8 artiklassa tarkoitetusta laadunvalvontatestauksesta, joka koskee 211 artiklan 9 kohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyviä muita kuin komission hyväksymiä lääkkeitä, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat tapauskohtaista arviointia suorittamatta katsoa, että kyseessä on 8 artiklan b alakohdassa tarkoitettu perusteltu tapaus, edellyttäen että

a) kunkin asianomaisen lääke-erän on vapauttanut valmistuspaikalla unionissa tai Pohjois-Irlannissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö tai sellainen pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö valmistuspaikalla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, joka soveltaa 153 artiklassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

b) laadunvalvontatestauksen suorittavan ulkopuolisen tahon nimeämää laitosta valvoo Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, myös paikalla tehtävillä tarkastuksilla;

c) jos erän vapauttaa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, valmistusluvan haltija vakuuttaa, ettei sillä 20 päivänä huhtikuuta 2022 ole käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka unionissa.

6. Poiketen siitä, mitä 142 artiklan 1 kohdassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivien Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisten viranomaisten on sallittava sellaisten 163 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen tukkukauppaluvan haltijoiden, joilla ei ole asiaankuuluvaa valmistuslupaa, tuovan lääkkeitä muista Yhdistyneen kuningaskunnan osista kuin Pohjois-Irlannista edellyttäen, että kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

a) lääkkeille on suoritettu laadunvalvontatestaus joko unionissa 153 artiklan 3 kohdan mukaisesti tai muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa 8 artiklan b alakohdan mukaisesti;

b) pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on vapauttanut lääke-erät 153 artiklan 1 kohdan mukaisesti unionissa tai, kun on kyse lääkkeistä, joille Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset ovat myöntäneet luvan Pohjois-Irlannin osalta, muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa soveltaen 153 artiklan 1 kohdassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

c) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai komissio tai Pohjois-Irlannissa markkinoille saatettujen lääkkeiden osalta Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt asianomaisen lääkkeen myyntiluvan unionin lainsäädännön mukaisesti;

d) lääkkeet asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan siinä jäsenvaltiossa, johon lääkkeet tuodaan, tai jos ne tuodaan Pohjois-Irlantiin, ne asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannissa;

e) lääkkeissä on 67 artiklassa tarkoitetut turvaominaisuudet.

7. Niiden lääke-erien osalta, jotka viedään jostakin jäsenvaltiosta muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja tuodaan sen jälkeen Pohjois-Irlantiin, ei vaadita 153 artiklan 1 kohdan ensimmäisessä ja toisessa alakohdassa tarkoitettuja tuonnin yhteydessä tehtäviä tarkastuksia edellyttäen, että kyseisille erille on suoritettu tällaiset tarkastukset jäsenvaltiossa ennen niiden vientiä muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja että niiden mukana on 153 artiklan 1 kohdan kolmannessa alakohdassa tarkoitetut tarkastusraportit.

8. Jos valmistusluvan myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, 151 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikka ja toimipaikka voi olla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa. Tätä kohtaa ei sovelleta, jos valmistusluvan haltijalla on 20 päivänä huhtikuuta 2022 jo käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka unionissa.

9. Poiketen siitä, mitä toisessa 99 artiklan 5 kohdassa säädetään, jos myyntiluvan myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, 99 artiklan 4 kohdan a alakohdassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikka ja toimipaikka voi olla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa. Tätä kohtaa ei sovelleta, jos valmistusluvan haltijalla on 20 päivänä huhtikuuta 2022 jo käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka unionissa.

10. Pohjois-Irlannin osalta toimivien Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisten viranomaisten on julkaistava verkkosivustollaan luettelo lääkkeistä, joihin ne ovat soveltaneet tai aikovat soveltaa tässä artiklassa säädettyjä poikkeuksia, ja varmistettava, että luetteloa päivitetään ja hallinnoidaan riippumattomasti vähintään kuuden kuukauden välein.

210 artikla

Yhdistyneessä kuningaskunnassa toteutetut sääntelytehtävät

1. Komissio seuraa jatkuvasti Yhdistyneessä kuningaskunnassa tapahtuvaa kehitystä, joka voi vaikuttaa suojelun tasoon niiden 99 artiklan 4 kohdassa, 151 artiklan 3 kohdassa, 211 artiklan 1, 2, 5 ja 6 kohdassa sekä 209 artiklan 6 ja 7 kohdassa tarkoitettujen sääntelytehtävien, joita toteutetaan muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, osalta ottaen erityisesti huomioon seuraavat seikat:

a) säännöt, jotka koskevat myyntilupien myöntämistä, myyntiluvan haltijan velvoitteita, valmistuslupien myöntämistä, valmistusluvan haltijan velvoitteita, pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä ja tämän velvoitteita, laadunvalvonta-testausta, erien vapauttamista ja lääketurvatoimintaa, siten kuin niistä säädetään Yhdistyneen kuningaskunnan lainsäädännössä;

b) se, varmistavatko Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset a alakohdassa tarkoitettujen sääntöjen tehokkaan täytäntöönpanon alueellaan muun muassa tekemällä alueellaan sijaitsevien myyntiluvan haltijoiden, valmistusluvan haltijoiden ja tukkukauppiaiden tarkastuksia ja näiden tiloissa paikan päällä tapahtuvia tarkastuksia, jotka koskevat a alakohdassa tarkoitettujen sääntelytehtävien hoitamista.

2. Jos komissio toteaa, että Yhdistyneessä kuningaskunnassa lääkkeiden tuotantoa, jakelua ja käyttöä koskevilla säännöillä sekä kyseisten sääntöjen tehokkaalla täytäntöönpanolla varmistettu kansanterveyden suojelun taso ei enää vastaa olennaisilta osin unionissa taattua tasoa, tai jos komissiolla ei ole käytettävissään riittävästi tietoja, joiden perusteella se voisi arvioida, varmistetaanko Yhdistyneessä kuningaskunnassa olennaisilta osin vastaava kansanterveyden suojelun taso, komissio ilmoittaa kirjallisesti Yhdistyneelle kuningaskunnalle tästä havainnosta ja esittää yksityiskohtaisesti asiaa koskevat perustelut.

Komissio aloittaa kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisen alakohdan nojalla tehdystä kirjallisesta ilmoituksesta neuvottelut Yhdistyneen kuningaskunnan kanssa kyseisen kirjallisen ilmoituksen antamiseen johtaneen tilanteen korjaamiseksi. Perustelluissa tapauksissa komissio voi pidentää tätä määräaikaa kolmella kuukaudella.

3. Jos 2 kohdan ensimmäisen alakohdan nojalla annettuun kirjalliseen ilmoitukseen johtanutta tilannetta ei korjata 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetussa määräajassa, siirretään komissiolle valta antaa delegoitu säädös, jolla muutetaan tai täydennetään niitä 1 kohdassa tarkoitettuja säännöksiä, joiden soveltaminen keskeytetään.

4. Jos 3 kohdan mukainen delegoitu säädös on annettu, delegoidussa säädöksessä täsmennettyjä, 1 kohdan johdantokappaleessa tarkoitettuja säännöksiä lakataan soveltamasta delegoidun säädöksen voimaantuloa seuraavan kuukauden ensimmäisenä päivänä.

5. Jos delegoidun säädöksen antamiseen 3 kohdan nojalla johtanut tilanne on korjattu, komissio antaa delegoidun säädöksen, jossa täsmennetään säännökset, joiden soveltaminen on keskeytetty, ja joita sovelletaan uudelleen. Tässä tapauksessa tämän kohdan nojalla annetussa delegoidussa säädöksessä täsmennettyjä säännöksiä sovelletaan uudelleen tässä kohdassa tarkoitetun delegoidun säädöksen voimaantuloa seuraavan kuukauden ensimmäisestä päivästä.

211 artikla

Kyprosta, Irlantia ja Maltaa koskevat säännökset, joita sovelletaan 31 päivään joulukuuta 2024

1. Poiketen siitä, mitä 56 artiklan 4 kohdassa säädetään, myyntiluvat voidaan myöntää III luvun 3 ja 4 jaksossa säädetyn tunnustamismenettelyn tai hajautetun menettelyn mukaisesti muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneille myyntiluvan haltijoille.

Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat 31 päivään joulukuuta 2024 saakka laajentaa ennen 20 päivää huhtikuuta 2022 myönnetyt myyntiluvat koskemaan muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneita myyntiluvan haltijoita.

Kyproksen, Irlannin tai Maltan toimivaltaisten viranomaisten ensimmäisen ja toisen alakohdan mukaisesti myöntämien tai laajentamien myyntilupien voimassaolo päättyy viimeistään 31 päivänä joulukuuta 2026.

2. Kun on kyse muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa suoritetusta 8 artiklassa tarkoitetusta laadunvalvontatestauksesta, joka koskee 9 kohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyviä muita kuin komission hyväksymiä lääkkeitä, Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat 31 päivään joulukuuta 2024 saakka katsoa, tapauskohtaista arviointia suorittamatta, että kyseessä on 8 artiklan ensimmäisen kohdan b alakohdassa tarkoitettu perusteltu tapaus, edellyttäen että

a) kunkin asianomaisen lääke-erän on vapauttanut valmistuspaikalla unionissa tai Pohjois-Irlannissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö tai sellainen pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö valmistuspaikalla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, joka soveltaa 153 artiklan 1 kohdassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

b) laadunvalvontatestauksen suorittavan ulkopuolisen tahon nimeämää laitosta valvoo Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, myös paikalla tehtävillä tarkastuksilla;

c) jos erän vapauttaa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, valmistusluvan haltija vakuuttaa, ettei sillä 20 päivänä huhtikuuta 2022 ole käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka unionissa.

3. Poiketen siitä, mitä 142 artiklan 1 kohdassa säädetään, Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaisten viranomaisten on sallittava sellaisten 163 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen tukkukauppaluvan haltijoiden, joilla ei ole asiaankuuluvaa valmistuslupaa, tuovan lääkkeitä muista Yhdistyneen kuningaskunnan osista kuin Pohjois-Irlannista edellyttäen, että kaikki seuraavat ehdot täyttyvät:

a) lääkkeille on suoritettu laadunvalvontatestaus joko unionissa 153 artiklan 3 kohdan mukaisesti tai muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa 8 artiklan b alakohdan mukaisesti;

b) pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on vapauttanut lääke-erät 153 artiklan 1 kohdan mukaisesti unionissa tai, kun on kyse lääkkeistä, joille Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset ovat myöntäneet luvan Pohjois-Irlannin osalta, muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa soveltaen 153 artiklan 1 kohdassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

c) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai komissio tai Pohjois-Irlannissa markkinoille saatettujen lääkkeiden osalta Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt asianomaisen lääkkeen myyntiluvan unionin lainsäädännön mukaisesti;

d) lääkkeet asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan siinä jäsenvaltiossa, johon lääkkeet tuodaan, tai jos ne tuodaan Pohjois-Irlantiin, ne asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannissa;

e) lääkkeissä on 67 artiklassa tarkoitetut turvaominaisuudet.

Edellä olevan 166 artiklan 1 kohdan b alakohtaa ei sovelleta tuontiin, joka täyttää ensimmäisessä alakohdassa säädetyt edellytykset.

4. Niiden lääke-erien osalta, jotka viedään jostakin jäsenvaltiosta muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja tuodaan sen jälkeen 31 päivään joulukuuta 2024 saakka Kyprokseen, Irlantiin ja Maltaan, ei vaadita 153 artiklan 1 kohdan ensimmäisessä ja toisessa alakohdassa tarkoitettuja tuonnin yhteydessä tehtäviä tarkastuksia edellyttäen, että kyseisille erille on suoritettu tällaiset tarkastukset jäsenvaltiossa ennen niiden vientiä muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja että niiden mukana on 153 artiklan 1 kohdan kolmannessa alakohdassa tarkoitetut tarkastusraportit.

5. Poiketen siitä, mitä 205 artiklan 1 kohdassa säädetään, Kyproksen ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat 31 päivään joulukuuta 2024 saakka, jos kyseisissä jäsenvaltioissa ei ole myyntilupaa tai vireillä olevaa myyntilupahakemusta, antaa perustelluista kansanterveydellisistä syistä luvan saattaa kansallisille markkinoilleen lääke, jolla on myyntilupa muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa.

Kyproksen ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat myös pitää voimassa tai jatkaa 31 päivään joulukuuta 2024 saakka 205 artiklan 1 kohdan nojalla ennen 20 päivää huhtikuuta 2022 myönnettyjä myyntilupia, joilla sallitaan muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa myyntiluvan saaneen lääkkeen saattaminen niiden kansallisille markkinoille.

Ensimmäisen tai toisen alakohdan mukaisesti myönnetyt, jatketut tai voimassa pidetyt luvat eivät ole voimassa 31 päivän joulukuuta 2026 jälkeen.

6. Poiketen siitä, mitä 56 artiklan 4 kohdassa säädetään, Maltan ja Kyproksen toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää 5 kohdassa tarkoitettuja myyntilupia myyntiluvan haltijoille, jotka ovat sijoittautuneet muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin.

7. Jos Kyproksen tai Maltan toimivaltaiset viranomaiset myöntävät 5 kohdassa tarkoitetun myyntiluvan tai jatkavat sen voimassaoloa, niiden on varmistettava tämän direktiivin vaatimusten noudattaminen.

8. Ennen myyntiluvan myöntämistä 5 kohdan nojalla

a) Kyproksen tai Maltan toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa sijaitsevalle myyntiluvan haltijalle aikomuksesta myöntää 5–8 kohdan nojalla myyntilupa kyseiselle lääkkeelle tai jatkaa sen voimassaoloa;

b) Kyproksen tai Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaista viranomaista toimittamaan kyseisen lääkkeen myyntilupaa koskevat asiaankuuluvat tiedot.

9. Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaisten viranomaisten on julkaistava verkkosivustollaan luettelo lääkkeistä, joihin ne ovat soveltaneet tai aikovat soveltaa tässä artiklassa säädettyjä poikkeuksia, ja varmistettava, että luetteloa päivitetään ja hallinnoidaan riippumattomasti vähintään kuuden kuukauden välein.

212 artikla

Kyproksen, Irlannin, Maltan ja Pohjois-Irlannin markkinoille saatettuja lääkkeitä koskevat poikkeukset

Edellä 211 artiklan 1 ja 6 kohdassa, 8 artiklassa, 209 artiklan 6 ja 7 kohdassa, 153 artiklan 3 kohdassa, 99 artiklan 4 kohdassa ja 211 artiklan 5 kohdassa säädetyt poikkeukset eivät vaikuta tässä direktiivissä säädettyihin myyntiluvan haltijan velvoitteisiin varmistaa Kyproksen, Irlannin, Maltan ja Pohjois-Irlannin markkinoille saatetun lääkkeen laatu, turvallisuus ja teho.

XVIII luku

Loppusäännökset

213 artikla

Liitteiden muutokset

Siirretään komissiolle valta antaa 215 artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitteitä I–VI niiden mukauttamiseksi tieteelliseen ja tekniseen kehitykseen ja joilla muutetaan 22 artiklaa sen 2, 3, 4 ja 6 kohdassa vahvistettujen ympäristöriskien arviointia koskevien vaatimusten osalta.

214 artikla

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä pysyvä komitea

1. Komissiota avustaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä pysyvä komitea. Tämä komitea on asetuksessa (EU) N:o 182/2011 tarkoitettu komitea.

2. Kun viitataan tähän kohtaan, sovelletaan asetuksen (EU) N:o 182/2011 5 artiklaa.

3. Kun komitean lausunto on tarkoitus hankkia kirjallista menettelyä noudattaen ja kun tähän kohtaan viitataan, kyseinen menettely päätetään tuloksettomana ainoastaan, jos komitean puheenjohtaja näin päättää lausunnon antamiselle asetetussa määräajassa.

4. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean työjärjestys***, luettelot komitean kokouksiin osallistuvista yhteisöistä, sen kokousten esityslistat ja pöytäkirjat sekä tehdyt päätökset ja tarvittaessa yksityiskohtaiset tiedot äänestyksistä ja äänestysselitykset, mukaan lukien vähemmistöön jääneet mielipiteet,*** on asetettava julkisesti saataville. **[tark. 324]**

5. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean on varmistettava, että sen työjärjestys mukautetaan tarpeeseen saattaa lääkkeitä nopeasti potilaiden saataville ja että siinä otetaan huomioon komitealle III luvun nojalla kuuluvat tehtävät ja 42 artiklassa säädetty menettely.

215 artikla

Siirretyn säädösvallan käyttäminen

1. Komissiolle siirrettyä valtaa antaa delegoituja säädöksiä koskevat tässä artiklassa säädetyt edellytykset.

2. Siirretään komissiolle [...] päivästä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää tämän direktiivin voimaantulopäivän] alkaen viiden vuoden ajaksi 4 artiklan 2 kohdassa, 24 artiklan 5 kohdassa, 25 artiklan 9 kohdassa, 26 artiklan 3 kohdassa, 28 artiklan 2 ja 3 kohdassa, 27 artiklan 3 kohdassa, 63 artiklan 5 kohdassa, 65 artiklan 2 kohdassa, 67 artiklan 2 kohdassa, 88 artiklan 1 kohdassa, 92 artiklan 4 kohdassa, 126 artiklan 1 kohdassa, 150 artiklan 3 kohdassa, 153 artiklan 4 kohdassa, 161 artiklassa, 210 artiklan 4 kohdassa ja 213 artiklassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä. Komissio laatii siirrettyä säädösvaltaa koskevan kertomuksen viimeistään yhdeksän kuukautta ennen tämän viiden vuoden kauden päättymistä. Säädösvallan siirtoa jatketaan ilman eri toimenpiteitä samanpituisiksi kausiksi, jollei Euroopan parlamentti tai neuvosto vastusta tällaista jatkamista viimeistään kolme kuukautta ennen kunkin kauden päättymistä.

Siirretään komissiolle [...] päivästä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = tämän direktiivin voimaantulopäivä] alkaen määräämättömäksi ajaksi 210 artiklan 3 ja 5 kohdassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä.

3. Euroopan parlamentti tai neuvosto voi milloin tahansa peruuttaa 4 artiklan 2 kohdassa, 24 artiklan 5 kohdassa, 25 artiklan 9 kohdassa, 26 artiklan 3 kohdassa, 27 artiklan 3 kohdassa, 28 artiklan 2 ja 3 kohdassa, 63 artiklan 5 kohdassa, 65 artiklan 2 kohdassa, 67 artiklan 2 kohdassa, 88 artiklan 1 kohdassa, 92 artiklan 4 kohdassa, 126 artiklan 1 kohdassa, 150 artiklan 3 kohdassa, 153 artiklan 4 kohdassa, 161 artiklassa, 210 artiklan 4 kohdassa ja 213 artiklassa tarkoitetun säädösvallan siirron. Peruuttamispäätöksellä lopetetaan tuossa päätöksessä mainittu säädösvallan siirto. Peruuttaminen tulee voimaan sitä päivää seuraavana päivänä, jona sitä koskeva päätös julkaistaan *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*, tai jonakin myöhempänä, kyseisessä päätöksessä mainittuna päivänä. Peruuttamispäätös ei vaikuta jo voimassa olevien delegoitujen säädösten pätevyyteen.

4. Ennen kuin komissio hyväksyy delegoidun säädöksen, se kuulee kunkin jäsenvaltion nimeämiä asiantuntijoita paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa vahvistettujen periaatteiden mukaisesti.

5. Heti delegoidun säädöksen annettuaan komissio antaa sen tiedoksi yhtäaikaisesti Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

6. Edellä olevan 6 artiklan 2 kohdan, 26 artiklan 3 kohdan, 24 artiklan 5 28 artiklan 2 ja 3 kohdan, 27 artiklan 3 kohdan, 63 artiklan 5 kohdan, 65 artiklan 2 kohdan, 67 artiklan 2 kohdan, 88 artiklan 1 kohdan, 92 artiklan 4 kohdan, 126 artiklan 1 kohdan, 150 artiklan 3 kohdan, 153 artiklan 4 kohdan, 161 artiklan, 210 artiklan 4 kohdan ja 213 artiklan nojalla annettu delegoitu säädös tulee voimaan ainoastaan, jos Euroopan parlamentti tai neuvosto ei ole kahden kuukauden kuluessa siitä, kun asianomainen säädös on annettu tiedoksi Euroopan parlamentille ja neuvostolle, ilmaissut vastustavansa sitä tai jos sekä Euroopan parlamentti että neuvosto ovat ennen mainitun määräajan päättymistä ilmoittaneet komissiolle, että ne eivät vastusta säädöstä. Euroopan parlamentin tai neuvoston aloitteesta tätä määräaikaa jatketaan kahdella kuukaudella.

216 artikla

Kertomus

1. Komissio esittää viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 10 vuotta siitä, kun on kulunut 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen tämän direktiivin soveltamisesta, mukaan lukien arvio sen tavoitteiden saavuttamisesta ja sen täytäntöönpanemiseksi tarvittavista resursseista***, myös sääntelyyn perustuvia dokumentaatiosuoja-aikoja koskevasta tarkistetusta kehyksestä***. **[tark. 325]**

1a. Komissio toimittaa viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...][kaksi vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen, jossa arvioidaan homeopaattisia valmisteita koskevan kehyksen tarkoituksenmukaisuutta, erityisesti kansanterveyteen ja potilaiden suojeluun liittyviä näkökohtia. Kertomukseen liitetään tarvittaessa lainsäädäntöehdotus. **[tark. 326]**

216a artikla

Lääkkeiden tutkimuksen, innovoinnin ja tuotannon edistäminen unionissa

1. Komissio laatii 2 kohdan mukaisessa kertomuksessa julkaistujen tulosten perusteella lääkkeiden tutkimuksen, innovoinnin ja tuotannon edistämistä unionissa koskevan strategian. Jäsenvaltioita kannustetaan osallistumaan tähän strategiaan.

2. Komissio esittää viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [kaksi vuotta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] vaikutustenarvioinnin, jossa arvioidaan mahdollisia toimenpiteitä, jotka on toteutettava unionin ja jäsenvaltioiden tasolla, jotta edistetään kriittisten lääkkeiden tutkimusta, innovointia ja tuotantoa unionissa. Siinä arvioidaan muun muassa seuraavien toimenpiteiden vaikutuksia:

a) rahoitus ja kaksitoimiset kannustimet, jotka on suunnattu tutkimuksen ja innovoinnin edistämiseen unionissa, mukaan lukien prekliinisen ja kliinisen tutkimuksen ja innovoinnin julkinen ja yksityinen rahoitus;

b) tutkimukseen ja innovointiin liittyvät julkisen ja yksityisen sektorin kumppanuudet;

c) sääntelytuki julkisille tutkimus- ja innovointiyhteisöille;

d) kannustimet kriittisten lääkkeiden tuotantoon unionin sisällä.

Ehdotettujen toimenpiteiden on oltava yhdenmukaisia lääkkeitä koskevan unionin strategisen riippumattomuuden kehittämisen kanssa. **[tark. 327]**

217 artikla

Kumoamiset

1. Kumotaan direktiivi 2001/83/EY [...] päivästä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

2. Kumotaan direktiivi 2009/35/EY [...] päivästä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

3. Viittauksia kumottuihin direktiiveihin 2001/83/EY ja 2009/35/EY pidetään viittauksina tähän direktiiviin. Viittauksia kumottuun direktiiviin 2001/83/EY pidetään viittauksina tähän direktiiviin liitteessä VIII olevan vastaavuustaulukon mukaisesti.

218 artikla

Siirtymäsäännökset

1. Menettelyt, jotka koskevat direktiivin 2001/83/EY 19 artiklan mukaisesti ennen [...] päivää [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] validoituja lääkkeiden myyntilupahakemuksia ja jotka olivat vireillä [...] päivänä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], on saatettava päätökseen 29 artiklan mukaisesti.

2. Menettelyt, jotka on käynnistetty direktiivin 2001/83/EY 29, 30, 31 ja 107 i artiklan nojalla ennen [...] päivää [...] kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] ja jotka olivat vireillä [...] päivänä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], on saatettava päätökseen kyseisen direktiivin, sellaisena kuin sitä sovelletaan [...] päivänä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], 32–34 artiklan tai tapauksen mukaan 107 k artiklan mukaisesti.

3. Tätä direktiiviä sovelletaan myös lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen [...] päivää [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

Tätä direktiiviä sovelletaan myös homeopaattisten lääkkeiden ja perinteisten kasviperäisten lääkkeiden rekisteröinteihin, jotka on tehty direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen [...] päivää [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

4. Poiketen siitä, mitä VI luvussa säädetään, lääkkeitä, jotka on saatettu markkinoille direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen [...] päivää [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], voidaan edelleen asettaa saataville markkinoilla [...] päivään [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = viisi vuotta siitä, kun on kulunut 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] saakka edellyttäen, että ne ovat direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin sitä sovelletaan [...] päivänä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = sitä päivää edeltävä päivä, jona on kulunut 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä] V osastossa säädettyjen myyntipäällysmerkintöjä ja pakkausselostetta koskevien säännösten mukaisia.

5. Poiketen siitä, mitä 81 artiklassa säädetään, viitelääkkeisiin, joita koskeva myyntilupahakemus on toimitettu ennen [...] päivää [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], sovelletaan direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin sitä sovelletaan [...] päivänä [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä], 10 artiklassa säädettyjä dokumentaatiosuoja-aikoja koskevia säännöksiä [...] päivään [...]kuuta [...] saakka [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

6. Poiketen siitä, mitä 3 kohdassa säädetään, 57 artiklassa tarkoitettuja raportointivelvoitteita ei sovelleta lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa direktiivin 2001/83/EY mukaisesti ennen [...] päivää [...]kuuta [...] [julkaisutoimisto lisää päivämäärän = 18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä].

219 artikla

Saattaminen osaksi kansallista lainsäädäntöä

1. Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään [...] päivänä [...]kuuta [...] [18 kuukautta tämän direktiivin voimaantulopäivästä]. Niiden on viipymättä toimitettava nämä säännökset kirjallisina komissiolle.

2. Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niihin on liitettävä tällainen viittaus, kun ne julkaistaan virallisesti. Niissä on myös mainittava, että voimassa olevissa laeissa, asetuksissa ja hallinnollisissa määräyksissä olevat viittaukset tällä direktiivillä kumottuihin direktiiveihin on katsottava viittauksiksi tähän direktiiviin. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset ja maininnat tehdään.

3. Jäsenvaltioiden on toimitettava tässä direktiivissä säännellyistä kysymyksistä antamansa keskeiset kansalliset säännökset kirjallisina komissiolle.

220 artikla

Voimaantulo

Tämä direktiivi tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

221 artikla

Osoitus

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty …

Euroopan parlamentin	*puolesta Neuvoston puolesta*
Puhemies	*Puheenjohtaja*

Liite I

HAKEMUKSESSA TARKOITETUT TIEDOT

1) Hakijan, sekä tarvittaessa valmistajan, nimi tai toiminimi sekä koti- tai päätoimipaikka.

2) Lääkkeen nimi.

3) Kaikkien lääkkeen valmistusaineiden laatu ja määrä, mukaan lukien Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleisnimi (INN-nimi), kun lääkkeellä on sellainen olemassa, tai kemiallinen nimi.

4) Ympäristöriskien arviointi 22 ja 23 artiklassa säädettyjen vaatimusten mukaisesti.

5) Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden osalta ympäristöriskien arviointi, jossa yksilöidään ja luonnehditaan ihmisten terveydelle, eläimille ja ympäristölle aiheutuvat mahdolliset vaarat. Arviointi on suoritettava [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 8 artiklassa kuvattujen osioiden ja tämän direktiivin liitteen II vaatimusten mukaisesti noudattaen Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY ([1]) liitteessä II esitettyjä periaatteita ja ottaen huomioon lääkkeiden erityispiirteet.

6) Kuvaus valmistusmenetelmästä.

7) Käyttöaiheet, vasta-aiheet ja haittavaikutukset.

8) Annostus, lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä arvioitu säilyvyysaika.

9) Syyt, joiden perusteella on toteutettava varotoimia lääkkeen varastoinnin aikana, annettaessa sitä potilaalle ja hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot lääkkeen mahdollisesti aiheuttamista ympäristöriskeistä.

10) Kuvaus valmistajan käyttämistä tarkastusmenetelmistä.

11) Kirjallinen vahvistus siitä, että lääkkeen valmistaja on suorittanut tarkastuksia sen varmistamiseksi, että vaikuttavan aineen valmistaja noudattaa 160 artiklan mukaisia hyvän tuotantotavan periaatteita. Kirjallisessa vahvistuksessa on oltava viittaus tarkastuksen päivämäärään sekä lausunto, jonka mukaan tarkastuksen tulos vahvistaa valmistuksen olevan hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaista.

12) Tulokset

   a) farmaseuttisista (fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista) tutkimuksista,

   b) ei-kliinisistä (toksikologisista ja farmakologisista) tutkimuksista,

   c) kliinisistä lääketutkimuksista.

13) Tarvittaessa näyttö muista kliinisistä tietolähteistä (muista kuin interventiotutkimuksista, rekistereistä).

([1]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/18/EY, annettu 12 päivänä maaliskuuta 2001, geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta – Komission julistus (EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1).

14) Hakijan lääketurvajärjestelmää koskeva yhteenveto, jossa annetaan seuraavat tiedot:

a) osoitus siitä, että hakijalla on käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö,

b) jäsenvaltiot, joissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö asuu ja toimii,

c) pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön yhteystiedot,

d) hakijan allekirjoittama lausunto siitä, että hakijalla on käytettävissään tarvittavat välineet VI luvussa lueteltujen tehtävien ja velvoitteiden täyttämiseksi,

e) viittaus paikkaan, jolla kyseistä lääkettä koskeva lääketurvajärjestelmän kantatiedosto sijaitsee.

15) Riskienhallintasuunnitelma, jossa kuvataan riskienhallintajärjestelmä, jonka hakija ottaa käyttöön kyseistä lääkettä varten, sekä sen tiivistelmä.

16) Lausunto siitä, että Euroopan unionin ulkopuolella suoritetut kliiniset lääketutkimukset vastaavat asetuksen (EU) N:o 536/2014 eettisiä vaatimuksia.

17) Valmisteyhteenveto 62 artiklan mukaisesti, vedokset lääkkeen ulkopakkauksesta, jossa on liitteessä IV säädetyt merkinnät, ja sisäpakkauksesta, jossa on 66 artiklassa säädetyt merkinnät, sekä 64 artiklan mukainen pakkausseloste.

18) Asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa lääkkeiden tuotantoon.

19) Jäljennös seuraavista:

a) toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa myönnetty myyntilupa asianomaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille, yhteenveto turvallisuustiedoista, mukaan lukien tiedot, joiden lähteenä ovat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, mikäli sellaisia on käytettävissä, ja epäiltyjä haittavaikutuksia koskevat raportit, sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin mukaisesti tehty myyntilupahakemus on käsiteltävänä;

b) hakijan 62 artiklan mukaisesti esittämä tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 43 artiklan mukaisesti hyväksymä valmisteyhteenveto sekä 64 artiklan mukaisesti esitetty tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 76 artiklan nojalla hyväksymä pakkausseloste;

c) tiedot sekä unionissa että kolmansissa maissa tehdyistä myyntiluvan epäämispäätöksistä ja näiden päätösten perustelut.

20) Jäljennös [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 63 artiklassa määritellystä lääkkeen määrittelystä harvinaislääkkeeksi sekä jäljennös asiaa koskevasta lääkeviraston lausunnosta.

21) Jos hakemus koskee mikrobilääkettä, hakemuksen on sisällettävä myös seuraavat tiedot:

a) mikrobilääkkeiden käytön ~~hallintasuunnitelma~~***hallintaa ja saatavuutta koskeva suunnitelma***, jossa esitetään erityisesti **[tark. 328]**

i) tiedot lääkkeen käyttöön, määräämiseen ja antamiseen liittyvistä riskienhallintatoimenpiteistä, joilla rajoitetaan mikrobilääkeresistenssin kehittymistä;

ii) tavat, joilla myyntiluvan haltija aikoo seurata kyseisen mikrobilääkkeen resistenssiä ja raportoida siitä toimivaltaiselle viranomaiselle;

ii a) tiedot saatavuutta edistävää strategiaa koskevista toimenpiteistä, mukaan lukien ehdotettu tuotantoketjukapasiteetti; **[tark. 329]**

ii b) tiedot toimenpiteistä, joilla varmistetaan, että myyntiluvat saadaan oikea-aikaisesti keskeisiä alueita varten; ja **[tark. 330]**

ii c) tiedot toimenpiteistä, joilla valvotaan hallinnan ja saatavuuden tehokkuutta. **[tark. 331]**

b) kuvaus 58 artiklassa esitetyistä erityisistä tietovaatimuksista,

c) tiedot pakkauskoosta, jonka on vastattava tavanomaista annostusta ja hoidon kestoa.

22) Jos hakemus koskee myyntilupaa radionuklidien generaattorin kaupan pitämiseksi, sen on 6 ja 9 artiklassa säädettyjen vaatimusten lisäksi sisällettävä myös

a) yleiskuvaus järjestelmästä sekä yksityiskohtainen kuvaus järjestelmän niistä osista, jotka voivat vaikuttaa tytärnuklidivalmisteen koostumukseen tai laatuun, ja

b) eluaatin tai sublimaatin laatua ja määrää koskevat tiedot.

23) Hyviä tuotantotapoja koskevat todistukset.

Liite II

LÄÄKEVALMISTEIDEN TESTAUKSEEN LIITTYVÄT ANALYYTTISET, TOKSIKOLOGIS-FARMAKOLOGISET JA KLIINISET STANDARDIT JA TUTKIMUSSUUNNITELMAT

SISÄLLYSLUETTELO

Osa I: Markkinoille saattamista koskevien lupa-asiakirjojen vakiovaatimukset

1. Moduuli 1: Hallinnolliset tiedot

1.1. Sisällysluettelo

1.2. Hakemuskaavake

1.3. Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.1. Valmisteyhteenveto

1.3.2. Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.3. Vedokset ja näytteet

1.3.4. Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot

1.4. Tiedot asiantuntijoista

1.5. Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset

1.6. Ympäristövaarojen arviointi

2. Moduuli 2: Tiivistelmät

2.1. Yleinen sisällysluettelo

2.2. Johdanto

2.3. Yleinen laatutiivistelmä

2.4. Ei-kliininen katsaus

2.5. Kliininen katsaus

2.6. Ei-kliininen tiivistelmä

2.7. Kliininen tiivistelmä

3. Moduuli 3: Kemikaaleja ja/tai biologisesti vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot

3.1. Esitysmuoto ja -tapa

3.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset

3.2.1. Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet

3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

3.2.1.2. Vaikuttavan aineen/aineiden valmistusprosessi

3.2.1.3. Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus

3.2.1.4. Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus

3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali

3.2.1.6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys

3.2.2. Lopullinen lääkevalmiste

3.2.2.1. Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus

3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys

3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi

3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus

3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus
3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali
3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen
3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys
4. Moduuli 4: Ei-kliiniset tutkimusraportit
4.1. Esitysmuoto ja -tapa
4.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset
4.2.1. Farmakologia
4.2.2. Farmakokinetiikka
4.2.3. Toksikologia
5. Moduuli 5: Kliiniset tutkimusraportit
5.1. Esitysmuoto ja -tapa
5.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset
5.2.1. Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit
5.2.2. Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit
5.2.3. Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
5.2.4. Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
5.2.5. Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit
5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit
5.2.5.2. Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit
5.2.6. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit
5.2.7. Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot
II osa: Erityiset myyntilupa-asiakirjat ja vaatimukset
1. Lääkkeen vakiintunut käyttö
2 Olennaisilta osiltaan samanlaiset lääkkeet
3. Erityistilanteissa vaadittavat lisätiedot
4. Samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet
5. Kiinteät yhdistelmälääkevalmisteet
6. Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa
7. Sekamuotoiset myyntilupahakemukset
III osa: Erityiset lääkevalmisteet
1. Biologiset lääkevalmisteet
1.1. Veriplasmasta peräisin olevat Lääkkeet
1.2. Rokotteet
2. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet ja prekursorit
2.1. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet
2.2. Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit
3. Homeopaattiset lääkevalmisteet
4. Rohdosvalmisteet
5. Harvinaislääkkeet

IV osa: Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

1. Johdanto

2. Määritelmät

2.1. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet

2.2. Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet

3. Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset

3.1. Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.2.1. Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet

3.2.1.1. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen

3.2.1.2. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja

3.2.2. Erityisvaatimukset

3.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

3.3.1. Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet

3.3.2. Erityisvaatimukset

3.3.2.1. Lähtöaineet

3.3.2.2. Valmistusprosessi

3.3.2.3. Ominaispiirteiden kuvaus ja valvontastrategia

3.3.2.4. Apuaineet

3.3.2.5. Kehitystutkimukset

3.3.2.6. Referenssimateriaalit

3.4. Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.4.1. Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

3.4.2. Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdassa määritellyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet

4. Moduulia 4 koskevat erityisvaatimukset

4.1. Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

4.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

4.2.1. Farmakologia

4.2.2. Farmakokinetiikka

4.2.3. Toksikologia

4.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

4.3.1. Farmakologia

4.3.2. Farmakokinetiikka

4.3.3. Toksikologia

5. Moduulia 5 koskevat erityisvaatimukset

5.1. Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.2.1. Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset

5.2.2. Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset

5.2.3. Turvallisuustutkimukset

5.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.3.1. Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon

5.3.2. Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä

5.3.3. Turvallisuustutkimukset

5.4. Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

5.4.1. Farmakokineettiset tutkimukset

5.4.2. Farmakodynaamiset tutkimukset

5.4.3. Turvallisuustutkimukset

Johdanto ja yleiset periaatteet

1) Myyntilupaan liitetyt 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä asetettujen vaatimusten mukaisesti ja niiden on oltava seuraavien komission julkaisemien ohjeiden mukaisia: The rules governing medicinal products in the European Community (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).

2) Tiedot ja asiakirjat on esitettävä viitenä moduulina: moduulissa 1 on Euroopan yhteisöä koskevia hallinnollisia tietoja, moduulissa 2 on laatua koskeva, ei-kliininen ja kliininen tiivistelmä, moduulissa 3 on kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja, moduulissa 4 on ei-kliiniset raportit, ja moduulissa 5 on kliinisiä tutkimuksia koskevat raportit. Tässä esitystavassa käytetään kaikille ICH-alueille ([1]) (Euroopan yhteisö, Yhdysvallat, Japani) yhteistä muotoa. Kyseisten viiden moduulin on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijoiden oppaan (Notice to Applicants) niteessä 2 B kuvattujen yksityiskohtien mukaiset.

3) Euroopan yhteisön CTD-esitysmuotoa käytetään kaiken tyyppisissä myyntilupahakemuksissa riippumatta sovellettavasta menettelystä (keskitetty, tunnustamismenettelyyn perustuva tai kansallinen menettely) ja siitä, onko kyseessä täydellinen vai lyhennetty hakemus. Samoin sitä sovelletaan kaiken tyyppisiin tuotteisiin, myös uusiin kemiallisiin yhdisteisiin (NCE), radiofarmaseuttisiin valmisteisiin, veriplasmasta peräisin oleviin lääkkeisiin, rokotteisiin, kasviperäisiin lääkevalmisteisiin jne.

4) Kootessaan asiakirjoja myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös lääkevalmiste-komitean (CPMP) hyväksymät ja Euroopan lääkearviointiviraston (EMEA) julkaisemat tieteelliset ohjeet, jotka koskevat ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa, ja muut lääkkeitä koskevat yhteisön ohjeet, jotka komissio on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community eri osissa.

5) Asiakirja-aineiston laatua koskevassa osassa (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot) käytetään Euroopan farmakopean kaikkia monografioita (myös yleisiä) sekä yleisiä lukuja.

6) Tuotantoprosessin on oltava ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 91/356/ETY ([2]) mukaisia ja niiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden mukaisia, jotka komission on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community osassa 4.

7) Kaikki tiedot, valmisteen kannalta sekä suotuisat että kielteiset, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä lääkkeiden farmakologis-toksikologisista tai kliinisistä tutkimuksista tai tutkimuksista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty ja/tai terapeuttisia käyttötarkoituksia koskevista suoritetuista tutkimuksista, jotka eivät käy ilmi hakemuksesta.

8) Kaikkien Euroopan yhteisössä suoritettavien kliinisten lääketutkimusten on oltava hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY ([3]) vaatimusten mukaisia. Jotta Euroopan yhteisön ulkopuolella suoritetut kliiniset tutkimukset, jotka liittyvät Euroopan yhteisössä käytettäväksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, voitaisiin ottaa huomioon lupahakemusta arvioitaessa, ne on hyvän kliinisen käytännön ja eettisten periaatteiden osalta suunniteltava, toteuttava ja raportoitava direktiivin 2001/20/EY säännöksiä vastaavien periaatteiden mukaisesti.

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
([2]) EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.
([3]) EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

Ne on suoritettava niiden eettisten periaatteiden mukaisesti, jotka käyvät ilmi esim. Helsingin julistuksesta.

9) Ei-kliiniset (farmakologis-toksikologiset) tutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 87/18/ETY ([4]) ja hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta annetun neuvoston direktiivin 88/320/ETY ([5]) mukaisesti.

10) Jäsenvaltioiden on myös varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan kokeisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 24 päivänä marraskuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 86/609/ETY mukaisesti.

11) Etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten kaikki uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä lupahakemuksessa, ja kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kaikki muutokset asiakirjojen tietoihin on annettava toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimista koskevien komission asetusten (EY) N:o 1084/2003 ([6]) ja (EY) N:o 1085/2003 ([7]), sellaisena kuin ne ovat muutettuina, mukaisesti tai tarvittaessa kansallisten säännösten mukaisesti sekä komission julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community osan 9 vaatimusten mukaisesti.

Tämä liite on jaettu neljään eri osaan:

— Osassa I kuvataan vakiohakemuksen muoto, valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät, pakkausseloste ja pakkausta koskevat vaatimukset (moduulit 1-5).

— Osassa II selostetaan ”lupahakemusten erityiskäsittelyä” koskevat poikkeukset, joita ovat vakiintunut lääkinnällinen käyttö, olennaisilta osiltaan samanlaiset tuotteet, kiinteät yhdistelmälääkevalmisteet, samankaltaiset biologiset tuotteet, poikkeukselliset olosuhteet ja sekamuotoiset hakemukset (osittain kirjallisuudessa mainittu tutkimus ja osittain oma tutkimus).

— Osassa III käsitellään ”lupahakemuksille asetettuja erityisvaatimuksia” biologisten lääkevalmisteiden (veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja), radiofarmaseuttisten lääkkeiden, homeopaattisten lääkevalmisteiden, kasviperäisten lääkevalmisteiden ja harvinaislääkkeiden osalta.

— Osa IV käsittelee pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä ja koskee erityisvaatimuksia, jotka on asetettu geeniterapiassa käytettäville lääkkeille (joissa käytetään ihmisen autologista tai allogeenista järjestelmää tai ksenogeenista järjestelmää) ja sekä ihmisistä että eläimistä peräisin oleville soluterapiassa käytettäville lääkkeille ja ksenogeenisille siirrännäislääkkeille.

I osa

OSA I

MYYNTILUPA-ASIAKIRJOJEN VAKIOVAATIMUKSET

1. MODUULI 1: HALLINNOLLISET TIEDOT

1.1. **Sisällys**

Myyntilupahakemuksen moduuleista 1–5 on esitettävä kattava sisällysluettelo.

1.2. **Hakemuskaavake**

Hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä on ilmoitettava nimi, vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden nimi tai nimet, sekä lääkemuoto, antoreitti, vahvuus ja pakkausmuoto, mukaan lukien päällys.

([4]) EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29.
([5]) EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35.
([6]) Ks. tämän virallisen lehden, s. 1.
([7]) Ks. tämän virallisen lehden, s. 1.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien nimet ja osoitteet ja tuotannon eri vaiheisiin liittyvät paikat (mukaan luettuna lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on annettava tiedot hakemuksen tyypistä ja mahdollisesti toimitetuista näytteistä.

Hakijan on liitettävä hallinnollisiin tietoihin jäljennökset valmistusluvasta sellaisena kuin se on määritelty 40 artiklassa, luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset 11 artiklan mukaisista valmisteyhteenvedoista, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

Kuten hakemuskaavakkeessa mainitaan, hakijoiden on toimitettava mm. yksityiskohtaiset tiedot hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä, hakemuksen oikeusperusta, ehdotettu myyntiluvan haltija ja valmistaja(t), tiedot harvinaislääkkeen tilanteesta, tieteellisestä neuvonnasta ja pediatrinen kehitysohjelma.

1.3. **Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste**

1.3.1. *Valmisteyhteenveto*

Hakijan on esitettävä 11 artiklan mukainen valmisteyhteenveto.

1.3.2. *Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste*

Pakkauksen ja ulomman päällyksen sekä pakkausselosteen ehdotetut merkinnät on toimitettava. Niiden on oltava yhtenevät kaikkien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden merkintöjä (63 artikla) ja pakkausselostetta (59 artikla) koskevassa V osastossa lueteltujen pakollisten mainintojen kanssa.

1.3.3. *Vedokset ja näytteet*

Hakijan on toimitettava kyseistä lääkettä varten näytteet tai vedokset pakkauksista, etiketeistä ja pakkausselosteista.

1.3.4. *Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot*

Hakemuskaavakkeen hallinnollisiin tietoihin on tarvittaessa liitettävä jäljennökset kaikista valmisteyhteenvedoista 11 ja 21 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, ja luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

1.4. **Tiedot asiantuntijoista**

Direktiivin 12 artiklan 2 kohdan mukaan asiantuntijoiden on annettava yksityiskohtaiset lausunnot havainnoistaan, jotka koskevat myyntilupa-asiakirjoja ja tietoja ja erityisesti moduuleja 3, 4 ja 5 (kemiallisesta, farmaseuttisesta, biologisesta, ei-kliinisestä ja kliinisestä asiakirja-aineistosta). Asiantuntijoiden edellytetään tarkastelevan ratkaisevia seikkoja, jotka liittyvät lääkkeen laatuun ja eläimiin ja ihmisiin kohdistuneisiin tutkimuksiin, sekä tuovan esille kaikki arvioinnin kannalta olennaiset tiedot.

Nämä vaatimukset täytetään toimittamalla yleinen laatutiivistelmä, ei-kliininen katsaus (eläimillä suoritettuja tutkimuksia koskevat tiedot) ja kliininen katsaus, jotka sijoitetaan myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston moduuliin 2. Moduulissa 1 on esitettävä asiantuntijoiden allekirjoittama lausunto sekä lyhyt selostus heidän koulutuksestaan ja ammatillisesta kokemuksestaan. Asiantuntijoilla on oltava soveltuva tekninen tai ammatillinen pätevyys. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

1.5. **Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset**

Erilaisia hakemustyyppejä koskevia erityisvaatimuksia käsitellään tämän liitteen osassa II.

1.6. **Ympäristövaarojen arviointi**

Myyntilupahakemusten on tarvittaessa sisällettävä ympäristövaarojen arviointi, jossa arvioidaan lääkkeen käytöstä ja/tai hävittämisestä ympäristölle mahdollisesti koituvat vaarat ja tehdään ehdotuksia asianmukaisiksi merkintöjä koskeviksi säännöksiksi. Arvioinnissa on tarkasteltava ympäristövaaroja, jotka liittyvät geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY ([8]) 2 artiklassa tarkoitettuja geneettisesti muunnettuja organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien lääkkeiden levittämiseen.

Ympäristövaaroja koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteenä.

Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti, ja kaikki komission kyseisen direktiivin täytäntöönpanon yhteydessä julkaisemat ohjeet on otettava huomioon.

Tiedot on esitettävä seuraavasti:

— johdanto

— jäljennös kaikista kirjallisista luvista, jotka koskevat geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellista levittämistä ympäristöön tutkimus- ja kehitystarkoituksessa direktiivin 2001/18/EY B osan mukaisesti

— direktiivin 2001/18/EY liitteissä II-IV vaaditut tiedot, geneettisesti muunnetun organismin havaitsemis- ja yksilöintimenetelmät sekä yksilöllinen koodi mukaan luettuina, ja kaikki ympäristövaarojen arvioinnin kannalta merkittävät lisätiedot geneettisesti muunnetusta organismista tai valmisteesta

— ympäristövaarojen arviointia (ERA) käsittelevä raportti, joka on laadittu direktiivin 2001/18/EY liitteissä III ja IV olevien tietojen perusteella ja direktiivin 2001/18/EY liitteen II mukaisesti

— johtopäätös, jossa otetaan huomioon edellä olevat tiedot ja ympäristövaarojen arviointi ja jossa ehdotetaan soveltuvaa riskinhallintastrategiaa ja joka sisältää kyseisen geneettisesti muunnetun organismin ja kyseisen valmisteen kannalta merkittävän suunnitelman myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä valvonnasta sekä eritystiedot, jotka on mainittava valmisteyhteenvedossa, merkinnöissä ja pakkausselosteessa

— väestölle tiedottamista koskevat aiheelliset toimenpiteet.

Mukana on oltava laatijan päivätty allekirjoitus, tiedot laatijan koulutuksesta ja ammattikokemuksesta sekä lausunto laatijan suhteesta hakijaan.

2. MODUULI 2: TIIVISTELMÄT

Tämän moduulin on tarkoitus sisältää tiivistelmät myyntilupaa koskevan asiakirja-aineiston moduuleissa 3, 4 ja 5 esitetyistä kemiallisista, farmaseuttisista ja biologisista tiedoista, ei-kliinisistä tiedoista ja kliinisistä tiedoista sekä direktiivin 12 artiklassa kuvatut raportit/katsaukset.

Kriittiset kohdat on käsiteltävä ja analysoitava. Tietoja koskevat tiivistelmät, myös taulukkomuotoiset, on toimitettava. Raporttien on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin, jotka on esitetty moduulissa 3 (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset asiakirjat), moduulissa 4 (ei-kliiniset asiakirjat) ja moduulissa 5 (kliiniset asiakirjat).

Moduulin 2 sisältämien tietojen on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijan oppaan niteessä 2 kuvattujen yksityiskohtien mukaiset. Katsausten ja tiivistelmien on oltava seuraavien perusperiaatteiden ja -vaatimusten mukaisia:

2.1. **Yleinen sisällysluettelo**

Moduulin 2 on sisällettävä luettelo moduuleissa 2-5 esitetyistä tieteellisistä asiakirjoista.

([8]) EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1.

2.2. **Johdanto**

Farmakologista luokkaa, vaikutustapaa ja sen lääkkeen ehdotettua kliinistä käyttöä, jolle markkinoille saattamista koskevaa lupaa haetaan, koskevat tiedot on toimitettava.

2.3. **Yleinen laatutiivistelmä**

Yleiseen laatutiivistelmään on sisällytettävä kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja koskeva katsaus.

Tärkeimpiä kriittisiä parametrejä ja laatunäkökohtiin liittyviä seikkoja ja perusteita on painotettava tapauksissa, joissa sovellettavia ohjeita ei ole noudatettu. Tämän asiakirja on esitettävä moduulissa 3 lueteltujen asiaa koskevien tietojen muotoa ja järjestystä.

2.4. **Ei-kliininen katsaus**

Integroitu ja kriittinen arvio lääkkeen ei-kliinisestä arvioinnista eläimillä/in vitro on esitettävä. Mukaan on liitettävä analyysimenetelmistä ja sovellettavista suuntaviivoista poikkeamista koskeva kuvaus ja perustelut.

Muiden kuin biologisten lääkevalmisteiden osalta mukaan on liitettävä arvio epäpuhtauksista ja hajoamistuotteista sekä niiden mahdolliset farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset. Ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen yhdisteiden ja markkinoille saatettavan tuotteen kiraalisuudessa, kemiallisessa muodossa ja epäpuhtauskoostumuksessa ilmenevien erojen vaikutukset on käsiteltävä.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta on arvioitava ei-kliinisissä tutkimuksissa, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoitavassa lääkkeessä käytettyjen aineiden vertailukelpoisuutta.

Kaikista uusista apuaineista on suoritettava erityinen turvallisuusarvio.

Lääkkeen ominaisuudet, sellaisina kuin ne on ei-kliinisissä tutkimuksissa osoitettu, on määriteltävä, ja tulosten vaikutuksia lääkkeen turvallisuuteen aiotussa kliinisessä käytössä ihmisillä on käsiteltävä.

2.5. **Kliininen katsaus**

Kliinisen katsauksen on tarkoitus tarjota kliinisen yhteenvedon ja moduulin 5 sisältämän kliinisen tiedon kriittinen analyysi. Lääkkeen kliinisen kehittämisen toimintatapa, mukaan luettuna kriittinen tutkimussuunnitelma, tutkimuksia koskevat päätökset ja tutkimusten tuloksellisuus on esitettävä.

Lyhyt katsaus kliinisiin tuloksiin, mukaan luettuna merkittävät rajoitukset, sekä kliinisten tutkimusten päätelmiin perustuvien etujen ja vaarojen arviointi on toimitettava. On toimitettava tulkinta siitä, miten tehoa ja turvallisuutta koskevan testauksen tulokset tukevat ehdotettua annostelua ja hoitoaiheiden valintaa, sekä arvio siitä, miten valmisteyhteenvedolla ja muilla menettelyillä optimoidaan edut ja hallitaan vaarat.

Kehittämisen aikana ilmenneet tehoon tai turvallisuuteen liittyvät seikat ja ratkaisemattomat kysymykset on selitettävä.

2.6. **Ei-kliininen tiivistelmä**

Eläimillä/in vitro suoritettuja farmakologisia, farmakokineettisiä ja toksikologisia tutkimuksia koskevat tiedot on toimitettava teksti- ja taulukkomuotoisina tiivistelminä, joissa esitysjärjestyksen on oltava seuraava:

— Johdanto

— Farmakologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä.

2.7. **Kliininen tiivistelmä**

Moduulin 5 sisältävän, lääkettä koskevan kliinisen tiedon yksityiskohtainen tiivistelmä on toimitettava. Tiivistelmän on sisällettävä tulokset kaikista biofarmaseuttisista tutkimuksista, kliinisen farmakologian tutkimuksista sekä kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevista tutkimuksista. Kuvaus yksittäisistä tutkimuksista on toimitettava.

Kliinisten tietojen tiivistelmä on esitettävä seuraavassa järjestyksessä:

— Tiivistelmä biofarmaseuttisista näkökohdista ja niihin liittyvistä analyysimenetelmistä

— Tiivistelmä kliinisen farmakologian tutkimuksista

— Tiivistelmä kliinisestä tehosta

— Tiivistelmä kliinisestä turvallisuudesta

— Yksittäisten tutkimusten kuvaus.

3. MODUULI 3: KEMIKAALEJA JA/TAI BIOLOGISESTI VAIKUTTAVIA AINEITA SISÄLTÄVIEN LÄÄKKEIDEN KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET TIEDOT

3.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 3 yleinen rakenne on seuraava:

— Sisällysluettelo

— Tiedot

— *Vaikuttava aine*

Yleiset tiedot

— Nimikkeistö

— Rakenne

— Yleiset ominaisuudet

Valmistus

— Valmistaja(t)

— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

— Aineiden tarkastus

— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus

— Prosessin validointi ja/tai arviointi

— Valmistusprosessin kehittäminen

Ominaispiirteinen kuvaus

— Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen

— Epäpuhtaudet

Vaikuttavan aineen tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Eräanalyysit

— Vaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva tiivistelmä ja päätelmät

— Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus

— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Lopullinen lääkevalmiste*

Lääkkeen kuvaus ja koostumus

Farmaseuttinen kehitys

— Lääkkeen ainesosat
  — Vaikuttava aine
  — Apuaineet
— Lääkevalmiste
  — Formulaation kehitys
  — Yliannostukset
  — Fysikaalis-kemialliset ja biologiset ominaisuudet
— Valmistusprosessin kehittäminen
— Säilytysastian sulkemismekanismi
— Mikrobiologiset ominaisuudet
— Yhteensopivuus

Valmistus

— Valmistaja(t)
— Erän koostumus
— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus
— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus
— Prosessin validointi ja/tai arviointi

Apuaineiden tarkastus

— Vaatimukset
— Analyysimenetelmät
— Analyysimenetelmien validointi
— Vaatimusten perustelut
— Ihmisistä tai eläimistä peräisin olevat apuaineet
— Uudet apuaineet

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

— Vaatimukset
— Analyysimenetelmät
— Analyysimenetelmien validointi
— Eräanalyysit
— Epäpuhtauksien ominaispiirteiden kuvaus
— Laatuvaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva yhteenveto ja päätelmät
— Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toimitettavat säilyvyystutkimussuunnitelmat ja velvoitteet säilyvyyden seurantaan
— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Liitteet*
  — Tilat ja laitteet (ainoastaan biologiset lääkevalmisteet)
  — Vieraiden aineiden turvallisuuden arviointi
  — Apuaineet

— *Euroopan yhteisön lisätiedot*

— Lääkettä koskeva prosessin validointijärjestelmä

— Lääkinnällinen laite

— Soveltuvuutta osoittava todistus/todistukset

— Lääkkeet, joiden valmistusprosessi sisältää tai siinä käytetään eläimistä ja/tai ihmisistä peräisin olevia aineita (enkefalopatiamenettely)

— Kirjallisuusviitteet.

3.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

1) Toimitettavien kemiallisten, farmaseuttisten ja biologisten tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen/aineiden ja lopullisen lääkevalmisteen osalta kaikki merkittävät tiedot seuraavista: kehittäminen, valmistusprosessi, ominaispiirteet ja ominaisuudet, laadunvarmistustoimet ja -vaatimukset, säilyvyys sekä kuvaus valmiin lääkkeen koostumuksesta ja pakkauksesta.

2) On toimitettava kaksi tietopakettia, joista toinen käsittelee vaikuttavaa ainetta/aineita ja toinen lopullista lääkettä.

3) Tässä moduulissa on lisäksi annettava yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden ja apuaineiden valmistuksessa käytetyistä lähtö- ja raaka-aineista ja lopullisen lääkevalmisteen koostumukseen sisällytetyistä apuaineista.

4) Kaikki vaikuttavan aineen ja lopullisen lääkevalmisteen valmistuksessa ja tarkastuksessa käytetyt menettelyt ja menetelmät ja kuvattava niin tarkasti, että ne voidaan toistaa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa. Kaikkien testimenetelmien on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja. Validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava. Jos testimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

5) Euroopan farmakopean monografioita tai jäsenvaltion farmakopeaa sovelletaan kaikkiin siinä mainittuihin aineisiin, valmisteisiin ja lääkemuotoihin. Muiden aineiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

Kuitenkin jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean materiaali on valmisteltu menetelmällä, jonka vuoksi farmakopean monografiaan jää valvomattomia epäpuhtauksia, nämä epäpuhtaudet ja niiden suurimmat sallitut määrät on ilmoitettava ja annettava selvitys soveltuvasta testimenetelmästä. Jos Euroopan farmakopean tai kansallisen farmakopean monografian vaatimukset voivat olla aineen laadun takaamiseksi riittämättömiä, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myyntiluvan haltijalta asianmukaisempia vaatimuksia. Toimivaltaiset viranomaiset ilmoittavat asiasta viranomaisille, jotka vastaavat kyseisestä farmakopeasta. Myyntiluvan haltijan on annettava farmakopeasta vastaaville viranomaisille yksityiskohtaiset tiedot väitetyistä puutteista ja sovellettavista täydentävistä vaatimuksista.

Jos analyysimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

6) Jos lähtö- ja raaka-aineita, vaikuttavaa ainetta/aineita tai apuainetta/-aineita ei ole Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus yhteisön ulkopuolisen maan farmakopeaan voidaan sallia. Tässä tapauksessa hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja monografian sisältämien analyysimenetelmien validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

7) Jos vaikuttava aine ja/tai raaka- ja lähtöaine tai apuaine on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, ja jos sen myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, se on esitettävä tämän moduulin asiaankuuluvassa kohdassa. Todistuksen Euroopan farmakopean monografian mukaisuudesta katsotaan korvaavan tässä moduulissa kuvattujen asiaa koskevien kohtien sisältämät tiedot. Valmistajan on annettava kirjallinen vakuutus hakijalle siitä, että valmistusmenetelmää ei ole muutettu sen jälkeen, kun European Directorate for the Quality of Medicines on myöntänyt soveltuvuutta osoittavan todistuksen.

8) Selvästi määritellyn vaikuttavan aineen osalta vaikuttavan aineen valmistaja tai hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa

i) yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusmenetelmästä,

ii) tiedot laadunvarmistuksesta valmistuksen aikana ja

iii) prosessin validoinnista

erillisenä asiakirjana suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen päätiedot sisältävänä asiakirjana (Active Substance Master File).

Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita voidakseen ottaa lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että se varmistaa valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei se muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille; nämä asiakirjat ja tiedot on annettava myös hakijalle, jos ne koskevat päätiedot sisältävän asiakirjan avointa osaa.

9) Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden (märehtijöistä peräisin olevien aineiden) siirtymisen estämiseksi: hakijan on valmistusprosessin jokaisessa vaiheessa osoitettava, että aineet ovat komission *Euroopan unionin virallisessa lehdessä* julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia. Kyseisten ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten todistus Euroopan farmakopean vastaavan monografian olemassaolosta, jonka myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

10) Vieraiden aineiden osalta on toimitettava tiedot, joissa arvioidaan vieraiden aineiden aiheuttaman mahdollisen adventiivisen virus- tai muun tartunnan vaaroja, siten kuin Euroopan farmakopean asiaankuuluvan yleismonografian ja yleisen luvun asiaa koskevissa ohjeissa vahvistetaan.

11) Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää lääkkeen valmistusprosessin tai tarkastustoimien jossakin vaiheessa, on kuvattava riittävän tarkasti.

12) Mikäli tuote kuuluu tämän direktiivin soveltamisalaan Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/745 ([9]), 1 artiklan 8 kohdan tai 1 artiklan 9 kohdan toisen alakohdan mukaisesti, markkinoille saattamista koskeviin lupa-asiakirjoihin on sisällyttävä laitteesta koostuvan osan vaatimustenmukaisuuden arvioinnista kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettuihin sovellettaviin turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksiin nähden saadut tulokset – silloin kun ne ovat saatavilla –, jotka sisältyvät valmistajan EU-vaatimustenmukaisuusvakuutukseen tai asianomaiseen ilmoitetun laitoksen antamaan todistukseen, jonka perusteella valmistaja saa kiinnittää lääkinnälliseen laitteeseen CE-merkinnän.

([9]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/745, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017, lääkinnällisistä laitteista, direktiivin 2001/83/EY, asetuksen (EY) N:o 178/2002 ja asetuksen (EY) N:o 1223/2009 muuttamisesta sekä neuvoston direktiivien 90/385/ETY ja 93/42/ETY kumoamisesta (EUVL L 117, 5.5.2017, s. 1).

Jos asiakirjoihin ei sisälly ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuja vaatimustenmukaisuuden arvioinnin tuloksia ja mikäli kyseisen erikseen käytetyn laitteen vaatimustenmukaisuuden arviointi edellyttää ilmoitetun laitoksen osallistumista asetuksen (EU) 2017/745 mukaisesti, viranomaisen on vaadittava hakijaa toimittamaan kyseisen asetuksen mukaisesti asianomaisen laitetyypin osalta nimetyn ilmoitetun laitoksen antama lausunto siitä, onko laitteesta koostuva osa siihen sovellettavien kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen.

3.2.1 *Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet*

3.2.1.1. Yleisettiedot ja lähtö - ja raaka - aineita koskevat tiedot

a) On toimitettava tiedot aktiivisen aineen nimikkeistöstä, mukaan luettuna suositeltu yleinen kansainvälinen nimi (INN), soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean mukainen nimi, kemiallinen nimi/nimet.

On ilmoitettava rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa. Bioteknologisten lääkkeiden osalta on tarvittaessa ilmoitettava likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyylimassa.

Aktiivisen aineen fysikaalis-kemialliset ja muut merkittävät ominaisuudet on ilmoitettava, biologisten lääkevalmisteiden osalta myös biologinen aktiivisuus.

b) Tässä liitteessä lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia aineita, joista vaikuttava aine valmistetaan tai uutetaan.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia biologista alkuperää olevia aineita kuten mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäisiä elimiä ja kudoksia, ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai nesteitä (mukaan luettuna veri ja plasma) sekä bioteknologisia solurakenteita (soluviljelyalustat, riippumatta siitä, ovatko ne yhdistelmiä vai eivät, mukaan luettuna alkusolut).

Biologinen lääke on valmiste, jonka vaikuttava aine on biologinen aine. Biologinen aine on aine, joka tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä ja josta on tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja tarkastella tuotantoprosessia ja sen valvontaa aineen kuvaamiseksi ja laadun määrittämiseksi. Biologisina lääkkeinä pidetään seuraavia: immunologisia lääkkeitä ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty 1 artiklan 4 ja 10 kohdassa; lääkkeitä, jotka kuuluvat asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevan A osan soveltamisalaan; pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty tämän liitteen IV osassa.

Kaikki muut aineet, joita käytetään aktiivisen aineen/aineiden valmistamisessa tai uuttamisessa, mutta joista kyseinen vaikuttava aine ei ole suoraan peräisin, kuten reagentit, viljelyalustat, fetaalivasikanseerumi, lisäaineet ja kromatografiassa käytetyt puskuriliuokset jne. ovat raaka-aineita.

3.2.1.2. Vaikuttavanaineen/aineidenvalmistusprosessi

a) Vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaamiseksi riittävällä tavalla on toimitettava viraston julkaisemissa ohjeissa vahvistetut asianmukaiset tiedot.

b) Kaikki vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava missä kutakin ainetta käytetään prosessissa. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Raaka-aineet on luetteloitava, ja niiden laatu ja tarkastukset on myös osoitettava asiakirjoin.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

c) Biologisten lääkevalmisteiden osalta on noudatettava seuraavia lisävaatimuksia.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi toteutettavien erityistoimenpiteiden osalta hakijan on osoitettava, että vaikuttava aine on komission *Euroopan unionin virallisessa lehdessä* julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia.

Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja muut biologista alkuperää olevat aineet, ja jos mahdollista, aineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava.

Aina kun se on mahdollista, on rokotteiden valmistuksen perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien säilyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on ominaisuuksien heikentyminen osoitettava myös valmistusvaiheessa.

Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvattava ja osoitettava asiakirjalla tämän liitteen osassa III vahvistettujen säännösten mukaisesti.

Valmistusresurssit ja -välineet on kuvattava.

d) Jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritetut testit ja hyväksymiskriteerit, välituotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset on toimitettava tarvittaessa.

e) Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava virusturvallisuuden arviointia koskevassa kohdassa.

f) Vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kehittämisen aikana ja/tai valmistukseen valmistuspaikalla tehtyjen merkittävien muutosten kuvaus ja perustelut on toimitettava.

3.2.1.3. Vaikuttavan aineen / aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Vaikuttavan aineen/aineiden rakennetta ja muita ominaisuuksia koskevat tiedot on toimitettava.

Vaikuttavan aineen/aineiden rakenteen vahvistus, joka perustuu mihin tahansa fysikaalis-kemialliseen ja/tai immunokemialliseen ja/tai biologiseen menetelmään, sekä tiedot epäpuhtauksista on toimitettava.

3.2.1.4. Vaikuttavan aineen / aineiden tarkastus

Yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden rutiinitarkastuksissa sovellettavista vaatimuksista, perustelut vaatimusten valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

Kehittämisen aikana valmistetuille yksittäisille erille suoritettujen tarkastusten tulokset on esitettävä.

3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali

Vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti. Euroopan farmakopean mukaisia kemiaan ja biologiaan liittyviä referenssimateriaaleja on käytettävä tarvittaessa.

3.2.1.6. Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava.

3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa.

c) Luvan antamisen jälkeisen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

3.2.2 *Lopullinen lääkevalmiste*

3.2.2.1 Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus jakoostumus

Kuvaus lopullisesta lääkkeestä ja sen koostumuksesta on toimitettava. Tietojen on sisällettävä kuvaus lääkemuodosta ja koostumuksesta sekä kaikista lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä aineista, niiden määrä yksikköä kohti ja seuraavien aineiden sisältämien aineosien toiminto:

— vaikuttava aine/aineet

— apuaineen ainesosa(t), niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan luettuna väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet jne.

— nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineet (kovat kapselit, pehmeät kapselit, rektaalikapselit, päällystetyt tabletit, kalvopäällysteiset tabletit jne.)

— Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot säilytysastian tyypistä, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan ja jotka toimitetaan lääkkeen mukana.

Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisella terminologialla' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

— Euroopan farmakopeassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian alussa olevaa päänimeä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan

— muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä tai sen puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla yksityiskohdilla,

— väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY ([10]) ja/tai elintarvikkeissa käytettäväksi tarkoitetuista väriaineista 30 päivänä kesäkuuta 1994 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 94/36/EY ([11]) niille osoitettua E-tunnusta.

Lopullisten lääkkeiden sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden "määrällisen koostumuksen" antamiseksi on välttämätöntä asianomaisen lääkemuodon mukaan määritellä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

([10]) EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18.
([11]) EYVL L 237, 10.9.1994, s. 13.

Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joiden molekyylirakennetta ei voida määrittää. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys

Tässä kohdassa käsitellään tietoja, jotka koskevat kehittämistutkimuksia, jotka on suoritettu sen varmistamiseksi, että annostelumuoto, formulaatio, valmistusprosessi, säilytysastian sulkemismekanismi, mikrobiologiset ominaisuudet ja käyttöohjeet soveltuvat myyntilupaa koskevissa hakemusasiakirjoissa määriteltyyn aiottuun käyttötarkoitukseen.

Tässä kohdassa kuvatut tutkimukset ovat erillään vaatimusten mukaisesti suoritetuista rutiinitarkastuksista. Formulaation ja prosessin ominaisuuksien kriittiset muuttujat, jotka voivat vaikuttaa erän toistettavuuteen, lääkkeen tehoon ja lääkkeen laatuun, on nimettävä ja kuvattava. Hakemusta tukeviin mahdollisesti tarvittaviin lisätietoihin on viitattava myyntilupaa koskevien hakemusasiakirjojen moduulin 4 (Ei-kliiniset tutkimusraportit) ja moduulin 5 (Kliiniset tutkimusraportit) asiaa koskevissa tiedoissa.

a) Vaikuttavan aineen yhteensopivuus apuaineiden kanssa sekä tärkeimmät vaikuttavan aineen fysiologis-kemialliset ominaisuudet, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen toimintaan tai erilaisten vaikuttavien aineiden yhteensopivuuteen yhdistelmätuotteen ollessa kyseessä, on osoitettava asiakirjalla.

b) Apuaineiden valinta, erityisesti suhteessa toimintoihin ja konsentraatioon, on osoitettava asiakirjalla.

c) Lopputuotteen kehittämisestä on toimitettava kuvaus, jossa otetaan huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö.

d) Yliannostukset formulaatiossa/formulaatioissa on perusteltava.

e) Fysikaalis-kemiallisten ja biologisten ominaisuuksien osalta on käsiteltävä ja osoitettava asiakirjoin kaikki tekijät, jotka ovat merkittäviä lopputuotteen toiminnan kannalta.

f) Valmistusprosessin valinta ja optimointi sekä erot kriittisten kliinisten erien tuottamisessa käytetyn valmistus-prosessin/prosessien ja ehdotetun lopullisen lääkevalmisteen valmistamisessa käytetyn prosessin välillä on selostettava.

g) Lopputuotteen säilytyksessä, lähettämisessä ja käytössä käytetyn säilytysastian ja sulkemismekanismin soveltuvuus on osoitettava asiakirjalla. Saattaa olla tarpeen käsitellä lääkevalmisteen ja säilytysastian mahdollisia vaikutuksia toisiinsa.

h) Ei-steriilien ja steriilien tuotteiden annostelumuodon mikrobiologisten ominaisuuksien on oltava Euroopan farmakopean mukaiset, ja ne on osoitettava asiakirjoin Euroopan farmakopeassa kuvatulla tavalla.

i) Jotta merkintää koskevat tiedot olisivat asianmukaisia ja hakemusta tukevia, lopputuotteen yhteensopivuus rekonstituutioliuosten tai annostelulaitteiden kanssa on osoitettava asiakirjalla.

3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi

a) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

— maininnat valmistuksen eri vaiheista, myös valmistusprosessin valvonnasta ja sitä vastaavista hyväksymiskriteereistä, niin että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon valmistuksessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa

— keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi

— kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta

— steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisista menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista

— yksityiskohtainen eräkaava.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

b) Tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin välivaiheissa suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on tuotantoprosessin yhdenmukaisuuden varmistaminen, on toimitettava.

Nämä tarkastukset ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analyysimenetelmän käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuusmäärityksiä (tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Sama pätee tilanteessa, jossa lopputuotteen laadunvarmistus riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisilta osiltaan määritelty sen valmistusmenetelmän perusteella.

c) Valmistusprosessissa käytettyjen kriittisten vaiheiden tai kriittisten määritelmien validointitutkimusten kuvaus, dokumentointi ja tulokset on toimitettava.

3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus

a) Kaikki apuaineen/apuaineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava, missä kutakin ainetta prosessissa käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivien 78/25/ETY ja/tai 94/36/EY vaatimukset. Lisäksi väriaineiden on täytettävä direktiivissä 95/45/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, vahvistetut puhtauskriteerit.

b) Kunkin apuaineen osalta on selostettava yksityiskohtaisesti vaatimukset ja niiden perustelut. Analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava asiamukaisesti.

c) Erityistä huomiota on kiinnitettävä ihmisistä tai eläimistä peräisin oleviin apuaineisiin.

Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi: hakijan on osoitettava myös apuaineiden osalta, että lääke on valmistettu komission *Euroopan unionin virallisessa lehdessä* julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisesti.

Edellä mainittujen ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten TSE-todistus spongiformisia enkefalopatioita koskevan Euroopan farmakopean monografian soveltuvuudesta tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

d) Uudet apuaineet:

Niiden apuaineiden osalta, joita käytetään ensimmäistä kertaa lääkkeessä tai uudessa annostelureitissä, on ilmoitettava valmistusta, ominaispiirteitä ja tarkastuksia koskevat täydelliset tiedot sekä ristiviittaukset turvallisuutta koskeviin, tueksi esitettyihin sekä ei-kliinisiin että kliinisiin tietoihin aiemmin kuvatun vaikuttavaa ainetta koskevan esitysmuodon mukaisesti.

Yksityiskohtaiset kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot sisältävä asiakirja on esitettävä. Tietojen on oltava samassa järjestyksessä kuin moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevassa kohdassa.

Uusia apuaineita koskevat tiedot voidaan esittää erillisenä asiakirjana, jossa noudatetaan edellisissä kohdissa kuvattua esitysmuotoa. Jos hakija ei ole uuden apuaineen valmistaja, mainittu erillinen asiakirja on luovutettava hakijalle, jotta tämä voi toimittaa sen toimivaltaiselle viranomaiselle.

Lisätietoja uuden apuaineen toksisuustutkimuksista on annettava asiakirja-aineiston moduulissa 4.

Kliiniset tutkimukset on sisällytettävä moduuliin 5.

3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastusta varten lääkevalmisteen erä muodostuu samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää ±5 %:a valmistushetkellä.

Yksityiskohtaiset tiedot vaatimuksista (vapauttaminen ja kelpoisuusaika), perustelut niiden valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

3.2.2.6. Referenssistandardit tai - materiaali

Lopullisen lääkevalmisteen testauksessa käytetyt vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti, jollei sitä ole tehty aiemmin vaikuttavaa ainetta koskevassa kohdassa.

3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia jasulkeminen

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä pakkausmateriaalista ja niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava. Vaatimusten on sisällettävä kuvaus ja tunnistus. Muut menetelmät (ei-farmakopea) on tarvittaessa sisällytettävä (validointeineen).

Ei-toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista toimitetaan vain lyhyt kuvaus. Toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista on annettava lisätiedot.

3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa; rokotteiden tapauksessa on annettava aiheelliset kumulatiivista säilyvyyttä koskevat tiedot.

c) Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

4. MODUULI 4: EI-KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

4.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 4 yleinen rakenne on seuraava:

- Sisällysluettelo
- Tutkimusraportit
  - *Farmakologia*
    - primaarinen farmakodynamiikka
    - sekundaarinen farmakodynamiikka
    - turvallisuuskysymyksiä koskeva farmakologia
    - farmakodynaamiset yhteisvaikutukset
  - *Farmakokinetiikka*
    - analyysimenetelmät ja validointiraportit
    - imeytyminen
    - jakautuminen
    - metaboloituminen
    - erittyminen
    - farmakokineettiset yhteisvaikutukset (ei-kliiniset)
    - muut farmakokineettiset tutkimukset
  - *Toksikologia*
    - kerta-annoksen toksisuus
    - toistetun annoksen toksisuus
    - genotoksisuus
      - In vitro
      - in vivo (mukaan lukien hakemusta tukeva toksiko-kineettinen arviointi)
    - karsinogeenisuus
      - pitkäkestoiset tutkimukset
      - lyhytkestoiset ja keskimittaiset tutkimukset
      - muut tutkimukset
    - lisääntymis- ja kehitystoksisuus
      - hedelmällisyys ja alkion alkuvaiheen kehitys
      - alkion ja sikiön kehitys
      - peri- ja postnataalikehitys
      - tutkimukset, joissa jälkeläisille (nuorille eläimille) annetaan annos ja/tai niitä arvioidaan edelleen
    - paikallinen siedettävyys
  - *muut toksisuustutkimukset*
    - antigeenisyys
    - immuno-toksisuus
    - mekaaniset tutkimukset
    - riippuvuus
    - metaboliitit
    - epäpuhtaudet
    - muut
    - Kirjallisuusviitteet

4.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

1) Farmakologisten ja toksikologisten kokeiden on osoitettava:

   a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisillä; ne on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan

   b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisissä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

   Lääkäreille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä ja mahdollisista toksikologisista piirteistä.

2) Biologisten lääkevalmisteiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän moduulin vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

   Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

   kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aiheiden induktio ja vuorovaikutus otetaan huomioon,

   lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta/aineita epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.

3) Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.

4) Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

4.2.1. *Farmakologia*

Farmakologinen tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

— Ensinnäkin ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvät toimet on tutkittava ja kuvattava riittävästi. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä tunnustettuja ja validoituja määrityksiä sekä in vivo että in vitro. Uudet kokeelliset tekniikat on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne voidaan toistaa. Tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia tai aikavaikutuskuvaajia. Jos mahdollista, vertailut on suoritettava sellaista ainetta tai sellaisia aineita koskeviin tietoihin, joilla on sama terapeuttinen vaikutus.

— Toiseksi hakijan on tutkittava aineen mahdolliset epätoivotut farmakodynaamiset vaikutukset fysiologisiin toimintoihin. Nämä tutkimukset on suoritettava sellaisilla altistuspitoisuuksilla, jotka vastaavat oletettua terapeuttista pitoisuusaluetta, tai sitä suuremmilla pitoisuuksilla. Kokeelliset tekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Kaikki epäillyt vaikutusten muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, on tutkittava.

  Lääkkeen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen osalta vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai terapeuttiseen vaikutukseen. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän terapeuttisessa käytössä suositeltavaksi. Toisessa tapauksessa, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, tutkimuksen on määritettävä voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava.

4.2.2. *Farmakokinetiikka*

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien vaiheista organismissa, ja se kattaa näiden aineiden imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan (biotransformaation) ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa pääasiassa fysikaalisin, kemiallisin tai mahdollisesti biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse aineen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakautumisesta ja erittymisestä ovat välttämättömiä ihmisille tarkoitetun annostelun määrittämiseksi sekä kemoterapeuttisten aineiden (esim. antibiootit) ja sellaisten aineiden osalta, joiden käyttö riippuu niiden muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnosointikeinot).

In vitro -tutkimusten suorittamisen etuna on ihmisperäisen materiaalin käyttäminen ja sen vertaaminen eläinperäiseen materiaaliin (esim. proteiinin sitoutuminen, aineenvaihdunta, lääkeaineiden yhteisvaikutus).

Kaikkien farmakologisesti vaikuttavien aineiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen. Kun on kyse tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden uusista yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskokeet ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

Farmakokineettinen ohjelma on suunniteltava siten, että eläinten ja ihmisten välillä voidaan tehdä vertailuja ja johtaa tietoja.

4.2.3. *Toksikologia*

a) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuuskokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten ilmiöiden laadullista ja määrällistä tutkimista, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat itse tuotteessa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimus on suoritettava viraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

b) Toistetun annoksen toksisuus

Toistetun annostelun toksisuustutkimuksen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka vaikuttavan aineen/aineiden yhdistelmän toistettu annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annosteluun.

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi tutkimusta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Sen tarkoituksena on kuvata mahdolliset haitalliset vaikutukset, joihin pitäisi kiinnittää huomiota kliinisissä tutkimuksissa. Kesto määritellään viraston julkaisemissa asiaa koskevissa ohjeissa.

c) Genotoksisuus

Mutageenisen ja klastogeenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöainekseen. Mutageeniset aineet voivat olla terveysvaara, sillä altistus mutageeneille tuo mukanaan sukusolujen mutaatioiden aiheutumisen vaaran, johon liittyy perittyjen sairauksien mahdollisuus, sekä vaaran somaattisista mutaatioista, myös syöpään johtavista. Nämä tutkimukset ovat pakollisia kaikille uusille aineille.

d) Karsinogeenisyys

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. Nämä tutkimukset on suoritettava kaikille lääkkeille, joiden kliinisen käytön odotetaan jatkuvan huomattavan pitkän kauden potilaan elämästä joko jatkuvasti tai ajoittain toistuvasti.

2. Näitä tutkimuksia suositellaan suoritettaviksi joillekin lääkkeille, jos niillä pelätään olevan karsinogeenistä potentiaalia, esim. tuote kuuluu samaan luokkaan tai sen rakenne on sama tai jos toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa on saatu aiheesta näyttöä.

3. Selvästi genotoksisia yhdisteitä koskevia tutkimuksia ei tarvita, sillä niiden katsotaan olevan toisissa lajeissa syöpää aiheuttavia aineita, jotka ovat vaaraksi ihmisille. Jos tällaista lääkettä aiotaan antaa jatkuvasti ihmisille, krooninen tutkimus saattaa olla tarpeen aikaisessa vaiheessa ilmenevien tuumorigeenisten vaikutusten havaitsemiseksi.

e) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- tai naaraspuolisten lisääntymistoimintojen mahdollinen huonontuminen ja haitalliset vaikutukset jälkeläisiin on tutkittava asianmukaisilla kokeilla.

Nämä kokeet käsittävät tutkimuksia vaikutuksista täysi-ikäisten urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin, tutkimuksia toksisista ja teratogeenisistä vaikutuksista kaikissa kehitysvaiheissa hedelmöittymisestä seksuaaliseen kypsyyteen sekä piilevät vaikutukset, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen on perusteltava riittävästi.

Lääkkeen aiotun käytön mukaan voi olla perusteltua suorittaa lisätutkimuksia, jotka käsittelevät kehittymistä, kun lääkettä annetaan jälkeläisille.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metaboloitumisen tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuus-kokeissa.

Tutkimussuunnitelmaa määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

f) Paikallinen siedettävyys

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeen kanssa sen kliinisessä käytössä tapahtuvan annostelun vuoksi. Tutkimusmenetelmän on oltava sellainen, että annostelun mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

Paikallista siedettävyyttä selvittävät kokeet on suoritettava valmisteella, jota kehitetään ihmisten käyttöön, ja käyttämällä kantaja- ja/tai apuaineita vertailuryhmän/ryhmien hoitamisessa. Positiiviset tarkastukset/vertailuaineet on otettava tarvittaessa mukaan.

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden suunnittelu (lajien valinta, kesto, annostelutiheys- ja reitti, annokset) riippuvat tutkittavasta ongelmasta ja ehdotetuista annosteluolosuhteista kliinisessä käytössä. Paikallisten vaurioiden palautuvuus on tutkittava tarvittaessa.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset voidaan korvata validoiduilla in vitro -kokeilla, jos tutkimustulokset ovat yhtä laadukkaita ja käyttökelpoisia turvallisuuden arviointitarkoituksessa.

Iholle käytettävien (esim. dermaali, rektaali, vagina) kemikaalien osalta herkistymispotentiaali on arvioitava vähintään yhdellä tällä hetkellä saatavilla olevista testeistä (eläinkokeet tai imusolmuketesti).

5. MODUULI 5: KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

5.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 5 yleinen rakenne on seuraava:

— Kliinisten tutkimusraporttien sisällysluettelo

— Kaikki kliiniset tutkimukset sisältävä luettelo

— Kliiniset tutkimusraportit

  — *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

    — Biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit

    — Biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit

    — In vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportti

    — Bioanalyyttisia ja analyyttisia menetelmiä käsittelevät raportit

— *Ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevat farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

— Plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevät tutkimusraportit

— Maksan aineenvaihduntaa ja yhteisvaikutusta käsittelevät tutkimusraportit

— Muita ihmisperäisiä biomateriaaleja käsittelevät tutkimusraportit

— *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

— Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

— Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

— Sisäsyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

— Ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

— Populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit

— *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

— Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

— Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

— *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

— Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

— Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

— Useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit, mukaan luettuna muodolliset integroidut analyysit, meta-analyysit ja eri alojen tutkimustuloksia yhdistävät ”bridging”-analyysit

— Muut tutkimusraportit

— *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

— Kirjallisuusviitteet

5.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

a) On oltava mahdollista muodostaa 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset. Näin ollen vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten tutkimusten tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.

b) Kliinisiä tutkimuksia on aina edellettävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen moduulin 4 vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen tutkimuksen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan luettuna kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien kliinisten kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn tutkimuksen luonteen, laajuuden ja keston perusteeksi; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettäessä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on käytettävä kaikki saatavilla olevat keinot sen varmistamiseksi, että infektoivien tekijöiden tartunnalta vältytään ennen tutkimuksen aloittamista.

c) Myyntiluvan haltijoiden on huolehdittava järjestelyistä sen takaamiseksi, että tärkeimmät kliinisiä tutkimuksia koskevat asiakirjat (myös tapausselostelomakkeet), jotka eivät liity tutkimushenkilöiden terveydentilaa koskeviin tietoihin, säilytetään tiedot omistavan tahon hallussa:

— vähintään 15 vuoden ajan tutkimuksen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen

— tai vähintään kahden vuoden ajan ensimmäisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan yhteisössä ja kun myyntilupahakemuksia ei ole vireillä tai tarkasteltavana Euroopan yhteisössä

— tai vähintään kahden vuoden ajan siitä, kun tutkitun lääkkeen kliininen kehittäminen on virallisesti lopetettu.

Tutkimushenkilön terveydentilaa koskevat tiedot on säilytettävä sovellettavan lainsäädännön mukaisesti sekä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton noudattaman enimmäisajan mukaisesti.

Asiakirjoja voidaan kuitenkin säilyttää pidempään, jos sitä vaaditaan sovellettavissa säännöissä tai tutkimuksen teettäjän kanssa tehdyssä sopimuksessa. Tutkimuksen teettäjän vastuulla on ilmoittaa sairaalalle, laitokselle tai vastaanotolle ajankohdasta, josta alkaen asiakirjoja ei enää tarvitse säilyttää.

Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut tutkimukseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa. Tällaisia asiakirjoja ovat: tutkimussuunnitelma, mukaan luettuna tutkimuksen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta; tavanomaiset toimintamenettelyt; kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista; tutkijan esite; jokaisen tutkimushenkilön tapausselostelomake; loppukertomus; tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla. Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppukertomus viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Euroopan yhteisössä toteutettujen tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on tehtävä lisäjärjestelyjä asiakirjojen arkistoimiseksi direktiivin 2001/20/EY säännösten mukaisesti ja yksityiskohtaisten ohjeiden täytäntöön panemiseksi.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

d) Jokaista kliinistä tutkimusta koskevien tietojen on oltava puolueettomien päätelmien tekemiseksi riittävän yksityiskohtaisia, ja niiden on käsitettävä:

   — tutkimussuunnitelma, joka sisältää tutkimuksen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja yksityiskohtaiset tiedot tutkittavasta lääkkeestä

   — tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla

   — tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa sekä tutkimuspaikka, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, mukaan luettuna kutakin tutkimushenkilöä koskevat tapausselostelomakkeet

   — tutkijan, ja monikeskustutkimusten osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppukertomus.

e) Edellä tarkoitetut kliinisten tutkimusten tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.

   Tutkijan on tutkimusten päätelmissä esitettävä mielipiteensä valmisteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, toleranssista ja tehosta sekä annettava kaikki muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoa sekä tarvittaessa mahdollisia erityisiä varotoimenpiteitä ja yliannostuksen kliinisistä oireita. Monikeskustutkimusta koskevassa kertomuksessa päätutkijan on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskusten puolesta.

f) Kliinisistä havainnoista on jokaisen tutkimuksen osalta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:

   1) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;

   2) tutkittavien potilasryhmien valinta ja ikäjakauma sekä vertailevat kokeet;

   3) tutkimuksen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;

   4) jos vertailevat tutkimukset suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:

      — lainkaan hoitoa

      — plaseboa

— muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus

— muuta kuin lääkehoitoa;

5) havaittujen epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys;

6) yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;

7) tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;

8) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusjärjestelyt ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.

g) Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:

1) mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vierottamisen vaikeuden merkeistä;

2) yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;

3) arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden sulkeminen pois tutkimuksista;

4) tutkimuksen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.

h) Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.

i) Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten tutkimusten aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on prekliinisiä toksikologisia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.

j) Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on ilmoitettava toistettua annostelua seuraavasta farmakologisten vaikutusten muuntumisesta ja annostelun määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön.

5.2.1. *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

On toimitettava biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit, biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit, in vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportit sekä tiedot bioanalyyttisista ja analyyttisista menetelmistä.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi 10 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta.

5.2.2. *Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

Tässä liitteessä 'ihmisperäisillä biomateriaaleilla' tarkoitetaan proteiineja, soluja, kudoksia ja niihin liittyviä ihmisestä peräisin olevia materiaaleja, joita käytetään in vitro tai ex vivo lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien arviointiin.

Tältä osin on toimitettava raportit plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevistä tutkimuksista, maksan aineenvaihduntaa ja vaikuttavan aineen yhteisvaikutusta käsittelevistä tutkimuksista sekä muita ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevista tutkimuksista.

5.2.3. *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

— imeytyminen (nopeus ja määrä)

— jakautuminen

— metaboloituminen

— erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

Tavanomaisten useisiin näytteisiin perustuvien farmakokineettisten tutkimusten lisäksi myös kliinisten tutkimusten aikana kerättyihin näytteisiin perustuvia populaatiofarmakokineettisiä analyyseja voidaan käyttää niiden kohtien osoittamisessa, jotka koskevat sisä- ja ulkosyntyisten tekijöiden osuutta annoksen ja farmakokineettisen vaikutuksen suhteeseen. Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveillä ihmisillä ja potilailla käsittelevät tutkimusraportit, sisä- ja ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit sekä populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit on esitettävä.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.4. *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan luettuna:

— annos/vaikutus-suhde ja sen suhde aikaan

— perustelut annostelulle ja annosteluolosuhteille

— vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisellä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.5. *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

Yleensä kliiniset tutkimukset on suoritettava vertailevina kliinisinä tutkimuksina, jotka on mahdollisuuksien mukaan satunnaistettu ja joissa on käytetty tarvittaessa vertailukohtana plaseboa ja tunnettua lääkettä, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu; kaikki muut tutkimusjärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauskohtaisesti, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista ja hoitotarkoituksesta; siten joissakin tapauksissa voi olla tarkoituksenmukaisempaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

1) Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, kun on kyse tutkimuksesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokko-menetelmää.

2) Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottoperusteista (myös tutkimuksen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyystasosta ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren tutkimushenkilömäärän ottamisen tutkimukseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua tutkimusta.

Turvallisuustietojen tarkastelussa otetaan huomioon komission julkaisemat ohjeet ja etenkin annoksen muuttumiseen johtaneet tekijät ja tarve samanaikaiseen muuhun lääkitykseen, vakavat epätoivotut vaikutukset, tutkimushenkilöiden keskeyttämisen syyt ja kuolemantapaukset. On annettava myös tiedot erityisen alttiista potilaista tai potilasryhmistä sekä kiinnitettävä erityistä huomiota pieneen määrään potilaita, jotka ovat mahdollisesti vaarassa, kuten lapset, raskaana olevat, heikentyneessä terveydentilassa olevat vanhukset, huomattavista aineenvaihdunnan häiriöistä tai erityshäiriöistä kärsivät jne. Turvallisuuden arvioinnin vaikutukset lääkkeen mahdollisiin käyttötarkoituksiin on ilmoitettava.

5.2.5.2. Kontrolloimattomiakliinisiätutkimuksiakäsittelevättutkimusraportit, useammastakuinyhdestätutkimuksestasaatujentietojenanalysointiakoskevatraportitjamuutkliinisettutkimusraportit

Nämä raportit on annettava.

5.2.6. *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

Jos lääkkeelle on jo myönnetty myyntilupa yhteisön ulkopuolisissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava, mikäli mahdollista, lääkkeen käytön laajuutta näissä maissa koskevien lukujen kanssa.

5.2.7. *Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot*

Viraston julkaisemien ohjeiden mukaisesti annetut tapausselostuslomakkeet ja yksittäiset potilastiedot annetaan ja esitetään samassa järjestyksessä kuin tutkimusraportit ja luokitellaan tutkimuskohtaisesti.

II OSA

ERITYISET MYYNTILUPA-ASIAKIRJAT JA VAATIMUKSET

Joillakin lääkkeillä on erityisominaisuuksia, joiden vuoksi kaikkia tämän liitteen I osassa vahvistettuja myyntilupahakemuksille asetettuja vaatimuksia on tarpeen mukauttaa. Näiden erityistilanteiden huomioon ottamiseksi hakijoiden on noudatettava asianmukaista ja tilanteeseen soveltuvaa asiakirjojen esitystapaa.

1. LÄÄKKEEN VAKIINTUNUT KÄYTTÖ

Seuraavat erityissäännöt koskevat lääkkeitä, joiden vaikuttavalla aineella tai vaikuttavilla aineilla on 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa tarkoitettu vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Hakijan on toimitettava tämän liitteen I osassa tarkoitetut moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot.

Moduulien 4 ja 5 osalta yksityiskohtaisessa tieteellisessä julkaisuluettelossa on käsiteltävä seuraavia ei-kliinisiä ja kliinisiä tekijöitä.

Lääkkeen vakiintuneen käytön osoittamiseen sovelletaan seuraavia erityissääntöjä:

a) Tekijät, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta:

— aineen käytössäoloaika

— käytetyt määrät

— ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä) ja

— tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus.

Tämän vuoksi eri aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkevalmisteena yhteisössä.

b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki turvallisuuden ja/tai tehon arvioinnin näkökohdat, ja siinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Lääkkeen vakiintunutta käyttöä koskevien sääntöjen osalta on tarpeen erityisesti pitää mielessä, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakemuksessa annetaan asianmukaisesti selvitys ja perusteet näiden lähteiden käytölle.

c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi turvallisuus- ja/tai tehotason osoitusta voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

d) Ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu markkinoille saattamista koskeva lupa valmisteiden eroista huolimatta.

e) Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

2. OLENNAISILTA OSILTAAN SAMANLAISET LÄÄKKEET

a) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan i alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot, edellyttäen, että alkuperäisen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen luvanhaltijan moduulien 4 ja 5 mukaisiin tietoihin.

b) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset eli geneeriset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot sekä alkuperäisen lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot, edellyttäen, että kyseinen alkuperäinen lääke ei ole biologinen lääke (ks. II osan kohta 4, samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet).

Näihin tuotteisiin liittyvissä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä on keskityttävä etenkin seuraaviin tekijöihin:

— perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi lääkkeeksi

— ehdotettu yhteenveto vaikuttavan aineen/aineiden erien sekä lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa varastoinnin aikana syntyvistä hajoamistuotteista) markkinoille saatettavan valmisteen käyttöä varten sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi

— biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty biologista hyväksikäytettävyyden ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti

— aineen ja asianomaisen hakemuksen kannalta olennaisten julkaisujen päivitys. Tässä tarkoituksessa saatetaan hyväksyä vertaisarviointijulkaisujen artikkeleiden mainitseminen

— valmisteyhteenvedon kaikki kohdat, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ominaisuuksien ja/tai sen terapeuttisen luokan kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen ja/tai lisätutkimusten avulla

— hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus, jos hakemuksessa ilmoitetaan kyseessä olevan olennaisilta osiltaan samanlaisuus.

3. ERITYISTILANTEISSA VAADITTAVAT LISÄTIEDOT

Jos olennaisilta osiltaan samanlaisen lääkkeen vaikuttava aine sisältää saman terapeuttisen osan kuin alkuperäinen hyväksytty valmiste, joka on liitetty eri suolan tai esterin yhdistelmään tai johdannaiseen, on osoitettava, että kyseisen osan farmakokinetiikka, farmakodynamiikka ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla tavalla. Mikäli näin ei ole, yhdistelmää pidetään uutena vaikuttavan aineena.

Jos lääke on tarkoitettu erilaiseen terapeuttiseen käyttöön tai on eri lääkemuodossa tai on tarkoitettu annosteltavaksi eri reittiä tai eri annoksina, tarpeellisten toksikologisten, farmakologisten ja/tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

4. SAMANKALTAISET BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohdan säännökset saattavat olla riittämättömiä biologisten lääkevalmisteiden tapauksessa. Jos olennaisilta osiltaan samankaltaisilta (geneerisiltä) valmisteilta vaadittavien tietojen avulla ei pystytä osoittamaan kahden biologisen lääkkeen samankaltaisuutta, on toimitettava lisätietoja ja etenkin toksikologisia ja kliinisiä tietoja.

Jos tämän liitteen I osan kohdassa 3.2 tarkoitettu biologinen lääke, joka liittyy alkuperäiseen lääkkeeseen, jolle on annettu myyntilupa yhteisössä, on erillisen hakemuksen kohteena tietosuojakauden päätymisen jälkeen, noudatetaan seuraavassa kuvattavaa menettelyä.

— Toimitettavat tiedot käsittävät vähintään moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset (farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset) tiedot, joita täydennetään biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla. Lisätietojen (ts. toksikologisten ja muiden ei-kliinisten ja aiheellisten kliinisten tietojen) tyypistä ja määrästä päätetään tapauskohtaisesti asiaankuuluvien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

— Biologisten lääkevalmisteiden moninaisuuden vuoksi toimivaltainen viranomainen päättää, onko tarpeen vaatia moduuleissa 4 ja 5 määriteltyjä tutkimuksia ottaen huomioon kunkin lääkkeen erityispiirteet.

Noudatettavia yleisiä periaatteita käsitellään ohjeissa, joissa otetaan huomioon viraston julkaiseman asianomaisen biologisen lääkkeen ominaispiirteet. Jos lääkkeellä, jolle on myönnetty alkuperäinen lupa, on useampi kuin yksi käyttötarkoitus, samankaltaiseksi ilmoitetun lääkkeen teho ja turvallisuus on perusteltava tai tarvittaessa osoitettava erikseen kunkin ilmoitetun käyttötarkoituksen osalta.

5. KIINTEÄT YHDISTELMÄLÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan b alakohtaan perustuvat hakemukset koskevat vähintään kahdesta sellaisesta aineesta valmistettuja lääkkeitä joille ei ole aiemmin annettu lupaa yhdistelmälääkkeenä.

Näiden hakemusten osalta on toimitettava kiinteän yhdistelmälääkkeen koko asiakirja-aineisto (moduulit 1–5). Tarvittaessa on annettava tiedot valmistuspaikoista ja vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista.

6. LUPAHAKEMUSASIAKIRJAT POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Kuten 22 artiklassa säädetään, jos hakija voi esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

— vaikutukset, joita kyseisellä valmisteilla esitetään olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä, tai

— tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka

— olisi vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

myyntilupaan voidaan liittää tiettyjä erityisvelvoitteita.

Täytettäviä velvollisuuksia voivat olla seuraavat:

— hakijan on suoritettava toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määräajassa tutkimusohjelma, joka toimii hyöty-haittasuhteen uudelleenarvioinnin perustana

— kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden tapauksessa valtuutetun henkilön toimesta

— pakkausselosteessa ja kaikissa lääketieteellisissä tiedoissa on kiinnitettävä lääkärin huomio siihen tosiasiaan, ettei kyseistä lääkettä koskevia tietoja ole näiltä osin toistaiseksi käytettävissä.

7. SEKAMUOTOISET MYYNTILUPAHAKEMUKSET

Esitysmuodoltaan poikkeavilla myyntilupahakemuksilla tarkoitetaan myyntilupahakemusasiakirjoja, joissa moduuli 4 ja/tai moduuli 5 käsittää hakijan suorittamia suppeita ei-kliinisiä ja/tai kliinisiä tutkimuksia koskevia raportteja sekä bibliografiset viitetiedot. Kaikkien muiden moduulien on noudatettava tämän liitteen I osan rakennetta. Toimivaltainen viranomainen hyväksyy hakijan esitysmuodon tapauskohtaisesti.

III OSA

ERITYISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä osassa vahvistetaan erityisvaatimukset, jotka koskevat tunnistettujen lääkkeiden luonnetta.

1. BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

1.1. **Veriplasmasta peräisin olevat Lääkkeet**

Ihmisen verestä tai veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden kohdalla moduulista 3 poiketen lähtö- ja raaka-aineisiin liittyviä tietoja koskevien säännösten asiakirjavaatimukset voidaan korvata ihmisen verestä tai veriplasmasta valmistettujen lähtöaineiden osalta veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla (Plasma Master File), joka on osoitettava todistuksin tämän osan mukaisesti.

a) P e r i a a t t e e t

Tässä liitteessä:

— ”veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Plasma Master File) tarkoitetaan myyntilupa-asiakirjoista erillistä asiakirjaa, jossa on olennaiset yksityiskohtaiset tiedot ihmisen koko sen veriplasman ominaispiirteistä, jota käytetään lähtöaineena ja/tai raaka-aineena välituotefraktioiden tai apuaineiden ja vaikuttavien aineiden ainesosien valmistuksessa, jotka kuuluvat neuvoston direktiivin 93/42/ETY muuttamisesta ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia pysyviä johdannaisia sisältävien lääkinnällisten laitteiden osalta annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2000/70/EY ([12]) tarkoitettuihin lääkkeisiin ja lääkinnällisiin laitteisiin.

— Ihmisen veriplasman fraktiointia/prosessointia harjoittavien kaikkien keskusten ja laitosten on laadittava veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa tarkoitetut asiaankuuluvat yksityiskohtaiset tiedot ja huolehdittava niiden ajantasaisuudesta.

— Myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja virastolle tai toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos myyntiluvan hakija tai haltija on eri henkilö kuin veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan haltija, veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on annettava myyntiluvan hakijan tai haltijan saataville toimivaltaiselle viranomaiselle toimittamista varten. Joka tapauksessa myyntiluvan hakija tai haltija on vastuussa lääkkeestä.

— Myyntiluvan arvioinnista vastaavan toimivaltaisen viranomaisen on lykättävä päätöksentekoa kunnes virasto on myöntänyt todistuksen.

— Myyntilupa-asiakirjoissa, jotka koskevat ihmisen veriplasmasta valmistettua ainesosaa, on viitattava lähtö-/raaka-aineena käytettyä veriplasmaa vastaavaan veriplasman päätiedot sisältävään asiakirjaan.

b) S i s ä l t ö

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on oltava 109 artiklan, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2002/98/EY, joka koskee luovuttajille ja luovutusten tutkimiselle asetettavia vaatimuksia, mukaiset tiedot lähtö-/raaka-aineena käytetystä veriplasmasta, ja etenkin seuraavat tiedot:

1) Veriplasman alkuperä

   i) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa veri/veriplasma kerätään, mukaan luettuna tarkastus ja hyväksyntä, ja epidemiologiset tiedot veren välityksellä tarttuvista infektioista

   ii) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa luovutettu veri ja plasmaseokset testataan, myös tarkastusta ja hyväksyntää koskevat tiedot

   iii) veren/veriplasman luovuttajia koskevat valinta-/poissulkemisperusteet

   iv) käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla jokainen luovutettu verierä voidaan jäljittää veren/veriplasman keruulaitoksesta lopputuotteisiin asti ja päinvastoin.

([12]) EYVL L 313, 13.12.2000, s. 22.

2) Veriplasman laatu ja turvallisuus

   i) yhdenmukaisuus Euroopan farmakopean monografioiden kanssa

   ii) luovutetun veren/veriplasman ja seosten testaus infektoivien aineiden varalta, myös testimenetelmiä koskevat tiedot ja plasmaseosten osalta käytettyjen testien validointitiedot

   iii) veren ja veriplasman keruussa käytettävien pussien tekniset tiedot, myös käytettyjä antikoagulantteja koskevat tiedot

   iv) veriplasman varastointia ja kuljetusta koskevat vaatimukset

   v) menettelyt, joita noudatetaan mahdollisten odotus- tai karanteeniaikojen tapauksessa

   vi) plasmaseosten ominaispiirteet.

3) Lääkevalmistajan ja/tai veriplasman fraktioinnista/prosessoinnista vastaavien tahojen sekä veren/plasman keräämisestä ja testauksesta vastaavien keskusten tai laitosten välillä käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla määritellään näiden tahojen vuorovaikutusta koskevat vaatimukset ja niiden välillä sovitut laatuvaatimukset.

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on lisäksi oltava luettelo lääkkeistä, joiden osalta veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on voimassa, riippumatta siitä, onko lääkkeille annettu myyntilupa vai onko niitä koskeva lupahakemus vielä käsiteltävänä, mukaan luettuna hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa annetun direktiivin 2001/20/EY 2 artiklassa tarkoitetut lääkkeet.

c) A r v i o i n t i j a t o d i s t u s t e n a n t a m i n e n

— Niistä lääkkeistä, joille ei ole vielä annettu myyntilupaa, kyseisen luvan hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen asiakirja-aineisto, jonka ohessa on oltava erillinen veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, mikäli sellaista ei ennestään ole.

— Virasto suorittaa veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena veriplasman päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on saatettava ajan tasalle ja siitä on annettava uusi todistus vuosittain.

— Veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan ehtoihin myöhemmin tehtävissä muutoksissa on noudatettava arviointimenettelyä, joka vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 542/95 ([13]) ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 ([14]) soveltamisalaan kuuluvan, myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimisesta. Näiden muutosten arviointiperusteet vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003.

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa markkinoille saattamista koskevan luvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) toisessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan sellaisia verestä/veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, joiden markkinoille saattamista koskeva lupa on rajattu koskemaan vain yhtä jäsenvaltiota, kyseisen veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa asianomaisen jäsenvaltion kansallinen toimivaltainen viranomainen.

([13]) EUVL L 55, 11.3.1995, s. 15.
([14]) EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1.

1.2. **Rokotteet**

Ihmisille annettavien rokotteiden osalta moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevista säännöksistä poiketen noudatetaan seuraavia vaatimuksia, kun menettelyn olennaisena osana ovat rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat (Vaccine Antigen Master File system).

Muiden kuin influenssarokotteiden myyntilupahakemusten on sisällettävä rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja rokotteen jokaisesta vaikuttavana aineena olevasta antigeenista.

a) P e r i a a t t e e t

Tässä liitteessä:

— ”rokoteantigeenin päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Vaccine Antigen Master File) tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, jossa on olennaiset biologiset, farmaseuttiset ja kemialliset yksityiskohtaiset tiedot jokaisesta kyseisen lääkevalmisteen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

— Rokote voi sisältää yhden rokoteantigeenin tai useita erillisiä rokoteantigeenejä. Vaikuttavia aineita on yhtä monta kuin rokotteen sisältämiä antigeenejä.

— Yhdistelmärokote sisältää vähintään kaksi erillistä rokoteantigeeniä, joiden tarkoituksena on ehkäistä yhden tai useamman infektiotaudin puhkeaminen.

— Monovalentti rokote sisältää yhden rokoteantigeenin, jonka tarkoituksena on ehkäistä yhden infektiotaudin puhkeaminen.

b) S i s ä l t ö

Rokoteantigeenin päätiedot sisältävässä asiakirjassa on esitettävä seuraavat tiedot, jotka saadaan moduulin 3 asiaankuuluvasta osasta (vaikuttava aine), joka käsittelee tämän liitteen I osassa kuvailtuja laadullisia tietoja.

Vaikuttava aine

1. yleiset tiedot, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuus
2. vaikuttavan aineen valmistusta koskevat tiedot: tässä kohdassa on annettava tiedot valmistusprosessista, lähtö- ja raaka-aineista, tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden johdosta toteutetuista erityistoimista sekä vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista ja sen resursseista ja välineistä
3. vaikuttavan aineen ominaispiirteiden kuvaus
4. vaikuttavan aineen laadunvalvonta
5. referenssistandardi ja -asiakirjat
6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi
7. vaikuttavan aineen säilyvyys.

c) A r v i o i n t i j a t o d i s t u s t e n a n t a m i n e n

— Uusien rokotteiden osalta, jotka sisältävät uutta rokoteantigeenia, hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen myyntilupa-asiakirja-aineisto, joka käsittää kaikki rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat, jotka vastaavat jokaista uuden rokotteen sisältämää yksittäistä rokoteantigeenia, jos yksittäisestä rokoteantigeenista ei ole ennestään päätiedot sisältävää asiakirjaa. Virasto suorittaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimusten-mukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Ensimmäistä luetelmakohtaa sovelletaan myös kaikkiin sellaisiin rokotteisiin, jotka käsittävät rokoteantigeenien uuden yhdistelmän, riippumatta siitä, sisältyykö yksi tai useampi kyseisistä rokoteantigeenistä jo yhteisössä hyväksyttyyn rokotteeseen.

— Virasto suorittaa tieteellisen ja teknisen arvioinnin rokoteantigeenin päätiedot sisältävään asiakirjaan tehdyille muutoksille yhteisössä hyväksytyn rokotteen osalta komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003 vahvistetun menettelyn mukaisesti. Myönteisen arvioinnin tuloksena virasto antaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävälle asiakirjalle yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) ensimmäisessä, toisessa ja kolmannessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan rokotetta, jonka myyntilupaa ei ole annettu/ei anneta yhteisön menettelyä noudattaen, ja sillä edellytyksellä, että hyväksytty rokote sisältää rokoteantigeenejä, joita ei ole arvioitu yhteisön menettelyä noudattaen, kyseisen rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa kansallinen toimivaltainen viranomainen, joka on antanut myyntiluvan.

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa myyntiluvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

2. RADIOFARMASEUTTISET LÄÄKEVALMISTEET JA PREKURSORIT

2.1. **Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet**

Tässä kohdassa 6 artiklan 2 kohtaan ja 9 artiklaan perustuvissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot:

Moduuli 3

a) Radiofarmaseuttisessa valmistesarjassa, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimittanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidi. Radiofarmaseuttisten valmistesarjojen valmistusmenetelmän kuvaukseen on sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot valmistesarjasta ja radioaktiivisen lääkkeen valmistukseen liittyvästä suositellusta lopullisesta prosessoinnista. Radionuklidia koskevat vaatimukset on esitettävä tarvittaessa Euroopan farmakopean yleismonografian tai yksittäisten monografioiden mukaisesti. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on selostettava. Radioleimatun yhdisteen rakenne on myös kuvattava.

Radionuklidien osalta on annettava selvitys niihin liittyvistä ydinreaktioista.

Generaattorissa sekä emo- että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

b) Radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus.

c) Lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.

d) Kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakautumiseen on ilmoitettava.

e) Radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiviteetti on esitettävä.

f) Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytärradionuklideja koskevista tutkimuksista. Generaattorieluaattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.

g) Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona koskee ainoastaan radiofarmaseuttisia valmistesarjoja. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelleinä tiettynä päivänä ja tarvittaessa tiettynä aikana yhdessä aikavyöhykeviitteen kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.

h) Valmistussarjojen osalta lopputuotteen vaatimuksiin sisältyy tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.

i) Tiedot radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä on esitettävä. Monikäyttöruiskepulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

Moduuli 4

Toksisuuden tiedetään voivan liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnissa on sen vuoksi tarkasteltava lääkkeille asetettuja vaatimuksia ja säteilyannokseen liittyviä seikkoja. Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboiduista säteilyannoksista on laskettava määritellyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti annostelureiteittäin.

Moduuli 5

Kliinisten tutkimusten tulokset annetaan tarvittaessa jollei kliinisissä katsauksissa ole toisin perusteltu.

2.2. **Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit**

Vain radioleimaustarkoituksiin käytettävän radiofarmaseuttisen prekursorin erityistapauksessa ensisijaisena tavoitteena on esittää tietoja, jotka koskevat radioleimauksen huonoa tehoa tai radioleimatun konjugaatin erottamista in vivo, ts. kysymyksiä, jotka liittyvät vapaan radionuklidin vaikutuksiin potilaassa. Lisäksi on tarpeen esittää asiaankuuluvia tietoja ammatinharjoittamisessa ilmenevistä riskeistä eli sairaalahenkilökunnan ja ympäristön altistumisesta säteilylle.

Etenkin seuraavat tiedot on toimitettava soveltuvin osin:

Moduuli 3

Moduulin 3 säännökset koskevat soveltuvin osin edellä (luetelmakohdissa a–i) määriteltyjen radiofarmaseuttisten prekursoreiden rekisteröintiä.

Moduuli 4

Kerta-annoksen ja toistetun annostelun toksisuuden osalta on toimitettava niiden tutkimusten tulokset, jotka on tehty noudattaen neuvoston direktiivillä 87/18/ETY ja 88/320/ETY vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön periaatteita koskevia säännöksiä, jolleivät muut toimet ole perusteltuja.

Radionuklidin mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ei pidetä hyödyllisinä tässä nimenomaisessa tapauksessa.

Kemiallista toksisuutta ja asiaankuuluvan ”kylmän” nuklidin dispositiota koskevat tiedot on esitettävä.

Moduuli 5

Sellaisista kliinisistä tutkimuksista saatuja kliinisiä tietoja, joissa on käytetty itse prekursoria, ei pidetä asiaankuuluvina yksinomaan radioleimaustarkoituksiin käytettävien radiofarmaseuttisten prekursoreiden erityistapauksessa.

On kuitenkin esitettävä tiedot, joiden avulla osoitetaan radiofarmaseuttisen prekursorin kliininen hyöty, kun prekursori on kiinnittynyt relevantteihin kantajamolekyyleihin.

3. HOMEOPAATTISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä kohdassa vahvistetaan moduulien 3 ja 4 soveltamista koskevat erityissäännökset 1 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden osalta.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä sovelletaan asiakirjoihin, jotka annetaan 15 artiklan mukaisessa, 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistetussa rekisteröinnissä, sekä 16 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja muita homeopaattisia lääkevalmisteita koskevia lupia varten toimitettaviin asiakirjoihin seuraavassa esitettävin muutoksin.

a) Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on annettava.

b) Lähtöaineiden tarkastus

Hakemuksen ohessa olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen asti. Jos mahdollista, vahvuusmäärityksen suorittamista edellytetään, jos läsnä on toksisia aineita ja jos lisättävän laimennuksen laatua ei voida valvoa korkean laimennusasteen vuoksi. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopulliseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asiaankuuluvassa monografiassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät sisälly Euroopan farmakopeaan, noudatetaan jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevan farmakopean valmistusmenetelmiä.

c) Lopputuotteen tarkastukset

Lopullisiin homeopaattisiin lääkevalmisteisiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia, joista poikkeamiselle hakijan on esitettävä asianmukaiset perusteet.

Kaikki toksikologisesti relevantit aineet on tunnistettava ja niille on tehtävä vahvuusmääritykset. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti relevanttien aineiden tunnistaminen ja/tai vahvuusmääritysten tekeminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessiin validoinnin avulla.

d) Säilyvyyskokeet

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisia kantoja koskevat säilyvyystiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista saataviin laimennuksiin/trituraatioihin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai vahvuusmääritys ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

Moduuli 4

Moduulin 4 säännöksiä sovelletaan 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistettuun rekisteröintiin seuraavien erittelyjen mukaisesti.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

4. ROHDOSVALMISTEET

Rohdosvalmisteita koskevissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuutta, sovelletaan rohdosvalmisteita koskeviin lupiin. Hakemuksen tekohetkellä vallitseva tieteellisen tietämyksen tila on otettava huomioon.

Rohdosvalmisteille ominaisia seuraavia näkökohtia on tarkasteltava:

1) K a s v i p e r ä i s e t a i n e e t j a r o h d o s v a l m i s t e e t

Tässä liitteessä ’kasviperäisillä aineilla ja rohdosvalmisteilla’ tarkoitetaan samaa kuin ilmauksella herbal drugs and herbal drug preparations, sellaisina kuin ne määritellään Euroopan farmakopeassa.

Kasviperäisen aineen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, kasviperäisen aineen määritelmä, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Rohdosvalmisteen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, rohdosvalmisteen määritelmä, kasviperäisen aineen suhde kasvirohdostuotteeseen, uuttoliuotin/-liuottimet, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden rakennetta koskevan jakson tueksi esitettävien asiakirjojen on sisällettävä kuvaus fyysisestä muodosta, tunnetun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavista ainesosista tai merkkiaineista (molekyylikaava, suhteellinen molekyylimassa, rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa) sekä muista ainesosista.

Kasviperäisen aineen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin toimittajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista paikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän kasviperäisen aineen valmistukseen/keruuseen ja testaukseen.

Rohdosvalmisteen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista valmistuspaikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän rohdosvalmisteen valmistukseen ja testaukseen.

Kasviperäisen aineen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus kasvintuotannosta ja kasvien keruusta, mukaan luettuna lääkekasvin maantieteellinen alkuperä sekä korjuu-, kuivatus- ja varastointiolosuhteet.

Rohdosvalmisteen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus rohdosvalmisteen valmistuksesta, mukaan luettuna prosessoinnin, liottimien ja reagenttien sekä puhdistusvaiheiden ja standardoinnin kuvaus.

Valmistusprosessin kehittämisen osalta on annettava tarvittaessa lyhyt kuvaus kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. On annettava soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytetyn kasviperäisen aineen/aineiden ja hakemuksen kohteena olevassa kasvirohdosvalmisteessa vaikuttavana aineena olevan kasviperäisen aineen/aineiden ja kasvirohdosvalmisteen/-valmisteiden kasvien kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista.

Kasviperäisen aineen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvitieteellisistä, makroskooppisista ja mikroskooppisista ominaisuuksista, kasvin kemiallisesta rakenteesta sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Rohdosvalmisteen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvia ja sen kemiallista rakennetta kuvaavista ominaisuuksista sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat vaatimukset on ilmoitettava.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat analyyttiset testimenetelmät on ilmoitettava.

Analyyttisten menetelmien validoinnin osalta on ilmoitettava soveltuvat tiedot analyyttisesta validoinnista, mukaan luettuna kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä analyyttisiä menetelmiä koskevat kokeelliset tiedot.

Laadunvalvontaa koskevien analyysien osalta on annettava soveltuvat tiedot eristä ja niiden laadunvalvonnan tuloksista kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden osalta, myös farmakopean mukaisten aineiden osalta.

Soveltuvat tiedot kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevien vaatimusten perusteluista on annettava.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä referenssistandardeja tai referenssimateriaalia koskevat soveltuvat tiedot on annettava.

Jos kasvirohdosvalmiste on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, jonka myöntäjänä on European Directorate for the Quality of Medicines.

2) R o h d o s v a l m i s t e e t

Formulaation kehittämisen osalta on annettava lyhyt kuvaus kasvirohdosvalmisteen kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. Soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytettyjen valmisteiden ja hakemuksen kohteena olevan kasvirohdosvalmisteen kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista on annettava.

5. HARVINAISLÄÄKKEET

— Asetuksen (EY) N:o 141/2000 mukaisesti harvinaislääkkeiksi määriteltyjen lääkkeiden tapauksessa voidaan soveltaa II osan kohdan 6 yleisiä säännöksiä (poikkeukselliset olosuhteet). Hakijan on tällöin annettava ei-kliinisissä ja kliinisissä yhteenvedoissa perusteet sille, miksi täydellisiä tietoja ei voida toimittaa, ja osoitettava asianomaisen harvinaislääkkeen hyöty-haittasuhde.

— Jos harvinaislääkkeen myyntiluvan hakija käyttää hakemuksensa perusteena 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan ja tämän liitteen II osan kohdan 1 säännöksiä (lääkkeen vakiintunut käyttö), kyseisen aineen järjestelmällisellä ja dokumentoidulla käytöllä voidaan poikkeustilanteissa tarkoittaa kyseisen aineen tämän direktiivin 5 artiklan mukaista käyttöä.

IV OSA

PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKKEET

1. JOHDANTO

Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan a alakohdassa määriteltyjä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien myyntilupahakemusten on täytettävä tämän liitteen I osassa kuvatut muotovaatimukset (moduulit 1, 2, 3, 4 ja 5).

Biologisia lääkevalmisteita koskevia moduulien 3, 4 ja 5 teknisiä vaatimuksia sovelletaan tämän liitteen I osassa kuvatulla tavalla. Tämän osan 3, 4 ja 5 kohdassa kuvatuissa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevissa erityisvaatimuksissa selitetään, miten I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityisluonteen vuoksi voidaan soveltaa riskianalyysiin perustuvaa lähestymistapaa myyntilupahakemukseen sisällytettävien laatua koskevien, ei-kliinisten ja kliinisten tietojen laajuuden määrittämiseksi otsakkeen ”Johdanto ja yleiset periaatteet” 4 kohdassa tarkoitettujen, lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

Riskianalyysi voi kattaa koko kehitystoiminnan. Seuraavia riskitekijöitä voidaan tarkastella: solujen alkuperä (autologiset, allogeeniset, ksenogeeniset), kyky jakaantua ja/tai erilaistua, kyky käynnistää immuunivaste, solun käsittelyaste, solujen yhdistäminen bioaktiivisiin molekyyleihin tai rakenneaineisiin, geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden luonne, sellaisten virusten tai mikro-organismien monistumiskyvyn laajuus, joita käytetään *in vivo*, nukleiinihapposekvenssien tai geenien genomiin integroitumisen aste, pitkän aikavälin toiminnallisuus, kasvaimien kehittymisen riski sekä anto- tai käyttötapa.

Riskianalyysissa voidaan tarkastella myös asiaan liittyviä, käytettävissä olevia ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja tai kokemuksia muista näihin lääkkeisiin liittyvistä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä.

Tämän liitteen vaatimuksista poikkeaminen on perusteltava tieteellisesti hakemusasiakirjojen moduulissa 2. Kun edellä kuvattua riskianalyysia käytetään, se on myös sisällytettävä moduuliin 2 ja kuvattava siinä. Tällöin on käsiteltävä käytettyä menetelmää, todettujen riskien luonnetta ja riskianalyysiin perustuvan lähestymistavan vaikutuksia kehittämis- ja arviointiohjelmaan, ja riskianalyysista johtuvat poikkeamat tämän liitteen vaatimuksista on kuvattava.

2. MÄÄRITELMÄT

Tässä asetuksessa käytetään asetuksessa (EY) N:o 1394/2007 säädettyjen määritelmien lisäksi 2.1 ja 2.2 kohdassa säädettyjä määritelmiä.

2.1. **Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet**

Geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

a) se sisältää vaikuttavaa ainetta, joka sisältää sellaista yhdistelmänukleiinihappoa tai koostuu sellaisesta yhdistelmänukleiinihaposta, jota käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille geenisekvenssin säätelemiseksi, korjaamiseksi, korvaamiseksi, lisäämiseksi tai poistamiseksi;

b) sen terapeuttinen, profylaktinen tai diagnostinen vaikutus liittyy suoraan sen sisältämään yhdistelmänukleiinihapposekvenssiin tai tämän sekvenssin geneettisen ilmentymän tuotteeseen.

Geeniterapiassa käytettäviin lääkkeisiin eivät kuulu rokotteet tartuntatauteja vastaan.

2.2. **Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet**

Somaattisessa soluterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

a) se sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta tärkeitä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa;

b) se on tarkoitettu tai sitä käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille jonkin sairauden hoitamiseksi, ehkäisemiseksi tai diagnosoimiseksi sen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen ansiosta.

Edellä olevan a alakohdan osalta erityisesti asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena.

3. MODUULIA 3 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

3.1. **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

On esitettävä kuvaus sellaisesta järjestelmästä, jonka lääkkeen myyntiluvan haltija aikoo perustaa ja jota se aikoo pitää yllä taatakseen, että yksittäinen lääke ja sen lähtö- ja raaka-aineet, mukaan luettuina kaikki sen mahdollisesti sisältämien kudosten tai solujen kanssa kosketuksiin joutuvat aineet, voidaan jäljittää hankinnan, valmistuksen, pakkaamisen, varastoinnin, kuljetuksen ja toimituksen kautta sairaalaan, laitokseen tai yksityisvastaanotolle, jossa lääke käytetään.

Jäljitettävyysjärjestelmän on täydennettävä ja vastattava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2004/23/EY ([15]) vaatimuksia ihmisen muiden solujen ja kudosten kuin verisolujen osalta sekä direktiivin 2002/98/EY vaatimuksia ihmisen verisolujen osalta.

3.2. **Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

3.2.1. *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

3.2.1.1. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen

Lopullinen lääkevalmiste koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta lopullisessa välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta.

([15]) EUVL L 102, 7.4.2004, s. 48.

3.2.1.2. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja

Lopullinen lääkevalmiste koostuu geneettisesti muunnetuista soluista lopullisessa välittömässä kantajassa aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu soluista, jotka on geneettisesti muunnettu jollakin edellä olevassa 3.2.1.1 kohdassa kuvatuista tuotteista.

3.2.1.3. Kun on kyse viruksia tai virusvektoreita sisältävistä tuotteista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joista virusvektori saadaan, eli alkuperäinen virusvektorikanta tai plasmidit, joita käytetään transfektoimaan pakkaussoluja ja pakkaussolulinjan pääsolupankkia.

3.2.1.4. Kun on kyse tuotteista, jotka koostuvat plasmideista, muista kuin virusvektoreista ja geneettisesti muunnetuista mikro-organismeista (jotka ovat muita kuin viruksia tai virusvektoreita), lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään tuotantosolun luomiseen, eli plasmidit, isäntäbakteerit ja yhdistelmämikrobisolujen pääsolupankki.

3.2.1.5. Kun on kyse geneettisesti muunnetuista soluista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään geneettisesti muunnettujen solujen hankkimiseen, eli vektorin tuottavat lähtöaineet, vektori ja ihmisten tai eläinten solut. Hyvien tuotantotapojen periaatteita on noudatettava vektorin tuottamiseen käytetystä pankkijärjestelmästä lähtien.

3.2.2. *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) On annettava tiedot kaikista vaikuttavan aineen valmistamisessa käytetyistä lähtöaineista, mukaan lukien ihmisten tai eläinten solujen geneettisessä muuntamisessa tarvittavat tuotteet sekä tarvittaessa geneettisesti muunnettujen solujen myöhempi viljely ja säilöntä, ottaen huomioon puhdistusvaiheiden mahdollinen puuttuminen.

b) Mikro-organismin tai viruksen sisältävien tuotteiden osalta on annettava tiedot geneettisestä muutoksesta, sekvenssianalyysista, virulenssin heikentymisestä, tropismista tiettyjen kudos- ja solutyyppien osalta, mikro-organismin tai viruksen riippuvuudesta solusyklistä, patogeenisuudesta ja emokannan ominaispiirteistä.

c) Prosessiin ja tuotteeseen liittyvät epäpuhtaudet on kuvattava asiakirjan asianomaisissa kohdissa, ja erityisesti on mainittava monistumiskykyiset viruskontaminantit, jos vektorin ei ole tarkoitus kyetä monistumaan.

d) Plasmidien osalta eri plasmidimuodot on ilmaistava määrällisesti tuotteen koko säilyvyysajan osalta.

e) Geneettisesti muunnettujen solujen osalta on testattava solujen ominaisuudet ennen ja jälkeen geneettisen muuntamisen sekä ennen ja jälkeen mahdollisen myöhemmin tehtävän jäädyttämisen/varastoinnin.

Geneettisesti muunnettujen solujen osalta sovelletaan geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien erityisvaatimusten lisäksi somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevia laatuvaatimuksia (ks. 3.3 kohta).

3.3. **Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**

3.3.1. *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

Lopputuote koostuu vaikuttavasta aineesta välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten ja lopullisena yhdistelmänä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmälääkkeiden tapauksessa.

Vaikuttava aine muodostuu muokatuista soluista ja/tai kudoksista.

Lähtöaineiksi katsotaan myös muut aineet (esimerkkeinä kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit ja/tai muut komponentit), jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, vaikka nämä muut aineet eivät olisikaan biologista alkuperää.

Materiaaleja, joita käytetään vaikuttavan aineen valmistuksessa (esim. viljelyalustat, kasvutekijät) ja joiden ei ole tarkoitus olla osa vaikuttavaa ainetta, pidetään raaka-aineina.

3.3.2. *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

3.3.2.1. Lähtöaineet

a) On esitettävä tiivistelmä lähtöaineina käytettävien ihmiskudosten ja -solujen direktiivin 2004/23/EY mukaisesti tapahtuvasta luovuttamisesta, hankinnasta ja testaamisesta. Jos lähtöaineina käytetään muita kuin terveitä soluja tai kudoksia (esim. syöpäkudosta), niiden käyttö on perusteltava.

b) Jos allogeenisten solujen populaatioita kootaan yhteen, kokoamisstrategiat ja jäljitettävyyden varmistamiseksi toteutetut toimenpiteet on kuvattava.

c) Ihmisten tai eläinten kudoksista ja soluista johtuva tuotteisiin mahdollisesti tuleva vaihtelu on otettava huomioon valmistusprosessia validoitaessa, vaikuttavan aineen ja lopputuotteen ominaispiirteitä kuvattaessa, määritysmenetelmiä kehitettäessä ja vaatimuksia ja säilyvyyttä vahvistettaessa.

d) Ksenogeenisiin soluihin perustuvien tuotteiden osalta on annettava tiedot eläinten alkuperästä (kuten maantieteellinen alkuperä, kotieläintalous, ikä), tietyistä hyväksymiskriteereistä, lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmistä, eläinten testaamisesta infektoivien tekijöiden, mukaan luettuna vertikaalisesti siirtyvät mikro-organismit ja virukset, varalta sekä näyttöä eläimiin liittyvien tilojen ja laitteiden soveltuvuudesta.

e) Geneettisesti muunnetuista eläimistä saatujen solupohjaisten tuotteiden osalta on kuvattava geneettiseen muutokseen liittyvien solujen erityisominaisuudet. On annettava yksityiskohtainen kuvaus menetelmästä ja siirtogeenisen eläimen ominaispiirteistä.

f) Solujen geneettisen muuntelun osalta sovelletaan 3.2 kohdassa täsmennettyjä teknisiä vaatimuksia.

g) Sellaisten mahdollisten muiden aineiden (kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit tai muut komponentit) testausohjelma, jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, on kuvattava ja perusteltava.

h) Sellaisten kehikko- ja tukimateriaalien, matriksien ja laitteiden osalta, jotka kuuluvat lääkinnällisen laitteen tai aktiivisen implantoitavan lääkinnällisen laitteen määritelmän piiriin, on annettava tiedot, joita 3.4 kohdassa edellytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioimiseksi.

3.3.2.2. Valmistusprosessi

a) Valmistusprosessi on validoitava, jotta varmistetaan erän ja prosessin yhdenmukaisuus, solujen toiminnallinen eheys koko valmistusprosessin ja kuljetuksen ajan aina niiden käyttö-, applikointi- tai antohetkeen saakka sekä asianmukainen erilaistumisen aste.

b) Jos soluja kasvatetaan suoraan matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen sisällä tai matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen pinnalla, on annettava tiedot soluviljelyprosessin validoinnista solujen kasvun, toiminnan ja yhdistelmän eheyden suhteen.

3.3.2.3. Ominaispiirteiden kuvaus ja valvontastrategia

a) On annettava solupopulaation tai soluseoksen kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat identiteettiä, puhtautta (esim. vieraat mikrobit ja solujen epäpuhtaudet), elinkelpoisuutta, tehoa, karyologiaa, tuumorigeenisyyttä sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta. Solujen geneettinen säilyvyys on osoitettava.

b) On annettava laadulliset ja mahdollisuuksien mukaan myös määrälliset tiedot tuotteeseen ja prosessiin liittyvistä epäpuhtauksista sekä kaikesta sellaisesta materiaalista, joka voi tuoda hajoamistuotteita tuotantoon. Epäpuhtauksien määrittämisen laajuus on perusteltava.

c) Jos tiettyjä vapautustestejä ei voida tehdä vaikuttaville aineille eikä lopputuotteelle vaan vain keskeisille välituotteille ja/tai valmistuksen aikaisina testeinä, tämä on perusteltava.

d) Jos biologisesti aktiivisia molekyylejä (kuten kasvutekijöitä tai sytokiinejä) esiintyy solupohjaisen tuotteen komponentteina, niiden vaikutus ja vuorovaikutus vaikuttavan aineen muiden komponenttien kanssa on kuvattava.

e) Jos kolmiulotteinen rakenne on osa aiottua toimintoa, solujen erilaistumisen aste ja rakenteellinen ja toiminnallinen organisaatio sekä – tarvittaessa – luotu solunulkoinen matriksi ovat osa näiden solupohjaisten tuotteiden kuvausta. Fysikaalis-kemiallista kuvausta on tarvittaessa täydennettävä ei-kliinisillä tutkimuksilla.

3.3.2.4. Apuaineet

Solu- tai kudospohjaisissa lääkkeissä käytettävien apuaineiden (esim. kuljetuselatusaineen komponentit) osalta sovelletaan tämän liitteen I osassa vahvistettuja, uusia apuaineita koskevia vaatimuksia, ellei ole olemassa tietoa solujen tai kudosten ja apuaineiden välisestä vuorovaikutuksesta.

3.3.2.5. Kehitystutkimukset

Kehitysohjelman kuvauksessa on käsiteltävä materiaalien ja prosessien valintaa. Erityisesti on käsiteltävä solupopulaation integriteettiä lopullisessa valmistemuodossa.

3.3.2.6. Referenssimateriaalit

Tiettyä vaikuttavaa ainetta ja/tai lopputuotetta koskeva referenssistandardi on osoitettava asiakirjalla ja kuvattava.

3.4. **Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

3.4.1. *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet*

On annettava kuvaus tuotteen fysikaalisista ominaispiirteistä ja tuotteen toiminnasta sekä kuvaus tuotteen suunnittelumenetelmistä.

Geenien, solujen ja/tai kudosten ja rakenneosien välinen vuorovaikutus ja yhteensopivuus on kuvattava.

3.4.2. *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdassa määritellyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet*

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen solu- tai kudososan osalta sovelletaan 3.3 kohdassa esitettyjä somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevia erityisvaatimuksia, ja geneettisesti muunnettujen solujen tapauksessa sovelletaan 3.2 kohdassa esitettyjä geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevia erityisvaatimuksia.

Lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinnällinen laite voi olla olennainen osa vaikuttavaa ainetta. Jos lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinnällinen laite yhdistetään soluihin valmistuksen aikana tai lopputuotteiden käyttö-, applikointi- tai antohetkellä, niiden katsotaan muodostavan olennaisen osan lopputuotteesta.

Lääkinnällisestä laitteesta tai aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta (joka on olennainen osa vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta) on annettava tiedot, joita tarvitaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioimiseksi. Tällaisia tietoja ovat seuraavat:

a) Tiedot lääkinnällisen laitteen tai implantoitavan lääkinnällisen laitteen valinnasta ja aiotusta tehtävästä sekä osoitus laitteen yhteensopivuudesta muiden tuotteen komponenttien kanssa.

b) Näyttö siitä, että lääkinnällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 93/42/ETY ([16]) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen tai että aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 90/385/ETY ([17]) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen.

c) Tarvittaessa näyttö siitä, että lääkinnällinen laite tai implantoitava lääkinnällinen laite on komission direktiivissä 2003/32/EY ([18]) vahvistettujen BSE:tä/TSE:tä koskevien vaatimusten mukainen.

d) Tarvittaessa sellaisen arvioinnin tulokset, jonka direktiivin 93/42/ETY mukainen ilmoitettu laitos on tehnyt lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta tai direktiivin 90/385/ETY mukainen ilmoitettu tarkastuslaitos on tehnyt aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta.

Tämän kohdan d alakohdassa tarkoitetun arvioinnin tehneen ilmoitetun laitoksen tai tarkastuslaitoksen on hakemusta arvioivan toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki tiedot, jotka liittyvät direktiivin 93/42/ETY tai direktiivin 90/385/ETY mukaisen arvioinnin tuloksiin. Näihin voivat kuulua asianomaiseen vaatimustenmukaisuuden arviointihakemukseen sisältyvät tiedot, jotka ovat tarpeen koko pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioinnin kannalta.

4. MODUULIA 4 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

4.1. **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

Lääkkeiden farmakologista ja toksikologista testaamista koskevat tämän liitteen I osan moduulissa 4 esitetyt vaatimukset eivät aina sovellu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin niiden ainutlaatuisten ja monimuotoisten rakenteellisten ja biologisten ominaisuuksien vuoksi. Jäljempänä olevassa 4.1, 4.2 ja 4.3 kohdassa esitetyissä teknisissä vaatimuksissa selitetään, miten tämän liitteen I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Ei-kliinisen kehittämisen taustalla olevat syyt ja asiaankuuluvien lajien ja mallien (*in vitro* ja *in vivo*) valintaperusteet on käsiteltävä ja perusteltava ei-kliinisessä katsauksessa. Valittuihin eläinmalleihin voi kuulua eläimiä, joiden immuniteetti on huonontunut, tai poistogeenisiä (knockout), humanisoituja tai siirtogeenisiä eläimiä. Homologisten mallien (esim. hiirissä analysoidut hiiren solut) tai tautia jäljittelevien mallien käyttöä on harkittava erityisesti immunogeenisuus- ja immunotoksisuustutkimusten osalta.

Niiden vaatimusten lisäksi, jotka esitetään I osassa, on annettava tiedot kaikkien lopputuotteessa olevien rakenneosien (kuten matriksien, kehikko- ja tukimateriaalien ja laitteiden) ja mahdollisten muiden aineiden (kuten solutuotteiden, biomolekyylien, biomateriaalien ja kemiallisten aineiden) turvallisuudesta, soveltuvuudesta ja biologisesta yhteensopivuudesta. Niiden fyysiset, mekaaniset, kemialliset ja biologiset ominaisuudet on otettava huomioon.

4.2. **Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

Kun päätetään sitä, kuinka laajoja ja minkä tyyppisiä ei-kliinisiä tutkimuksia on tehtävä, jotta saadaan riittävästi ei-kliinisiä turvallisuustietoja, on otettava huomioon, millainen geeniterapiassa käytettävä lääke on.

4.2.1. *Farmakologia*

a) Ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvien toimien *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset (eli farmakodynaamiset periaatteen toimivuutta osoittavat tutkimukset) on toimitettava käyttäen malleja, joilla on tarkoitus relevanteilla eläinlajeilla osoittaa, että nukleiinihapposekvenssi tavoittaa aiotun kohteensa (kohde-elin tai -solut) ja huolehtii sen aiotusta tehtävästä (ilmentymistaso ja toiminnallinen tehtävä). Tiedot nukleiinihapposekvenssin toiminnan kestosta ja ehdotetusta annostasosta kliinisissä tutkimuksissa on toimitettava.

b) Kohdeselektiivisyys: Kun geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä on tarkoitus olla selektiivinen tai kohteen kannalta rajoitettu tehtävä, on toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa vahvistetaan kohdesoluissa ja -kudoksissa toteutettavan tehtävän ja toiminnan spesifisyys ja kesto.

([16]) EYVL L 169, 12.7.1993, s. 1.
([17]) EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17.
([18]) EUVL L 105, 26.4.2003, s. 18.

4.2.2. *Farmakokinetiikka*

a) Biologista jakautumista koskeviin biodistribuutiotutkimuksiin on kuuluttava tutkimuksia pysyvyydestä, puhdistumasta ja kulkeutumisesta. Biodistribuutiotutkimuksissa on lisäksi käsiteltävä iturataan siirtymisen riskiä.

b) Ympäristöriskin arvioinnin mukana on toimitettava tiedot tutkimuksista, jotka koskevat erittymistä ja siirtymisriskiä kolmansiin osapuoliin, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

4.2.3. *Toksikologia*

a) Geeniterapiassa käytettävän lopullisessa muodossaan olevan lääkkeen toksisuus on arvioitava. Lisäksi, tuotetyypin mukaan, on huomioitava vaikuttavan aineen ja apuaineiden yksittäinen testaus ja arvioitava niiden ilmennettäviin nukleiinihapposekvensseihin perustuvien muiden tuotteiden *in vivo* -vaikutus, joita ei ole tarkoitettu aikaansaamaan lopullisen lääkkeen vaikutuskohteena olevia fysiologisia toimintoja.

b) Kerta-annoksen toksisuuskokeet voidaan yhdistää turvallisuuskysymyksiä koskeviin farmakologisiin ja farmakokineettisiin tutkimuksiin esim. pysyvyyden tutkimiseksi.

c) Toistetun annon toksisuustutkimukset on esitettävä silloin, kun ihmisille on tarkoitus antaa moninkertainen annos. Antotavan ja -järjestelyn on tiiviisti noudatettava suunniteltua kliinistä annostusta. Tapauksissa, joissa kerta-annos voi johtaa nukleiinihapposekvenssin pitkittyneeseen toimintaan ihmisessä, on harkittava toistetun annostelun toksisuustutkimuksia. Tutkimusten kesto voi olla pidempi kuin vakiomuotoisissa toksisuustutkimuksissa geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden pysyvyyden ja ennakoitujen mahdollisten riskien mukaan. Kesto on perusteltava.

d) Genotoksisuutta on tutkittava. Vakiomuotoiset genotoksisuustutkimukset on tehtävä kuitenkin vain silloin, kun ne ovat tarpeen tietyn epäpuhtauden tai kuljetusjärjestelmän komponentin testaamiseksi.

e) Karsinogeenisuutta on tutkittava. Jyrsijöillä tehtäviä vakiomuotoisia eliniän karsinogeenisuustutkimuksia ei edellytetä. Tuotetyypin mukaan on kuitenkin arvioitava tuumorigeeninen potentiaali asian kannalta merkityksellisissä *in vivo*- / *in vitro* -malleissa.

f) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus: On toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa käsitellään vaikutuksia hedelmällisyyteen ja yleiseen lisääntymiskykyyn. On toimitettava tiedot alkio-/sikiötoksisuuskokeista ja perinataalitutkimuksista sekä iturataan siirtymistä koskevista tutkimuksista, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

g) *Toksisuutta koskevat lisätutkimukset*

— Integrointitestit: Tiedot integrointitesteistä on toimitettava kaikista geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, ellei näiden tutkimusten tekemättä jättämistä voida perustella tieteellisesti, esim. koska nukleiinihapposekvenssit eivät hakeudu solun tumaan. Niistä geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, joiden ei oleteta kykenevän integroitumaan, on tehtävä integrointitestit, jos biodistribuutiotiedoista ilmenee, että on olemassa iturataan siirtymisen riski.

— Immunogeenisuus ja immunotoksisuus: mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

4.3. **Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**

4.3.1. *Farmakologia*

a) Primaariset farmakologiset tutkimukset riittävät osoittamaan periaatteen toimivuuden. Solupohjaisten tuotteiden vuorovaikutusta ympäröivän kudoksen kanssa on tutkittava.

b) On määritettävä se tuotteen määrä, joka tarvitaan halutun vaikutuksen / efektiivisen annoksen saamiseksi, ja tuotetyypin mukaan annostelutiheys.

c) Sekundaariset farmakologiset tutkimukset on otettava huomioon niiden mahdollisten fysiologisten vaikutusten arvioimiseksi, jotka eivät liity somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden, kudosmuokkaustuotteiden tai muiden aineiden haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen, sillä asiaankuuluvan proteiinin tai asiaankuuluvien proteiinien lisäksi saattaa erittyä biologisesti aktiivisia molekyylejä tai asiaankuuluvalla proteiinilla tai asiaankuuluvilla proteiineilla saattaa olla ei-haluttuja kohteita.

4.3.2. *Farmakokinetiikka*

a) Perinteisiä farmakokineettisiä tutkimuksia, joissa tutkitaan imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa ja erittymistä, ei edellytetä. Sellaisia parametreja kuin elinkelpoisuus, pysyvyys, jakautuminen, kasvu, eriytyminen ja kulkeutuminen on kuitenkin tutkittava, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

b) Sellaisten somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden ja kudosmuokkaustuotteiden osalta, jotka tuottavat systeemisesti aktiivisia biomolekyylejä, on tutkittava näiden molekyylien ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää.

4.3.3. *Toksikologia*

a) Lopullisen tuotteen toksisuus on arvioitava. Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden), apuaineiden, muiden aineiden ja mahdollisesti prosessiin liittyvien epäpuhtauksien yksittäinen testaus on otettava harkintaan.

b) Havaintojen kesto voi olla pidempi kuin vakiomuotoisissa toksisuustutkimuksissa, ja lääkkeen ennakoitu käyttöikä sekä sen farmakodynaaminen ja farmakokineettinen profiili on otettava huomioon. Kesto on perusteltava.

c) Perinteisiä karsinogeenisuus- ja genotoksisuustutkimuksia ei edellytetä paitsi tuotteen tuumorigeenisen potentiaalin osalta.

d) Mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

e) Kun on kyse eläinten soluja sisältävistä solupohjaisista tuotteista, on käsiteltävä niihin liittyviä spesifisiä turvallisuusnäkökohtia, kuten ksenogeenisten patogeenien siirtymistä ihmiseen.

5. MODUULIA 5 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

5.1. **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.1.1. Tässä IV osan kohdassa esitetyt vaatimukset täydentävät tämän liitteen I osan 5 moduulissa esitettyjä vaatimuksia.

5.1.2. Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen kliininen käyttö edellyttää spesifistä samanaikaista hoitoa ja siihen liittyy kirurgisia toimenpiteitä, on tutkittava ja kuvattava koko terapeuttinen menettely. On annettava tietoa kyseisten menettelyjen standardoinnista ja optimoinnista kliinisen kehittämisen aikana.

Jos niillä lääkinnällisillä laitteilla, joita käytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen applikoimiseksi, implantoimiseksi tai antamiseksi tehtävän kirurgisen toimenpiteen aikana, saattaa olla vaikutusta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen, on näistä laitteista annettava tiedot.

On määritettävä applikoimisessa, implantoinnissa, antamisessa tai seurantatoimissa tarvittava erityinen asiantuntemus. Tarvittaessa on toimitettava näiden tuotteiden käyttöä, applikoimista, implantoimista tai antamista käsittelevä terveydenhuollon ammattihenkilöille suunnattu koulutussuunnitelma.

5.1.3. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden luonteen vuoksi niiden valmistusprosessi voi muuttua kliinisen kehittämisen kuluessa, joten vertailukelpoisuuden osoittavia lisätutkimuksia saatetaan edellyttää.

5.1.4. Kliinisen kehittämisen aikana on käsiteltävä riskejä, jotka liittyvät mahdollisiin infektoiviin tekijöihin tai eläinlähteistä saadun materiaalin käyttöön, ja tällaisten riskien vähentämiseksi toteutettuja toimenpiteitä.

5.1.5. Annoksen valinta ja käyttöaikataulu on määriteltävä annosten määrittelyä koskevilla tutkimuksilla.

5.1.6. Ehdotettujen käyttöaiheiden tehon tueksi on esitettävä merkityksellisiä tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa on käytetty aiotun käyttötarkoituksen kannalta kliinisesti merkityksellisiä tutkittavia ominaisuuksia. Tietyissä kliinisissä oloissa saatetaan edellyttää näyttöä pitkän aikavälin tehosta. On esitettävä strategia pitkän aikavälin tehon arvioimiseksi.

5.1.7. Turvallisuuden ja tehon pitkän aikavälin seurantaa koskeva strategia on sisällytettävä riskinhallintasuunnitelmaan.

5.1.8. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmälääkkeiden turvallisuutta ja tehoa koskevat tutkimukset on suunniteltava koko yhdistelmälääkettä varten ja toteutettava koko yhdistelmälääkkeellä.

5.2. **Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.2.1. *Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset*

Ihmisiä koskeviin farmakokineettisiin tutkimuksiin on sisällyttävä seuraavat näkökohdat:

a) geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden erittymistä käsittelevät tutkimukset;

b) biodistribuutiotutkimukset;

c) lääkkeen farmakokineettiset tutkimukset ja geenin ilmenemistuote (esim. tuotetut proteiinit tai geeniyhdistelmät).

5.2.2. *Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset*

Ihmisiä koskevissa farmakodynaamisissa tutkimuksissa on käsiteltävä nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä ja toimintaa geeniterapiassa käytettävän lääkkeen antamisen jälkeen.

5.2.3. *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

a) monistumiskykyisen vektorin ilmaantuminen;

b) uusien kantojen ilmaantuminen;

c) olemassa olevien genomisekvenssien uudelleenjärjestely;

d) insertiomutageenisuudesta johtuva neoplastinen jakaantuminen.

5.3. **Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.3.1. *Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon*

Niiden somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden osalta, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon, on käsiteltävä kyseisten molekyylien farmakokineettistä profiilia (erityisesti ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää), mikäli tämä on mahdollista.

5.3.2. *Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä*

Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutiota, pysyvyyttä ja pitkäaikaista pysyvyyttä siirteenä on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.3.3. *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

a) jakautuminen ja siirteen pysyvyys tarkoitetussa kohteessa tuotteen paikalleen asettamisen, applikoinnin tai antamisen jälkeen;

b) ektooppinen siirto;

c) onkogeeninen transformaatio ja solu-/kudoslinjan muuttumattomuus.

5.4. **Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**

5.4.1. *Farmakokineettiset tutkimukset*

Jos tavanomaisilla farmakokineettisillä tutkimuksilla ei ole merkitystä kudosmuokkaustuotteiden kannalta, kudosmuokkaustuotteiden komponenttien biodistribuutiota, pysyvyyttä ja hajoamista on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.4.2. *Farmakodynaamiset tutkimukset*

Farmakodynaamiset tutkimukset on suunniteltava nimenomaan kudosmuokkaustuotteiden erityispiirteet huomioon ottaen. On esitettävä näyttöä periaatteen toimivuudesta ja tuotteen kinetiikasta aiotun uudistamis-, korjaamis- tai korvaamisvaikutuksen saamiseksi. Aiottuun toimintaan ja rakenteeseen liittyvät soveltuvat farmakodynaamiset merkkiaineet on otettava huomioon.

5.4.3. *Turvallisuustutkimukset*

Sovelletaan 5.3.3 kohtaa.

Liite III

PÄTEVYYSVAATIMUKSET TÄYTTÄVÄÄ HENKILÖÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

1. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava korkeakoulututkinto yhdellä tai useammalla seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

2. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava vähintään kahden vuoden kokoaikainen käytännön työkokemus yhdessä tai useammassa yrityksessä, jotka ovat luvan saaneita valmistajia, ja hänellä on oltava riittävä tietämys valmistuksesta, testauksesta, toimitusketjuista, hyvistä tuotantotavoista ja lääkkeiden laatujärjestelmistä sekä sääntelyprosesseista ja hakemusmateriaalin sisällöstä lääkkeiden laadun varmistamiseksi.

3. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka on myönnetty vähintään neljän vuoden teoreettisista ja käytännön opinnoista koostuvan yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta, jossakin seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

   Kuitenkin yliopistollisen opinto-ohjelman vähimmäiskesto voi olla kolme ja puoli vuotta, jos opinto-ohjelman jälkeen on vähintään yhden vuoden teoreettinen ja käytännön harjoittelu, joka käsittää vähintään kuuden kuukauden harjoittelun yleisölle avoimessa apteekissa ja joka vahvistetaan yliopistotasoisella kuulustelulla.

   Jos jäsenvaltiossa on yhtä aikaa kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi valtion samanarvoisiksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, joka johtaa yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa samanarvoiseksi tunnustetun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävään tutkintotodistukseen, todistukseen tai muuhun muodollista kelpoisuutta osoittavaan asiakirjaan, täyttävän toisessa alakohdassa tarkoitetut ajallista kestoa koskevat edellytykset, jos asianomainen jäsenvaltio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samanarvoisiksi.

   Opinto-ohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opintoja vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

   a) kokeellinen fysiikka,

   b) yleinen ja epäorgaaninen kemia,

   c) orgaaninen kemia,

   d) analyyttinen kemia,

   e) farmaseuttinen kemia, mukaan lukien lääkeanalytiikka,

   f) yleinen ja soveltava biokemia (lääketieteellinen),

   g) fysiologia,

   h) mikrobiologia,

   i) farmakologia,

   j) farmaseuttinen teknologia,

   k) toksikologia,

   l) farmakognosia (oppi eläin- ja kasvikunnasta peräisin olevien luonnonaineiden vaikuttavien aineosien koostumuksesta ja vaikutuksista).

   Näiden aineiden opintojen tulisi olla siten tasapainotettuja, että ne antavat asianomaiselle kyvyn täyttää 153 artiklassa määritellyt velvollisuudet.

   Jos tietyt ensimmäisessä alakohdassa mainitut tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat eivät täytä tässä kohdassa vahvistettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee varmistua siitä, että asianomainen hankkii todisteet riittävistä tiedoista asiaan liittyvissä oppiaineissa.

4. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava yhdessä tai useammassa yrityksessä tai voittoa tavoittelemattomassa yhteisössä, jolla on lupa valmistaa lääkkeitä, vähintään kahden vuoden kokemus lääkkeiden laadun analysointiin, vaikuttavien aineiden määrän analysointiin ja lääkkeiden laadun varmistamisen kannalta tarpeellisten kokeiden ja tarkastusten suorittamiseen liittyvistä tehtävistä.

5. Henkilö, joka hoiti 152 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä jäsenvaltiossa toisen neuvoston direktiivin 75/319/ETY ([1]) tullessa voimaan tuossa valtiossa, mutta ei täytä tässä liitteessä säädettyjä edellytyksiä, on pätevä jatkamaan mainittujen tehtävien hoitamista unionissa.

6. Sitä, jolla on tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka myönnetään yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta – tai kyseessä olevan jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta – tieteenalalla, joka antaa hänelle pätevyyden hoitaa 48 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuon jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti, voidaan – jos hän aloitti opinto-ohjelmansa ennen 21 päivää toukokuuta 1975 – pitää pätevänä suorittamaan 152 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuossa jäsenvaltiossa tämän direktiivin tiedoksi antamisesta alkaen edellyttäen, että hän on aiemmin hoitanut yhdessä tai useammassa yrityksessä tai voittoa tavoittelemattomassa yhteisössä, jolla on valmistuslupa, seuraavia tehtäviä vähintään kahden vuoden ajan ennen 21 päivää toukokuuta 1985: tuotannon valvonta tai vaikuttavien aineiden laadun ja määrän analysointi, ja lääkkeiden laadun varmistamiseksi välttämätön testaus ja tarkastaminen 152 artiklassa tarkoitetun henkilön välittömässä alaisuudessa.

([1]) Toinen neuvoston direktiivi 75/319/ETY, annettu 20 päivänä toukokuuta 1975, lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13). Direktiivi ei ole enää voimassa.

Liite IV

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN TIEDOT

Lääkkeen ulkopakkauksessa tai sen puuttuessa sisäpakkauksessa on oltava seuraavat merkinnät:

(a) lääkkeen nimi, myös pistekirjoituksena, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto ja tarvittaessa täsmennetään, onko se tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille; jos valmiste sisältää enintään kolmea vaikuttavaa ainetta, kansainvälinen yhteisen kansainvälisen nimistön mukainen nimi (INN)***, ellei se ole jo osa lääkkeen nimeä,*** tai, jos sellaista ei ole, yleisnimi on mainittava; **[tark. 332]**

(b) vaikuttavien aineiden koostumus laadullisesti ja määrällisesti annosyksikköä kohden ilmaistuna tai antotavan mukaisesti tiettyä tilavuutta tai painoa kohden niiden yleisnimiä käyttäen;

(c) lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;

(d) luettelo niistä apuaineista, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus ja jotka sisältyvät 68 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin;

(e) antotapa ja tarvittaessa antoreitti. Lisäksi on jätettävä tyhjä tila, johon voidaan merkitä määrätty annostus;

(f) erityisvaroitus, jos lääkettä ei saa säilyttää lasten ulottuvilla eikä lasten näkyvillä;

(g) erityisvaroitus, jos se on tarpeen asianomaiselle lääkkeelle;

g a) mikrobilääkkeiden osalta varoitus siitä, että lääkkeen epäasianmukainen käyttö ja hävittäminen lisää mikrobilääkeresistenssiä; **[tark. 333]**

(h) viimeinen käyttöpäivä selvin merkinnöin (kuukausi/vuosi);

(i) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimet;

(j) ~~tarvittaessa~~ erityiset varotoimet käyttämättömien lääkkeiden tai lääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämisen osalta sekä viittaus mahdollisesti olemassa olevaan keräysjärjestelmään; **[tark. 334]**

(k) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa haltijan nimeämän edustajan nimi;

(l) lääkkeen myyntiluvan numero;

(m) valmistajan eränumero;

(n) käyttöohjeet sellaisille lääkkeille, joista ei edellytetä lääkemääräystä;

(o) radiofarmaseuttisia lääkkeitä lukuun ottamatta 67 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden turvaominaisuudet, joiden ansiosta tukkukauppiaat ja henkilöt, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä väestölle, voivat

i) tarkastaa lääkkeiden aitouden; ja

ii) tunnistaa yksittäiset pakkaukset;

— sekä ulkopakkauksen peukaloinnin paljastava mekanismi.

Liite V

VALMISTEYHTEENVEDON SISÄLTÖ

Valmisteyhteenvedossa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

1) lääkkeen nimi, vahvuus ja lääkemuoto;

2) laadullinen ja määrällinen koostumus (vaikuttavat aineet ja apuaine), jonka tunteminen on olennaista, jotta lääkettä voidaan antaa oikein. On käytettävä tavanomaista yleisnimeä tai kemiallista kuvausta;

3) lääkemuoto;

4) kliiniset tiedot:

   (a) käyttöaiheet,

   (b) annostus ja antotapa aikuisille ja tarvittaessa lapsille,

   (c) vasta-aiheet,

   (d) varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, ja immunologisten lääkkeiden osalta ne erityiset varotoimet, joihin immunologista lääkettä käsittelevien henkilöiden ja sitä potilaille antavien henkilöiden tulee ryhtyä, sekä mahdolliset varotoimet, joihin potilaan tulee ryhtyä,

   (e) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset,

   (f) käyttö raskauden ja imetyksen aikana,

   (g) vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita,

   (h) ei-toivotut vaikutukset,

   (i) yliannostus (oireet, toimenpiteet hätätilanteessa, vasta-aineet);

5) farmakologiset ominaisuudet:

   (a) farmakodynaamiset ominaisuudet,

   (b) farmakokineettiset ominaisuudet,

   (c) ei-kliiniset turvallisuustiedot;

6) farmaseuttiset tiedot:

   (a) apuaineiden luettelo,

   (b) merkittävät yhteensopimattomuudet,

   (c) säilyvyysaika, tarvittaessa lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun sisäpakkaus avataan ensimmäisen kerran;

   (d) erityiset säilytystä koskevat varotoimet,

   (e) pakkaustyyppi ja pakkauskoko,

   (f) ~~tarvittaessa~~ erityiset varotoimet ~~käytetyn~~ lääkkeen tai tällaisesta lääkkeestä peräisin olevien jätteiden hävittämisessä ***sekä mahdollisesti olemassa oleva kierrätysjärjestelmä niitä varten***. Kun on kyse mikrobilääkkeistä, varotoimien lisäksi varoitus siitä, että lääkkeen epäasianmukainen hävittäminen lisää mikrobilääkeresistenssiä. **[tark. 335]**

7) myyntiluvan haltija;

8) myyntiluvan numerot;

9) myyntiluvan myöntämis- tai uudistamispäivämäärä;

10) tekstin muuttamispäivämäärä;

11) radiofarmaseuttisista lääkkeistä täydelliset yksityiskohdat sisäisen säteilyn annosmittauksesta;

12) radiofarmaseuttisista lääkkeistä yksityiskohtaiset lisäohjeet tällaisten valmisteiden ex tempore -valmistusta ja laaduntarkastusta varten ja tarvittaessa enimmäissäilytysaika, jonka kuluessa mikä tahansa välituote, kuten eluaatti, tai käyttövalmis radiofarmaseuttinen lääke täyttää laatuvaatimukset.

Edellä 9–12 artiklassa tarkoitettujen myyntilupien ja niiden myöhempien muutosten osalta ei tarvitse sisällyttää niitä viitevalmisteen valmisteyhteenvedon kohtia, jotka koskevat käyttöaiheita tai annostustapoja, jotka kuuluivat edelleen patenttilainsäädännön piiriin rinnakkaislääkkeen tai biosimilaarin markkinoille saattamisen ajankohtana.

Liite Vi

PAKKAUSSELOSTEEN SISÄLTÖ

Pakkausselosteessa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

1) lääkkeen tunnistamiseksi:

   a) lääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto ja tarvittaessa täsmennetään, onko se tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille. Yleisnimi on sisällytettävä, jos lääke sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta ja jos sillä on keksitty nimi,

   b) farmakoterapeuttinen luokka tai vaikutustapa potilaalle helposti ymmärrettävin käsittein;

2) käyttöaiheet;

2 a) keskeiset tiedot sisältävä osio, joka on laadittu potilasjärjestöjen kuulemisen tulosten perusteella selosteen luettavuuden, selkeyden ja käytön helppouden varmistamiseksi; **[tark. 336]**

3) tiedot, jotka ovat tarpeellisia ennen lääkkeen ottamista:

   a) vasta-aiheet,

   b) tarpeelliset käyttöä koskevat varotoimet;

   c) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset (esimerkiksi alkoholi, tupakka ja elintarvikkeet), jotka voivat vaikuttaa lääkkeen vaikutukseen,

   d) erityisvaroitukset;

4) oikean käytön kannalta tarpeelliset ja tavanomaiset ohjeet, erityisesti:

   a) annostus,

   b) antotapa ja tarvittaessa antoreitti**;** ***ja tapauksen mukaan kuvaus mittaus- tai antolaitteesta sekä lääkkeen valmistuksen ja antamisen asiaankuuluvat yksittäiset vaiheet;*** **[tark. 337]**

   c) antotiheys, ja tarvittaessa täsmennetään sopiva ajankohta, jolloin lääke voidaan antaa tai on annettava,

      — ja tarvittaessa lääkkeen luonteen mukaan:

   d) hoidon kesto silloin, kun sen on oltava rajoitettu,

   e) yliannostustapauksessa toteutettavat toimenpiteet (kuten oireet, menettelyt hätätilanteessa),

   f) toimenpiteet, kun yksi tai useampi annos on jätetty ottamatta,

   g) tarvittaessa maininta vierotusoireiden vaarasta,

   h) nimenomainen kehotus kääntyä tapauksen mukaan lääkärin tai farmaseuttisen henkilöstön puoleen lääkkeen käytön selventämiseksi;

5) kuvaus haittavaikutuksista, joita voi esiintyä käytettäessä lääkettä tavanomaiseen tapaan, ja tällaisessa tapauksessa suoritettavat toimenpiteet tarvittaessa;

6) viittaukset seuraaviin:

   a) myyntipäällysmerkinnöissä ilmoitettu viimeinen käyttöpäivä sekä lääkkeen käyttämistä kyseisen päivämäärän jälkeen koskeva varoitus,

   b) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimet,

   c) tarvittaessa varoitus näkyvistä pilaantumisen merkeistä,

   d) laadullinen koostumus (vaikuttavat aineet ja apuaineet) sekä ilmoitus vaikuttavien aineiden määristä yleisnimiä käyttäen lääkkeen jokaisen pakkaustyypin osalta,

e) lääkemuoto ja sisältö ilmaistuna painona, tilavuutena tai annosyksikköinä lääkkeen jokaisen pakkaustyypin osalta,

f) tiedot siitä, missä pakkausseloste on saatavilla vammaisille henkilöille esteettömässä muodossa,

g) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa sen nimeämien jäsenvaltioissa olevien edustajien nimet,

h) valmistajan nimi ja osoite;

7) päivä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu;

8) mikrobilääkkeiden osalta varoitus siitä, että lääkkeen epäasianmukainen käyttö ja hävittäminen lisää mikrobilääkeresistenssiä.

Edellä 3 kohdassa esitetyssä luettelossa on

a) otettava huomioon tiettyjen käyttäjäryhmien (esimerkiksi lapset, raskaana olevat tai imettävät naiset, ikääntyneet ja henkilöt, joilla on erityinen sairaudentila, ja vammaiset henkilöt) erityistilanteet,

b) mainittava tarvittaessa mahdolliset vaikutukset kykyyn kuljettaa ajoneuvoja tai käyttää tiettyjä koneita,

c) esitettävä luettelo apuaineista, joiden tietäminen on tärkeää lääkkeen tehokkaan ja turvallisen käytön kannalta ja jotka sisältyvät 77 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin.

Pakkausselosteessa voi myös olla tietoa hoidon noudattamisen tärkeydestä ja jäsenvaltiossa saatavilla olevasta tuesta hoidon noudattamiseksi. **[tark. 338]**

Liite VII

28 ARTIKLASSA TARKOITETTUJEN MUKAUTETTUJEN KEHYSTEN SOVELTAMISALAT

Faageja sisältävät lääkkeet tapauksissa, joissa lääkkeen koostumus vaihtelee kliinisen tilanteen mukaan.

Liite VIII

VASTAAVUUSTAULUKKO

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
2 artiklan 1 kohta		1 artiklan 1 ja 2 kohta
2 artiklan 2 kohta		1 artiklan 4 kohta
2 artiklan 3 kohta		1 artiklan 3 kohta ja 142 artiklan 1 kohdan toinen virke
3 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		1 artiklan 5 kohdan a, b ja c alakohta
3 artiklan 7 kohta		2 artiklan 1 ja 2 kohta
4 artiklan 4 kohta		1 artiklan 10 kohdan a alakohta
110 artikla		1 artiklan 7 kohta
4 artiklan 3 kohta		1 artiklan 9 kohta
4 artiklan 5 kohta		1 artiklan 8 kohta
5 artiklan 1 kohta		3 artiklan 1 kohta
5 artiklan 2 kohta		3 artiklan 2 kohta
5 artiklan 3 kohta		3 artiklan 3 kohta
5 artiklan 4 kohta		3 artiklan 4 kohta
6 artiklan 1 kohta		5 artikla
6 artiklan 2 kohta		16 artiklan 1 kohta
7 artikla		16 artiklan 2 kohta
6 artiklan 1 kohta		5 artiklan 1 kohta
8 artiklan 3 kohta		6 artiklan 2 kohta ja liite I
8 artiklan 3 kohdan toinen ja kolmas alakohta		6 artiklan 3 ja 4 kohta
	7 ja 8 artikla	6 artiklan 5 kohta
	9 artikla	6 artiklan 6 kohta
12 artikla		7 artikla
10 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		9 artiklan 1 kohta
10 artiklan 2 kohdan b alakohdan kolmas virke		9 artiklan 3 kohdan toinen alakohta
10 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta		9 artiklan 3 kohta
10 artiklan 2 kohdan b alakohdan toinen virke		9 artiklan 4 kohta
10 artiklan 3 kohta		10 artikla
10 artiklan 4 kohta		11 artikla
10 a artikla		13 artikla
10 c artikla		14 artikla
17 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		30 artikla
17 artiklan 1 kohdan toinen alakohta		33 artiklan 1 ja 2 kohta, 35 artikla
17 artiklan 2 kohta		33 artiklan 3 kohta
18 artikla		33 artiklan 4 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
19 artiklan 1 kohta		29 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohta
	23 artiklan 1 kohta	48 artiklan 1 ja 2 kohta
	23 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a ja b alakohta	48 artiklan 3 kohta
	23 artiklan 2 kohdan toinen alakohta	48 artiklan 4 kohta
	23 artiklan 3 kohdan toinen alakohta	48 artiklan 5 kohta
	24 artikla	48 artiklan 6 kohta
	28 artiklan 1 kohdan toinen alakohta	49 artiklan 1 kohta
	28 artiklan 2 kohta	49 artiklan 2 kohta
	28 artiklan 3 kohdan ensimmäinen virke	49 artiklan 3 kohta
	29 artiklan kolmas kohta	49 artiklan 4 kohta
20 artiklan ensimmäinen alakohta		8 artikla
21 artikla		43 artikla
21 a artiklan ensimmäinen alakohta		44 artiklan 1 kohdan a–f alakohta
21 a artiklan toinen alakohta		44 artiklan 2 kohta
22 artikla		45 artiklan 1 ja 2 kohta
26 artiklan 1 kohta		47 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohta
26 artiklan 2 ja 3 kohta		47 artiklan 2 ja 3 kohta
6 artiklan 1 a kohta		56 artiklan 1 kohta
23 a artiklan ensimmäinen alakohta		56 artiklan 2 kohta
8 artiklan 2 kohta		56 artiklan 6 kohta
23 a artiklan kolmas alakohta		56 artiklan 9 kohta
25 artikla		61 artikla
70 artikla		50 artikla
71 artiklan 1 kohta		51 artiklan 1 kohdan a–d alakohta
71 artiklan 2 kohta		51 artiklan 3 kohta
71 artiklan 3 kohta		51 artiklan 4 kohta
71 artiklan 4 ja 5 kohta		51 artiklan 5 ja 6 kohta
72 artikla		52 artikla
73 artikla		53 artikla
74 artikla		54 artikla
74 a artikla		55 artikla
11 artiklan ensimmäisen alakohdan johdantokappale		62 artiklan 1 kohta
11 artiklan toinen alakohta		62 artiklan 2 kohta
11 artiklan neljäs alakohta		62 artiklan 3 kohta
58 artikla		63 artiklan 1 kohta
63 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke		63 artiklan 2 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
58 artikla		63 artiklan 4 kohta
59 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale		64 artiklan 1 kohta
59 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta		64 artiklan 2 kohta
59 artiklan 3 kohta		64 artiklan 3 kohta
54 artiklan johdantokappale		65 artiklan 1 kohta
54 a artikla		67 artikla
66 artikla		68 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
67 artikla		68 artiklan 4 kohta
56 artikla		70 artikla
56 a artikla		71 artikla
57 artikla		72 artikla
62 artikla		73 artikla
63 artiklan 1 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta		74 artiklan 1 ja 2 kohta
63 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke		74 artiklan 3 kohta
63 artiklan 3 kohdan toinen virke		74 artiklan 4 kohta
63 artiklan 3 kohdan ensimmäinen virke		75 artiklan johdantokappale ja a ja b kohta
61 artikla		76 artikla
60 artikla		78 artikla
64 artikla		79 artikla
65 artikla		77 artikla
10 artiklan 5 kohta		81 artiklan 2 kohdan d alakohta
10 artiklan 6 kohta		85 artikla
27 artikla		37 artikla
28 artiklan 1 kohta		34 artiklan 1 ja 2 kohta, 36 artiklan 1 ja 2 kohta
28 artiklan 2 kohta		36 artiklan 5 ja 6 kohta
28 artiklan 3 kohta		34 artiklan 5 kohta
28 artiklan 4 ja 5 kohta		34 artiklan 6 ja 7 kohta, 36 artiklan 6 ja 8 kohta
29 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		38 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
29 artiklan 4 kohdan ensimmäinen virke		38 artiklan 4 kohta
29 artiklan 6 kohta		38 artiklan 5 kohta
30 artiklan 1 kohta		39 artikla
30 artiklan 2 kohta		40 artikla
32 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		41 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
32 artiklan 4 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a–d alakohta		41 artiklan 4 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a–d alakohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
32 artiklan 4 kohdan toinen ja kolmas alakohta		41 artiklan 4 kohdan toinen ja kolmas alakohta
32 artiklan 5 kohta		41 artiklan 5 kohta
33 artikla		42 artikla
81 artiklan kolmas alakohta		56 artiklan 3 kohdan toinen alakohta
	33 artikla	59 artikla
	35 artikla	60 artikla
34 artikla		42 artikla
	36 artiklan 1 kohta	86 artiklan 1 kohta
	36 artiklan 2 kohta	86 artiklan 2 kohta
	36 artiklan 3 kohta	86 artiklan 3 kohta
	36 artiklan 5 kohta	86 artiklan 4 kohta
22 a artiklan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a ja b alakohta		87 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a ja b alakohta
22 a artiklan toinen alakohta		87 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
22 a artiklan 2 ja 3 kohta		87 artiklan 2 ja 3 kohta
22 b artikla		88 artikla
22 c artikla		89 artikla
23 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		90 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
23 artiklan 4 kohdan ensimmäinen alakohta		90 artiklan 4 kohdan ensimmäinen virke
23 artiklan 4 kohdan toinen alakohta		90 artiklan 5 kohta
23 b artiklan 1 kohta		92 artiklan 2 kohta
23 b artiklan 2 kohta		92 artiklan 3 kohdan ensimmäinen ja toinen virke
23 b artiklan 2 a kohta		92 artiklan 4 kohdan johdantokappale ja a ja b alakohta
35 artikla		93 artikla
	45 artiklan 1 kohta	94 artiklan 1 kohta
	46 artiklan 3 kohta	94 artiklan 3 kohta
	46 artiklan 4 kohta	94 artiklan 4 kohta
	46 artiklan 5 kohta	94 artiklan 5 kohta
31 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		95 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke
		95 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke
31 artiklan 1 kohdan toinen, kolmas, neljäs ja viides alakohta		95 artiklan 1 kohdan toinen, kolmas, neljäs ja viides alakohta
31 artiklan 2, 3 ja 4 kohta		95 artiklan 2, 3 ja 4 kohta
101 artikla		96 artikla
102 artiklan ensimmäisen alakohdan a–e alakohta		97 artiklan 1 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
102 artiklan toinen alakohta		97 artiklan 2 kohta
103 artikla		98 artikla
104 artiklan 1 ja 2 kohta		99 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
104 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		99 artiklan 4 kohta
104 artiklan 3 kohdan toinen alakohta		99 artiklan 5 kohta
104 artiklan 4 kohta		99 artiklan 6 kohta
104 a artikla		100 artikla
105 artikla		101 artikla
106 artikla		102 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a–c ja e alakohta
107 l artikla		103 artikla
106 a artikla		104 artikla
107 artikla		105 artiklan 1–5 kohta
107 a artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke		106 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke
107 a artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke		106 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan kolmas virke
107 a artiklan 1 kohdan toinen alakohta		106 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
107 a artiklan 2–6 kohta		106 artiklan 2–6 kohta
107 b artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		107 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta
107 b artiklan 1 kohdan toinen ja kolmas alakohta		107 artiklan 2 kohta
107 b artiklan 2 ja 3 kohta		107 artiklan 3 ja 4 kohta
107 c artikla		108 artikla
107 d artikla		109 artikla
107 e artikla		110 artikla
107 f artikla		111 artikla
107 g artikla		112 artikla
107 h artikla		113 artikla
107 i artikla		114 artikla
107 j artikla		115 artikla
107 k artikla		116 artikla
107 m artikla		117 artikla
107 n artikla		118 artikla
107 o artikla		119 artikla
107 p artikla		120 artikla
107 q artikla		121 artikla
108 artikla		122 artikla
108 a artikla		123 artikla
108 b artikla		124 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
13 artikla		125 artikla
14 artikla		126 artikla
15 artikla		127 artikla
39 artikla		128 artikla
68 artikla		129 artikla
69 artikla		130 artikla
100 artikla		131 artikla
124 artikla		132 artikla
16 artiklan 1 ja 2 kohta		133 artikla
16 artiklan 3 kohta, 53 artikla, 85 artikla, 119 artikla		133 artiklan 3 kohta
16 a artikla		134 artikla
16 b artikla		135 artikla
16 c artikla		136 artikla
16 d artikla		137 artikla
16 e artikla		138 artikla
16 f artikla		139 artikla
16 g artikla		140 artikla
16 h artiklan 1 kohta		141 artiklan 1 kohta
16 h artiklan 2 kohta		141 artiklan 2 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta
16 h artiklan 2 kohdan viides alakohta		141 artiklan 2 kohdan kolmas alakohta
16 h artiklan 3 ja 4 kohta		141 artiklan 3 ja 4 kohta
40 artiklan 1 kohta		142 artiklan 1 kohta
40 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta		142 artiklan 2 kohta
40 artiklan 2 kohdan toinen alakohta		142 artiklan 3 kohdan johdantokappale ja a alakohta
40 artiklan 3 kohta		142 artiklan 4 kohta
40 artiklan 4 kohta		142 artiklan 5 kohta
41 artiklan ensimmäinen alakohta		143 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a, b ja c alakohta
41 artiklan toinen alakohta		143 artiklan 2 kohta
42 artikla		144 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta, 144 artiklan 2 ja 3 kohta
43 artikla		144 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
44 artikla		145 artikla
45 artikla		146 artikla
46 artikla		147 artiklan 1 ja 2 kohta
47 a artikla		149 artikla
52 b artiklan 1 kohta		150 artiklan 1 kohta
118 b artikla		150 artiklan 2 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
52 b artiklan 2 kohta		150 artiklan 3 kohta
48 artiklan 1 ja 2 kohta		151 artiklan 1 ja 2 kohta
49 artiklan 1 kohta		152 artiklan 1 kohta
51 artikla		153 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
52 artikla		154 artikla
52 a artikla		157 artikla
47 artiklan ensimmäinen, toinen, kolmas ja neljäs alakohta		160 artikla
47 artiklan viides alakohta		161 artikla
127 artikla		155 artikla
46 a artikla		156 artikla
52 a artikla		157 artikla
46 b artiklan 1, 2 ja 3 kohta		158 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
46 b artiklan 4 kohta		158 artiklan 4 kohta
111 b artikla		159 artikla
76 artikla		162 artikla
77 artikla		163 artikla
78 artikla		165 artiklan 1 kohdan toinen virke
79 artikla		164 artikla
80 artikla		166 artiklan 1–4 kohta
81 artikla		167 artikla
82 artikla		168 artikla
83 artikla		169 artikla
85 a artikla		170 artikla
85 b artiklan 1 kohta		171 artiklan 1 kohta
85 b artiklan 2 kohdan ensimmäinen ja kolmas alakohta		171 artiklan 2 kohta
85 b artiklan 3 ja 4 kohta		171 artiklan 3 ja 4 kohta
85 c artiklan 1 ja 2 kohta		172 artiklan 1 ja 2 kohta
85 c artiklan 6 kohta		172 artiklan 3 kohta
85 c artiklan 3 kohta		173 artiklan 1 ja 2 kohta
85 c artiklan 4 kohta		174 artiklan 1 kohta
85 c artiklan 5 kohta		174 artiklan 2 kohta
85 d artikla		174 artiklan 3 kohta
86 artikla		175 artikla
87 artikla		176 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
88 artikla		177 artikla
89 artikla		178 artikla
90 artikla		179 artikla
91 artikla		180 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
92 artikla		181 artikla
93 artikla		182 artikla
94 artikla		183 artikla
95 artikla		184 artikla
96 artiklan 1 kohta		185 artiklan 1 kohta
96 artiklan 2 kohta		185 artiklan 3 kohta
97 artikla		186 artikla
98 artikla		187 artikla
111 artiklan 1 kohta		188 artiklan 1, 2 ja 6 kohta
111 artiklan 1 a kohta		188 artiklan 3 kohdan a alakohta
111 artiklan 1 b kohdan ensimmäinen kohta		188 artiklan 3 kohdan b alakohta
111 artiklan 1 b kohdan toisen alakohdan a ja b alakohta		188 artiklan 5 kohdan b, d ja f alakohta
111 artiklan 1 c kohta		188 artiklan 6 kohta
111 artiklan 1 d kohta		188 artiklan 5 kohdan g alakohta
111 artiklan 1 g kohta		188 artiklan 7 kohta
111 artiklan 1 h kohta		188 artiklan 8 kohta
111 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		188 artiklan 9 kohta
111 artiklan 3 kohdan toinen alakohta		188 artiklan 10 kohta
111 artiklan 3 kohdan kolmas alakohta		188 artiklan 11 kohta
111 artiklan 4 kohta		188 artiklan 12 kohta
111 artiklan 5 kohdan ensimmäinen alakohta		188 artiklan 13 kohta
111 artiklan 6 kohta		188 artiklan 15 kohta
111 artiklan 7 kohta		188 artiklan 16 kohta
111 artiklan 8 kohta		188 artiklan 17 kohta
111 a artiklan ensimmäinen alakohta		190 artiklan 1 kohta
111 a artiklan toinen alakohta		190 artiklan 2 kohta
112 artikla		191 artikla
113 artikla		192 artikla
114 artikla		193 artikla
115 artikla		194 artikla
116 artiklan ensimmäinen alakohta		195 artiklan 1 kohta
116 artiklan toinen ja kolmas alakohta		195 artiklan 3 ja 4 kohta
118 artiklan 1 kohta		195 artiklan 5 kohta
117 artiklan 1 kohta		196 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a–e alakohta
117 artiklan 2 ja 3 kohta		196 artiklan 2 ja 3 kohta
117 a artiklan 1–3 kohta		197 artikla
118 artiklan 2 kohta		198 artikla

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
126 artikla		199 artikla
118 a artikla		206 artikla
118 c artikla		201 artiklan 2 kohta
122 artikla		202 artikla
123 artikla		203 artikla
125 artikla		204 artikla
126 a artiklan 1–4 kohta		205 artikla
126 b artikla		208 artikla
127 b artikla		207 artikla
5 a artikla		209 artiklan 1 kohta
8 artiklan 2 a kohta ja 2 b kohdan ensimmäinen alakohta		209 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta
8 artiklan 2 b kohdan toinen alakohta		209 artiklan 2 kohdan toinen alakohta
18 a artiklan 1 ja 2 kohta		209 artiklan 3 ja 4 kohta
20 artiklan toinen alakohta		209 artiklan 5 kohta
40 artiklan 1 a kohdan ensimmäinen alakohta		209 artiklan 6 kohta
40 artiklan 3 a kohta		209 artiklan 7 kohta
48 artiklan 3 kohta		209 artiklan 8 kohta
104 artiklan 3 kohdan kolmas alakohta		209 artiklan 9 kohta
127 d artiklan 1 kohta		209 artiklan 10 kohta
111 c artikla		210 artikla
8 artiklan 2 b kohta		211 artiklan 1 kohta
20 artiklan toinen alakohta		211 artiklan 2 kohta
40 artiklan 1 a kohta		211 artiklan 3 kohta
40 artiklan 3 a kohta		211 artiklan 4 kohta
126 c artikla		211 artiklan 5 kohta
127 d artikla		211 artiklan 9 kohta
127 c artikla		212 artikla
120 artikla		213 artikla
121 artiklan 1 kohta		214 artiklan 1 kohta
121 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta		214 artiklan 2 kohta
121 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		214 artiklan 3 kohta
121 artiklan 4 kohta		214 artiklan 4 kohta
121 a artikla		215 artikla
8 artiklan 3 kohdan a–c alakohta		Liitteessä I oleva 1, 2 ja 3 kohta
8 artiklan 3 kohdan d–i alakohta		Liitteessä I oleva 6–12 kohta
8 artiklan 3 kohdan ia–m alakohta		Liitteessä I oleva 14–20 kohta
9 artikla		Liitteessä I oleva 22 kohta
Liite I		Liite II
49 artiklan 2 kohta		Liitteessä IV oleva 1 kohta

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
49 artiklan 2 kohta		Liitteessä IV oleva 4 kohta
49 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		Liitteessä IV oleva 5 kohta
50 artiklan 1 kohta		Liitteessä IV oleva 6 kohta
50 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta		Liitteessä IV oleva 7 kohta
54 artikla		65 artikla, liite V
11 artikla		Liite VI
59 artikla		Liitteessä VII oleva 1–7 kohta