Käesolev dokument on vaid dokumenteerimisvahend ja institutsioonid ei vastuta selle sisu eest

►B **EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/83/EÜ,**

6. november 2001,

inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta

(EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67)

Muudetud:

		Euroopa Liidu Teataja		
		nr	lehekülg	kuupäev
►M1	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2002/98/EÜ, 27. jaanuar 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Komisjoni direktiiv 2003/63/EÜ, 25. juuni 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2004/24/EÜ, 31. märts 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2004/27/EÜ, 31. märts 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1901/2006, 12. detsember 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1394/2007, 13. november 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2008/29/EÜ, 11. märts 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2009/53/EÜ, 18. juuni 2009	L 168	33	30.6.2009

Parandatud:

►C1 Parandus, ELT L 87, 31.3.2009, lk 174 (1394/2007)

▼B

EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/83/EÜ,

6. november 2001,

inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta

EUROOPA PARLAMENT JA EUROOPA LIIDU NÕUKOGU,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut, eriti selle artiklit 95,

võttes arvesse komisjoni ettepanekut,

võttes arvesse majandus- ja sotsiaalkomitee arvamust, ([1])

toimides asutamislepingu artiklis 251 sätestatud korras ([2])

ning arvestades järgmist:

(1) Nõukogu 26. jaanuari 1965. aasta direktiivi 65/65/EMÜ ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, ([3]) nõukogu 20. mai 1975. aasta direktiivi 75/318/EMÜ ravimite kontrolliga seotud analüütilisi, farmakoloogilis-toksikoloogilisi ja kliinilisi standardeid ning protokolle käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta, ([4]) nõukogu 20. mai 1975. aasta direktiivi 75/319/EMÜ ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, ([5]) nõukogu 3. mai 1989. aasta direktiivi 89/342/EMÜ, millega laiendatakse direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning nähakse ette lisasätted, mis käsitlevad vaktsiinidest, toksiinidest või seerumitest ja allergeenidest koosnevaid immunoloogilisi ravimeid, ([6]) nõukogu 3. mai 1989. aasta direktiivi 89/343/EMÜ, millega laiendatakse direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning nähakse ette radiofarmatseutilisi preparaate käsitlevad lisasätted, ([7]) nõukogu 14. juuni 1989. aasta direktiivi 89/381/EMÜ, millega laiendatakse ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamist hõlmavate direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning nähakse ette erisätted inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite kohta, ([8]) nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/25/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite hulgimüügi kohta, ([9]) nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/26/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite tarnete liigituse kohta, ([10]) nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/27/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite markeerimise ja infolehtede kohta, ([11]) nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/28/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite reklaamimise kohta ([12]) ning nõukogu 22. septembri 1992. aasta direktiivi 92/73/EMÜ, millega laienda-

([1]) EÜT C 368, 20.12.1999, lk 3.
([2]) Euroopa Parlamendi 3. juuli 2001. aasta arvamus (Euroopa Ühenduste Teatajas seni avaldamata) ja nõukogu 27. septembri 2001. aasta otsus.
([3]) EÜT 22, 9.2.1965, lk 369/65. Direktiivi on viimati muudetud direktiiviga 93/39/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 22).
([4]) EÜT L 147, 9.6.1975, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 1999/83/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 9).
([5]) EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 2000/38/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 28).
([6]) EÜT L 142, 25.5.1989, lk 14.
([7]) EÜT L 142, 25.5.1989, lk 16.
([8]) EÜT L 181, 28.6.1989, lk 44.
([9]) EÜT L 113, 30.4.1992, lk 1.
([10]) EÜT L 113, 30.4.1992, lk 5.
([11]) EÜT L 113, 30.4.1992, lk 8.
([12]) EÜT L 113, 30.4.1992, lk 13.

▼B

takse ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamist puudutavate direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning sätestatakse lisanormid homöopaatiliste ravimite kohta, ([1]) on sageli ja oluliselt muudetud. Selguse ja otstarbekuse huvides tuleks nimetatud direktiivid kodifitseerida ja ühtsesse teksti koondada.

(2) Ravimite tootmist, turustamist ja kasutamist reguleerivate eeskirjade põhieesmärgiks peab olema rahvatervise kaitse.

(3) See eesmärk tuleb saavutada vahenditega, mis ei takista ühenduse farmaatsiatööstuse ega ravimikaubanduse arengut.

(4) Ühenduse ravimikaubandust häirivad teatavate siseriiklike õigusnormide vahelised lahknevused, eelkõige ravimeid (v.a toiduainete, loomasööda või hügieenivahendite hulka kuuluvaid aineid või ainete kombinatsioone) käsitlevate sätete vahelised lahknevused, mis otseselt mõjutavad siseturu toimimist.

(5) Seetõttu tuleb nimetatud takistused kõrvaldada; see eeldab asjakohaste sätete ühtlustamist.

(6) Selleks et vähendada allesjäänud lahknevusi, tuleks juriidiliste nõuete täitmise tagamiseks kehtestada ravimikontrolli eeskirjad ja täpsustada liikmesriikide pädevatele asutustele pandud ülesandeid.

(7) Ravimi selliseid omadusi nagu ohtlikkus ja ravi tõhusus saab kontrollida ainult nende omavahelises seoses ning sellel on ainult suhteline tähtsus sõltuvalt teaduse arengust ja ravimi ettenähtud kasutusotstarbest. Ravimi müügiloa taotlusele peavad olema lisatud üksikasjad ja dokumendid, millest nähtub, et ravimi tõhusus on suurem kui sellega kaasnevad võimalikud ohud.

(8) Ravimite kontrolli ja uuringute standardid ja protokollid on tõhusaks vahendiks nende kontrollimisel ja seega rahvatervise kaitsmisel ning võivad hõlbustada ravimite liikumist, kehtestades testide ja uuringute, toimikute koostamise ning taotluste läbivaatamise suhtes kohaldatavad ühtsed eeskirjad.

(9) Kogemused on näidanud, et on soovitav täpsemalt määratleda need juhud, kui ei ole vaja esitada toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ega kliiniliste uuringute tulemusi, et saada luba lubatud ainega olemuselt samalaadse aine jaoks, samal ajal tagades, et uuenduslikud ettevõtted ei satu ebasoodsasse olukorda.

(10) Avaliku korra huvides ei tohi inimestel ega loomadel teha ilma mõjuva põhjuseta korduvteste.

(11) Ühesuguste standardite ja protokollide vastuvõtmine liikmesriikides võimaldab pädevatel asutustel teha otsuseid ühtsete testide ja kriteeriumide alusel, mis aitab vältida erinevat hindamist.

(12) Välja arvatud ravimite puhul, mille suhtes kohaldatakse ühenduse tsentraliseeritud loaandmise korda, mis on kehtestatud nõukogu 22. juuli 1993. aasta määrusega (EMÜ) nr 2309/93, milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet, ([2]) peavad teiste liikmesriikide pädevad asutused tunnustama ühe liikmesriigi pädeva asutuse antud ravimi müügiluba, kui ei ole tõsist põhjust kahtlustada, et asjaomasele ravimile müügiloa andmine võib ohustada rahvatervist. Kui liikmesriigid on eriarvamusel ravimi kvaliteedi, ohutuse või tõhususe suhtes, tuleb seda teaduslikult hinnata vastavalt ühenduse standardile, jõudes nimetatud lahkarvamuse osas asjaomaste liikmesriikide suhtes siduvale otsusele. Otsus tuleb

([1]) EÜT L 297, 13.10.1992, lk 8.
([2]) EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1. Määrust on muudetud komisjoni määrusega (EÜ) nr 649/98 (EÜT L 88, 24.3.1998, lk 7).

▼B

vastu võtta kiirmenetluse korras, mis tagab tiheda koostöö komisjoni ja liikmesriikide vahel.

(13) Selleks tuleb eespool nimetatud määrusega (EMÜ) nr 2309/93 asutatud Euroopa Ravimihindamisameti juurde luua ravimpreparaatide komitee.

(14) Käesolev direktiiv on oluline samm ravimite vaba liikumise saavutamisel. Täiendavad meetmed võivad olla vajalikud ravimpreparaatide vaba liikumist takistavate tõkete kõrvaldamiseks, võttes arvesse eelkõige eespool nimetatud ravimpreparaatide komitee kogemusi.

(15) Liikmesriigid peaksid süstemaatiliselt koostama hindamisaruanded kõikide lubatud ravimite kohta ja neid taotluse korral omavahel vahetama, et paremini kaitsta rahvatervist ja vältida ravimite müügiloa taotluse uurimisel tarbetut topelttööd. Lisaks sellele peaks liikmesriik suutma peatada sellise ravimi loataotluse läbivaatamise, mida teises liikmesriigis samal ajal aktiivselt uuritakse, tunnustades kõnealuse teise liikmesriigi otsust.

(16) Pärast siseturu rajamist võib loobuda kolmandatest riikidest imporditud ravimite kvaliteedi tagamise erikontrolli nõudest ainult siis, kui ühendus on võtnud asjakohaseid meetmeid tagamaks, et vajalik kontroll teostatakse ekspordiriigis.

(17) On vaja vastu võtta immunoloogilisi ja homöopaatilisi ravimeid, radiofarmatseutilisi preparaate ning inimverel ja inimese vereplasmal põhinevaid ravimeid käsitlevad erisätted.

(18) Radiofarmatseutilisi preparaate reguleerivate eeskirjade puhul tuleb arvesse võtta nõukogu 3. septembri 1984. aasta direktiivi 84/466/Euratom (milles sätestatakse arstlikule kontrollile või ravile allutatud isikute kiirguskaitse põhimeetmed) ([1]) sätteid. Arvesse tuleks võtta ka nõukogu 15. juuli 1980. aasta direktiivi 80/836/Euratom (millega muudetakse direktiive, milles sätestatakse põhilised ohutusnormid töötajate ja muu elanikkonna tervise kaitsmiseks ioniseerivast kiirgusest tulenevate ohtude eest), ([2]) mille eesmärk on ära hoida töötajate või patsientide allutamine lubatust suurema või vajalikust kõrgema fooniga ioniseeriva kiirguse mõjule, eriti selle direktiivi artiklit 5c, mille alusel nõutakse eelnevat luba nii ravimitele radioaktiivsete ainete lisamiseks kui ka selliste ravimite importimiseks.

(19) Ühendus toetab täielikult Euroopa Nõukogu jõupingutusi edendada vere ja vereplasma vabatahtlikku ning tasuta annetamist, et saavutada kõikjal ühenduses verepreparaatidega omavarustatus ning kindlustada eetikapõhimõtete järgimine raviotstarbel kasutatavate inimpäritoluga ainetega kauplemisel.

(20) Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust tagavaid eeskirju tuleb rakendada ühetaoliselt nii avalik-õiguslike kui ka eraõiguslike juriidiliste isikute suhtes ning kolmandatest riikidest imporditud vere ja vereplasma suhtes.

(21) Võttes arvesse homöopaatiliste ravimite eripära, näiteks nende väga väikest aktiivainete sisaldust ja raskust kohaldada nende suhtes tavapäraseid kliiniliste uuringutega seotud statistilisi meetodeid, on soovitav näha ette registreerimise lihtsustatud erikord selliste homöopaatiliste ravimite jaoks, mis viiakse turule ilma ravimvormis esitatud ravinäidustusteta ja doosis, mis ei kujuta ohtu patsiendile.

([1]) EÜT L 265, 5.10.1984, lk 1. Direktiiv on alates 13. maist 2000 tunnistatud kehtetuks direktiiviga 97/43/Euratom (EÜT L 180, 9.7.1997, lk 22).

([2]) EÜT L 246, 17.9.1980, lk 1. Direktiiv, mida on muudetud direktiiviga 84/467/Euratom (EÜT L 265, 5.10.1984, lk 4), on alates 13. maist 2000 tunnistatud kehtetuks direktiiviga 96/29/Euratom (EÜT L 314, 4.12.1996, lk 20).

▼B

(22) Ametlikus farmakopöas kirjeldatud ja homöopaatilisel viisil valmistatud antroposoofilisi ravimeid tuleb nende registreerimisel ja neile müügiloa andmisel käsitleda analoogselt homöopaatiliste ravimitega.

(23) Kõigepealt on soovitav anda kõnealuste homöopaatiliste ravimite kasutajatele väga selge ülevaade nende preparaatide homöopaatilisest mõjust ning kvaliteeti ja ohutust käsitlevad piisavad tagatised.

(24) Homöopaatiliste ravimite tootmist, kontrolli ja järelevalvet reguleerivad eeskirjad tuleb ühtlustada, et võimaldada ohutute ja kõrgekvaliteediliste ravimite ringlust ühenduses.

(25) Ravimite müügiluba reguleerivaid tavaeeskirju tuleks kohaldada ka selliste homöopaatiliste ravimite suhtes, mis viiakse turule ravinäidustustega varustatult või sellist ohtu kujutavas vormis, mida on vaja tasakaalustada soovitava ravitoime saavutamiseks. Nimetatud ravimite ohutuse ja tõhususe saavutamiseks ettenähtud testide ja uuringute tulemuste hindamise erieeskirju peaksid kohaldama eelkõige homöopaatiatraditsioonidega liikmesriigid, tingimusel et nad teatavad sellest komisjonile.

(26) Selleks et soodustada ravimite liikumist ja vältida ühes liikmesriigis teostatava kontrolli kordamist teises liikmesriigis, tuleks sätestada nende tootmise, kolmandatest riikidest importimise ja sellega seotud lubade väljaandmise miinimumnõuded.

(27) Tuleks tagada, et liikmesriikides jälgiks ja kontrolliks ravimitootmist miinimumtingimustele vastava kvalifikatsiooniga isik.

(28) Enne immunoloogilisele ravimile või inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimile müügiloa andmist peab selle tootja tõestama, et suudab tagada kõikide partiide ühetaolisuse. Enne inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimile müügiloa andmist peab selle tootja tõestama ka seda, et suudab tehnoloogia arengutasemele vastavate võimaluste piires tagada, et ravimis ei esine spetsiifilist viiruslikku saastatust.

(29) Tuleks ühtlustada ravimite üldsusele tarnimist reguleerivad tingimused.

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

(31) Peale selle kohaldatakse määruse (EMÜ) nr 2309/93 alusel teatavate ravimite suhtes ühenduse müügiluba. Seoses sellega on vaja kehtestada ühenduse müügiloaga hõlmatud ravimite tarnete liigitus. Seepärast on oluline sätestada kriteeriumid, mille alusel ühenduse otsused tehakse.

(32) Seetõttu on asjakohane ühtlustada kõigepealt ravimite tarnete liigituse suhtes kohaldatavad ühenduse või asjaomaste liikmesriikide põhiprintsiibid, lähtudes sellekohastest Euroopa Nõukogu kehtestatud põhimõtetest ja ÜRO raames toimunud narkootilisi ja psühhotroopseid aineid käsitlevast ühtlustamistööst.

(33) Ravimite tarnimiseks liigitamist reguleerivad sätted ei riku retseptiravimite hüvitamist ega nende eest tasumist käsitlevaid siseriiklikke sotsiaalkindlustussüsteeme.

(34) Paljud inimtervishoius kasutatavate ravimite hulgimüügiga seotud toimingud võivad samaaegselt hõlmata mitut liikmesriiki.

(35) On vaja kontrollida kogu ravimimüügiahelat alates ravimite tootmisest või ühendusse importimisest kuni üldsusele tarnimiseni, et tagada nende säilitamine, transportimine ja käitlemine sobivates tingimustes. Sellekohaste nõuete vastuvõtmine hõlbustab oluliselt

▼B

puudusega toodete turult kõrvaldamist ja võimaldab tõhustada toodete võltsimise vastast võitlust.

(36) Ravimite hulgimüügiga tegelevatel isikutel peab olema eriluba. Nimetatud loa hankimisest peaksid olema vabastatud apteekrid ja isikud, kellel on luba müüa ravimeid üldsusele ja kes sellega tegelevad. Kogu ravimimüügiahela kontrollimiseks on siiski vaja, et apteekrid ja isikud, kellel on luba müüa ravimeid üldsusele, peaksid arvestust vastuvõetud preparaatidega seotud tehingute kohta.

(37) Loa suhtes tuleb kehtestada teatud tingimused, mille täitmise tagamise eest vastutab asjaomane liikmesriik; kõik liikmesriigid peavad tunnustama teises liikmesriigis väljaantud lubasid.

(38) Teatud liikmesriigid kehtestavad apteekritele ravimeid tarnivatele hulgimüüjatele ja isikutele, kellel on luba müüa ravimeid üldsusele, teatud avaliku teenindamise kohustused. Nimetatud liikmesriigid peavad suutma kohaldada kõnealuseid kohustusi oma territooriumil asuvate hulgimüüjate suhtes. Nad peavad suutma kohaldada neid ka teiste liikmesriikide hulgimüüjate suhtes, tingimusel et nad ei kehtesta oma hulgimüüjate suhtes kohaldatavatest kohustustest rangemaid kohustusi ning et selliseid kohustusi võib pidada tervisekaitse seisukohalt põhjendatuks ja need on proportsionaalsed kaitse eesmärgiga.

(39) Tuleks ette näha markeeringu ja infolehtede esitamise eeskirjad.

(40) Kasutajatele antavat teavet reguleerivad sätted peaksid tagama kõrgetasemelise tarbijakaitse, et ravimeid oleks täieliku ja mõistetava teabe alusel võimalik kasutada nõuetekohaselt.

(41) Käesolevale direktiivile vastava markeeringu ja infolehtedega varustatud ravimite turustamist ei tohiks keelata ega takistada nende markeeringu või infolehe tõttu.

(42) Käesoleva direktiivi kohaldamine ei piira nende meetmete rakendamist, mis on vastu võetud kooskõlas nõukogu 10. septembri 1984. aasta direktiiviga 84/450/EMÜ, mis käsitleb eksitava reklaamiga seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamist. ([1])

(43) Kõik liikmesriigid on vastu võtnud ravimite reklaamimist käsitlevad veelgi täpsemad meetmed. Nimetatud meetmed on erinevad. Erinevused võivad mõjutada siseturu toimimist, kuna ühes liikmesriigis edastatud reklaamil võib olla mõju teistes liikmesriikides.

(44) Nõukogu 3. oktoobri 1989. aasta direktiiviga 89/552/EMÜ (teleringhäälingutegevust käsitlevate liikmesriikide teatavate õigusnormide kooskõlastamise kohta) ([2]) on keelatud reklaamida televisioonis neid ravimeid, mis on selles liikmesriigis, kelle jurisdiktsiooni alla ringhäälinguorganisatsioon kuulub, kättesaadaval ainult arstiretsepti alusel. See põhimõte tuleks muuta üldkohaldatavaks ja seda tuleks laiendada teistele meedialiikidele.

(45) Isegi retseptita ravimite ülemäärane ja järelemõtlematu reklaamimine üldsusele võib kahjustada rahvatervist. Kui on lubatud üldsusele ravimeid reklaamida, peaks see vastama teatavatele määratletud kriteeriumidele.

(46) Lisaks sellele tuleks keelata tasuta tootenäidiste jagamine üldsusele müügi edendamise eesmärgil.

(47) Ravimite reklaamimine isikutele, kellel on õigus neid välja kirjutada või tarnida, täiendab neile kättesaadavat teavet. Samas peaks

([1]) EÜT L 250, 19.9.1984, lk 17. Direktiivi on muudetud direktiiviga 97/55/EÜ (EÜT L 290, 23.10.1997, lk 18).

([2]) EÜT L 298, 17.10.1989, lk 23. Direktiivi on muudetud direktiiviga 97/36/EÜ (EÜT L 202, 30.7.1997, lk 60).

▼B

reklaamimine toimuma rangetel tingimustel ja seda tuleks tõhusalt kontrollida, tuginedes eelkõige Euroopa Nõukogus tehtud tööle.

(48) Ravimite reklaamimist tuleks tõhusalt ja nõuetekohaselt kontrollida. Seoses sellega tuleks viidata direktiiviga 84/450/EMÜ kasutusele võetud järelevalvesüsteemidele.

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

(50) Isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, peavad suutma seda teha objektiivselt, ilma et neid mõjutaksid otsesed või kaudsed rahalised ahvatlused.

(51) Teatud piiratud tingimustel peaks olema võimalik anda tasuta raviminäidiseid isikutele, kelle on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, et nad saaksid uute toodetega tutvuda ja omandaksid kogemusi nende kasutuse kohta.

(52) Isikutel, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, peab olema ligipääs neutraalsele ja objektiivsele teabele turul kättesaadavate ravimite kohta. Liikmesriigid peavad võtma selleks kõik vajalikud meetmed sõltuvalt enda konkreetsest olukorrast.

(53) Kõik ravimeid tootvad või importivad ettevõtjad peaksid kehtestama süsteemi tagamaks, et kogu ravimit käsitlev teave on vastavuses selle heakskiidetud kasutustingimustega.

(54) Selleks et tagada kasutusel olevate ravimite jätkuv ohutus, tuleb ühenduse ravimiohutuse järelevalvesüsteeme kohandada pidevalt teaduse ja tehnika arenguga.

(55) On vaja arvesse võtta ravimiohutuse järelevalvealaste mõistete, terminoloogia ja tehnoloogia arengu rahvusvahelisest ühtlustamisest tulenevaid muudatusi.

(56) Üha sagedamini edastatakse ühenduses turustatavate ravimite kõrvaltoimeid käsitlevat teavet arvutivõrgu kaudu, mis peaks võimaldama pädevatel asutustel saada teavet samaaegselt.

(57) Ühenduse huvides on tagada, et tsentraalselt lubatud ravimite ja muude menetluste alusel lubatud ravimite ohutuse järelevalvesüsteemid on üksteisega vastavuses.

(58) Turule saadetavate ravimite pideva ohutusjärelevalve eest peaksid vastutama eelkõige müügilubade omanikud.

(59) Käesoleva direktiivi rakendamiseks vajalikud meetmed tuleks vastu võtta vastavalt nõukogu 28. juuni 1999. aasta otsusele 1999/468/EÜ, millega kehtestatakse komisjoni rakendusvolituste kasutamise menetlused. ([1])

(60) Komisjonile tuleks anda õigus muuta vajadusel I lisa vastavalt teaduse ja tehnika arengule.

(61) Käesolev direktiiv ei mõjuta liikmesriikide kohustusi, mis on seotud II lisa B osas esitatud direktiivide ülevõtmise tähtaegadega,

([1]) EÜT L 184, 17.7.1999, lk 23.

▼B

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

I JAOTIS

MÕISTED

Artikkel 1

Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid.

▼M4

_____

2. *Ravim:*

a) aine või ainete kombinatsioon, mille omadused on ette nähtud inimeste haiguste raviks või nende ärahoidmiseks; või

b) kõik sellised ained või ainete kombinatsioonid, mida võib kasutada või manustada inimeste meditsiiniliseks diagnoosimiseks või füsioloogilise talitluse taastamiseks, parandamiseks või modifitseerimiseks farmakoloogilise, immunoloogilise või ainevahetusliku toime avaldamise kaudu.

▼B

3. *Aine:*

mis tahes aine olenemata selle päritolust, mis võib olla:

— inimpäritolu, näiteks

inimveri ja inimverepreparaadid,

— loomne päritolu, näiteks

mikroorganismid, terved loomad, elundite osad, loomsed eritised, toksiinid, ekstraktid, verepreparaadid,

— taimne päritolu, näiteks

mikroorganismid, taimed, taimeosad, -eritised ja -ekstraktid,

— keemiline päritolu, näiteks

elemendid, looduslikult esinevad keemilised materjalid ning keemilise muundamise või sünteesi teel saadud keemiatooted.

4. *Immunoloogiline ravim:*

vaktsiine, toksiine, seerumeid või allergeenpreparaate sisaldavad ravimid:

a) vaktsiinid, toksiinid ja seerumid hõlmavad eelkõige järgmisi aineid:

i) aktiivse immuunsuse tekitamiseks kasutatavad ained, näiteks kooleravaktsiin, BCG, poliomüeliidivaktsiinid, rõugevaktsiin;

ii) immuunsusseisundi diagnoosimiseks kasutatavad ained, sh tuberkuliin ja tuberkuliin PPD, Schicki ja Dicki testideks vajalikud toksiinid, brutselliin;

iii) passiivse immuunsuse tekitamiseks kasutatavad ained, nagu difteeria antitoksiin, rõugevastane globuliin, antilümfotsütaarne globuliin;

b) *allergeenpreparaat* — ravim, mille otstarve on sedastada või vallandada spetsiifiline omandatud immunoloogiline vastureaktsioon allergeeni toimele.

▼M6

4a. *Uudne ravim:*

▼M6

Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. novembri 2007. aasta määruse (EÜ) nr 1394/2007 uudsete ravimite kohta ([1]) artiklis 2 määratletud ravim.

▼M4

5. *Homöopaatiline ravim:*

ravim, mis on valmistatud homöopaatilisteks algaineteks nimetatud ainetest kooskõlas Euroopa farmakopöas või selle puudumisel liikmesriikides ametlikult kasutusel olevates farmakopöades kirjeldatud homöopaatilise tootmismeetodiga. Homöopaatiline ravim võib koosneda ka mitmest komponendist.

▼B

6. *Radiofarmatseutiline preparaat:*

ravim, mis kasutusvalmina sisaldab üht või mitut meditsiiniliseks kasutamiseks mõeldud radionukliidi (radioaktiivset isotoopi).

7. *Radionukliidi generaator:*

süsteem, mis sisaldab kinnitatud emaradionukliidi, millest saadakse tütarradionukliid, mis saadakse elueerimise või mõne muu meetodi abil ning kasutatakse ära radiofarmatseutilises preparaadis.

8. ►M4 *Komplekt* ◄*:*

preparaat, mis radiofarmatseutilise preparaadi lõppvormis — tavaliselt enne manustamist — taastatakse komponentidest või kombineeritakse radionukliididega.

9. *Radionukliidi eellane:*

mis tahes muu radionukliid, mis toodetakse teiste ainete radiomärgistamiseks enne nende ainete manustamist.

10. *Inimverest ja inimese vereplasmast saadud ravimid:*

vere koostisosadel põhinevad ravimid, mille on tööstuslikult valmistanud avalik-õiguslikud või eraõiguslikud juriidilised isikud ja mille hulka kuuluvad eelkõige inimpäritoluga albumiin, hüübimisfaktorid ja immunoglobuliinid.

11. *Kõrvaltoime:*

mürgine ja tahtmatu vastureaktsioon ravimi toimele, mis esineb inimeste haiguste profülaktikaks, diagnoosimiseks ja raviks või füsioloogiliste talitluste taastamiseks, korrigeerimiseks või modifitseerimiseks tavaliselt kasutavate dooside puhul.

12. *Raske kõrvaltoime:*

surmaga lõppev, eluohtlik, patsiendi haiglaravi või selle pikendamist vajav, püsivat või tõsist invaliidsust või töövõimetust põhjustav või kaasasündinud väärarenguid/sünnidefekte põhjustav kõrvaltoime.

13. *Ootamatu kõrvaltoime:*

kõrvaltoime, mis oma olemuse, raskuse ja tagajärgede poolest ei ole kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega.

14. *Perioodilised ohutusaruanded:*

artiklis 104 nimetatud andmeid sisaldavad perioodilised aruanded.

15. *Loa saamisele järgnevad ohutusuuringud:*

vastavalt müügiloa tingimustele tehtud farmakoloogilis-epidemioloogiline või kliiniline uuring, mille eesmärk on tuvastada lubatud ravimiga seotud ohutegurid või määrata kindlaks nende ulatus.

16. *Ravimite liigtarvitamine:*

ravimite pidev või juhuslik tahtlik liigtarvitamine, millel on kahjulikud füüsilised või psüühilised tagajärjed.

([1]) ELT L 324, 10.12.2007, lk 121.

▼B

17. *Ravimite hulgimüük:*

kõik toimingud, mis on seotud ravimite hankimise, säilitamise, tarnimise või eksportimisega, v.a ravimite tarnimine üldsusele. Toiminguid teostatakse koos tootjate või nende kauba hoiulevõtjate, importijate, muude hulgikaupmeestega või apteekrite ja isikutega, kes on volitatud ravimeid asjaomaste liikmesriikide üldsusele tarnima või kellel on sellekohane õigus.

18. *Avaliku teenindamise kohustus:*

hulgimüüjate kohustus tagada pidevalt konkreetse geograafilise piirkonna vajadustele vastav piisav ravimivalik ja tarnida nõutavad kogused väga lühikese ajaga kogu kõnealuse piirkonna ulatuses.

▼M4

18a. *Müügiloa omaniku esindaja:*

isik, harilikult tuntud kui kohalik esindaja, kelle müügiloa omanik on nimetanud oma esindajaks asjaomases liikmesriigis.

▼B

19. *Ravimi retsept:*

ravimi retsept, mille on välja andnud ravimite väljakirjutamisõigust omav vastava eriharidusega isik.

▼M4

20. *Ravimi nimetus:*

nimetus, mis võib olla väljamõeldud nimi, kuid ei tohi segi minna üldnimetusega, või üld- või teaduslik nimetus koos kaubamärgi või müügiloa omaniku nimega.

▼B

21. *Üldnimetus:*

Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel tavapärane üldnimetus.

22. *Ravimi toimeainekogus:*

toimeainete kvantitatiivne sisaldus ühe doosiühiku kohta või mahu- või massiühiku kohta vastavalt doosile.

23. *Esmapakend:*

ravimiga vahetus kontaktis olev tootepakend või muu pakendiliik.

24. *Välispakend:*

pakend, mille sisse on asetatud esmapakend.

25. *Markeering:*

esma- või välispakendil esitatud teave.

26. *Infoleht:*

ravimiga kaasas olev leht, mis sisaldab kasutajale mõeldud teavet.

▼M4

27. *Ravimiamet:*

määrusega (EÜ) nr 726/2004 asutatud Euroopa Ravimiamet ([1]).

28. *Ravimi kasutamisega seonduvad riskid:*

— kõik ravimi kvaliteedi, ohutuse või efektiivsusega seotud riskid, mis puudutavad patsiendi tervist või rahvatervist;

— kõik soovimatust keskkonnamõjust tulenevad riskid;

([1]) ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.

▼M4

28a. *Riski ja kasulikkuse vahekord:*

hinnang ravimi positiivsele ravitoimele koos riskidega, mis on määratletud punkti 28 esimeses taandes.

▼M3

29. *traditsiooniline taimne ravim:*

taimne ravim, mis täidab artikli 16a lõikes 1 sätestatud tingimusi;

30. *taimne ravim:*

iga ravim, mis sisaldab toimeainena ühte või enamat taimset ainet või ühte või enamat taimset valmistist segatuna ühe või enama sellise taimse valmistisega;

31. *taimsed ained:*

kõik terviktaimed, fragmenteeritud või lõigatud taimed, taimeosad, vetikad, seened ja samblikud, mis on töötlemata ja tavaliselt kuivatatud, ent mõnikord ka värsked. Teatud eksudaate, mida pole spetsiifiliselt töödeldud, peetakse samuti taimseteks aineteks. Taimsed ained määratletakse täpselt kasutatud taimeosa ja binomiaalsele süsteemile vastava botaanilise nimetusega (perekond, liik, sort ja avastaja);

32. *taimsed valmistised:*

valmistised, mis on saadud taimsete ainete sellisel töötlemisel nagu ekstraheerimine, destilleerimine, fraktsioonimine, puhastamine, kontsentreerimine või fermenteerimine. Taimsete valmististe alla kuuluvad peenestatud või pulbristatud taimsed ained, tinktuurid, ekstraktid, eeterlikud õlid, pressitud mahlad ja töödeldud eksudaadid.

▼B

II JAOTIS

REGULEERIMISALA

▼M4

Artikkel 2

1. Käesolevat direktiivi kohaldatakse inimtervishoius kasutatavate ravimite suhtes, mida kavatsetakse liikmesriikides turule viia ja mis on toodetud tööstuslikult või valmistatud tööstuslikku protsessi sisaldava meetodiga.

2. Kahtluse korral, kui kõiki selle omadusi arvestades võib toode vastata nii "ravimi" määratlusele, kui muu ühenduse õigusaktiga reguleeritava toote määratlusele, kohaldatakse käesoleva direktiivi sätteid.

3. Olenemata lõikest 1 ja artikli 3 lõikest 4 kohaldatakse käesoleva direktiivi IV jaotist ainult ekspordiks ette nähtud ravimite ja vahetoodete suhtes.

▼B

Artikkel 3

Käesolevat direktiivi ei kohaldata:

1. ühe patsiendi jaoks apteegis arstiretsepti alusel valmistatud ravimi suhtes (üldtuntud kui ekstemporaalne ravim);

2. farmakopöa ettekirjutuste alusel apteegis valmistatud ja kõnealuse apteegi teenindada olevatele patsientidele otse tarnitava ravimi suhtes (üldtuntud kui seeriaviisiline ravim);

▼M4

3. Uurimis- ja arendusalasteks katsetusteks ettenähtud ravimite suhtes, ilma et see piiraks Euroopa Parlamendi ja nõukogu

▼M4

4. aprilli 2001. aasta direktiivi 2001/20/EÜ liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes, ([1]) sätetega.

▼B

4. volitatud tootjale edasiseks töötlemiseks ettenähtud vahesaaduste suhtes;

5. kinniste kiirgusallikate kujul olevate radionukliidide suhtes;

▼M4

6. Inimpäritoluga täisveri, plasma või vererakud, välja arvatud plasma, mille valmistamisel on kasutatud tööstuslikku protsessi sisaldavat meetodit.

▼M6

7. Määruses (EÜ) nr 1394/2007 määratletud uudsete ravimite suhtes, mida valmistatakse erandkorras vastavalt kindlatele kvaliteedinõuetele ja kasutatakse sama liikmesriigi haiglas arstipraksisega tegeleva isiku ainuisikulisel kutsealasel vastutusel, et järgida konkreetsele patsiendile väljastatud individuaalset tellimustoote ettekirjutust.

Selliste toodete valmistamiseks annab loa liikmesriigi pädev asutus. Liikmesriigid tagavad, et jälgitavuse ja ravimiohutuse järelevalve siseriiklikud nõuded, samuti käesolevas lõikes toodud konkreetsed kvaliteedinõuded on samaväärsed ühenduse tasandil kehtestatutele nende uudsete ravimite osas, mille jaoks on vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrusele (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa ravimiamet, ([2]) vajalik luba.

▼B

Artikkel 4

1. Käesolev direktiiv ei piira mingil viisil ühenduse eeskirjade, millega reguleeritakse arstlikule kontrollile või ravile allutatud isikute kiirguskaitset, ega ühenduse eeskirjade, millega sätestatakse põhilised ohutusnormid töötajate ja muu elanikkonna tervise kaitseks ioniseerivast kiirgusest tulenevate ohtude eest, kohaldamist.

2. Käesolev direktiiv ei piira nõukogu 25. juuni 1986. aasta otsuse 86/346/EMÜ, millega on ühenduse nimel vastu võetud inimpäritoluga raviainete vahetamise Euroopa leping, ([3]) kohaldamist.

3. Käesoleva direktiivi sätted ei mõjuta liikmesriikide asutuste volitusi ravimihindade kindlaksmääramisel ega ravimite hõlmamisel siseriiklike ravikindlustuskavade reguleerimisalasse sanitaar-, majandus- ja sotsiaaltingimuste alusel.

4. Käesolev direktiiv ei mõjuta selliste siseriiklike õigusaktide kohaldamist, millega keelatakse rasestumisvastaste vahendite või abordi esilekutsumiseks kasutatavate ravimite müük, tarnimine ja kasutamine või piiratakse seda. Liikmesriigid teatavad komisjonile asjakohastest siseriiklikest õigusaktidest.

▼M6

5. Käesoleva direktiivi ega ühegi käesolevas direktiivis viidatud määrusega ei piirata liikmesriikide selliste õigusaktide kohaldamist, millega keelustatakse või piiratakse mis tahes konkreetset tüüpi inimrakke või loomseid rakke sisaldavate, neist koosnevate või neist saadud ravimite müüki, tarnimist või kasutamist põhjendustel, mida ei ole ühenduse ülalmainitud õigusaktides käsitletud. Liikmesriigid teavitavad

([1]) EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.
([2]) ELT L 136, 30.4.2004, lk 1. Määrust on muudetud määrusega (EÜ) nr 1901/2006 (ELT L 378, 27.12.2006, lk 1).
([3]) EÜT L 207, 30.7.1986, lk 1.

▼M6

komisjoni oma asjakohastest õigusaktidest. Komisjon teeb selle teabe registri kujul avalikult kättesaadavaks.

▼M4

Artikkel 5

1. Liikmesriik võib kooskõlas kehtivate õigusaktidega ja vastavalt erivajadustele jätta käesoleva direktiivi sätetest välja ravimid, mida tarnitakse heauskselt tervishoiutöötaja ettekirjutuste kohaselt vormistatud omaalgatusliku tellimuse alusel ja mis on mõeldud kasutamiseks otseselt tema isiklikus vastutusalas olevatele üksikpatsientidele.

2. Liikmesriigid võivad ajutiselt lubada luba mitteomava ravimi jaotamist vastureaktsiooniks kahju tekitada võivate patogeensete ainete, toksiinide, keemiliste ainete või tuumakiirguse oletatavale või kinnitatud levikule.

3. Ilma et see piiraks lõike 1 sätteid, kehtestavad liikmesriigid sätted, mis tagavad, et müügiloa omanikud, tootjad ja tervishoiutöötajad ei kanna tsiviil- või haldusvastutust mis tahes tagajärgede eest, mis tulenevad ravimi kasutamisest muul juhul, kui lubatud näidustuste korral, või luba mitteomava ravimi kasutamisest, kui sellist kasutamist soovitab või nõuab pädev asutus vastureaktsiooniks kahju tekitada võivate patogeensete ainete, toksiinide, keemiliste ainete või tuumakiirguse oletatavale või kinnitatud levikule. Neid sätteid kohaldatakse olenemata sellest, kas riiklik või ühenduse luba on antud.

4. Lõike 3 sätted ei mõjuta tootevastutust, mis on sätestatud nõukogu 25. juuli 1985. aasta direktiivis 85/374/EMÜ liikmesriikide tootevastutust käsitlevate õigusaktide ühtlustamise kohta ([1])

▼B

III JAOTIS

TURULEVIIMINE

1. PEATÜKK

Müügiluba

Artikkel 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Liikmesriigis ei tohi turustada ühtegi ravimit, millele kõnealuse liikmesriigi pädev asutus ei ole väljastanud müügiluba vastavalt käesolevale direktiivile või millele ei ole antud müügiluba vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004, loetuna koostoimes Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määrusega (EÜ) nr 1901/2006 pediaatrias kasutatavate ravimite kohta ([2]) ja määrusega (EÜ) nr 1324/2007. ◄ ◄

▼M4

Kui ravimile on vastavalt esimesele lõigule antud esmane müügiluba, antakse vastavalt esimesele lõigule luba ka kõikidele täiendavatele toimeainekogustele, ravimvormidele, manustamisviisidele, esitlusviisidele, samuti kõikidele variatsioonidele ja laiendustele, või lisatakse need esmase müügiloa koosseisu. Kõiki neid müügilubasid loetakse sama üldise müügiloa koosseisu kuuluvaks, eriti artikli 10 lõike 1 kohaldamisel.

1a. Müügiloa omanik vastutab ravimi turustamise eest. Esindaja nimetamine ei vabasta müügiloa omanikku tema õiguslikust vastutusest.

([1]) EÜT L 210, 7.8.1985, lk 29. Direktiivi on viimati muudetud Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 1999/34/EÜ (EÜT L 141, 4.6.1999, lk 20.
([2]) ELT L 378, 27.12.2006, lk 1.

▼B

2. Lõikes 1 nimetatud luba on vaja ka ►M4 komplektid ◄, radiofarmatseutiliste preparaatide eellastele ja tööstuslikult toodetud radiofarmatseutilistele preparaatidele.

Artikkel 7

Müügiluba ei nõuta radiofarmatseutilise preparaadi puhul, mille valmistab preparaati kasutav isik või asutus, kellel on siseriikliku õiguse alusel õigus kasutada selliseid ravimeid, kasutamise ajal vastavalt tootja kasutusjuhendile selleks luba omavas tervishoiuasutuses ning eranditult kasutamiseks lubatud ►M4 komplektidele ◄, komplektide või eellaste alusel.

Artikkel 8

1. Selleks et saada määruse (EMÜ) nr 2309/93 reguleerimisalasse mittekuuluva ravimi müügiluba, esitatakse avaldus asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

2. Müügiloa võib anda ainult ühenduses asuvale taotlejale.

3. Avaldusele lisatakse järgmised andmed ja dokumendid, mis esitatakse kooskõlas I lisaga:

a) taotleja ja vajaduse korral tootja nimi või ärinimi ja alaline elu- või asukoht;

▼M4

b) Ravimi nimetus.

c) Ravimi kõikide komponentide kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed, kaasa arvatud viide selle Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud rahvusvahelisele mittekaubanduslikule nimetusele (INN), kui see on ravimil olemas, või viide aine vastavale keemilisele nimetusele.

ca) Ravimiga kaasnevate võimalike keskkonnaohtude hinnang. Keskkonnamõju hinnatakse ja nähakse igal erijuhul ette konkreetsed korraldused selle piiramiseks.

▼B

d) tootmismeetodi kirjeldus;

e) näidustused, vastunäidustused ja kõrvaltoimed;

f) dosioloogia, ravimvorm, manustamisviis ja eeldatav säilimisaeg;

▼M4

g) kõikide ravimi säilitamisel, patsientidele manustamisel ja jäätmete kõrvaldamisel võetavate ettevaatus- ja ohutusabinõude põhjendused ning ravimiga kaasnevate võimalike keskkonnaohtude ilmingud.

h) tootja poolt kasutatud kontrollimismeetodite kirjeldus.

i) järgmiste katsete ja uuringute tulemused:

— farmatseutilised (füüsikalis-keemilised, bioloogilised ja mikrobioloogilised) katsed,

— prekliinilised (toksikoloogilised ja farmakoloogilised) katsed,

— kliinilised uuringud.

ia) Ravimiohutuse järelevalve ja vajaduse korral ka taotleja poolt kohaldatava riskijuhtimise süsteemi üksikasjalik kirjeldus:

ib) Kinnitus selle kohta, et väljaspool Euroopa Liidu piire läbiviidud kliinilised uuringud vastavad direktiivi 2001/20/EÜ eetikanõuetele.

j) Ravimi omaduste kokkuvõte vastavalt artiklile 11, ravimi välispakendi makett artiklis 54 sätestatud andmetega ja esmapakendi

▼M4

makett artiklis 55 sätestatud andmetega, koos artiklile 59 vastava infolehega.

▼B

k) dokument selle kohta, et tootjal on õigus oma maal ravimeid valmistada;

l) ravimi müügiloa koopia, mis on saadud teises liikmesriigis või kolmandas riigis, ning nende liikmesriikide loetelu, milles vaadatakse läbi käesoleva direktiivi kohaselt esitatud loataotlusi. Koopia ravimi omaduste kokkuvõttest, mille taotleja on esitanud kooskõlas artikliga 11 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 21. Infolehe koopia, mis on esitatud kooskõlas artikliga 59 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 61. Ühenduses või kolmandas riigis loa andmisest keeldumise otsuse üksikasjad ja selle põhjendused.

Seda teavet ajakohastatakse regulaarselt;

▼M4

m) koopia kõikidest ravimi määratlustest harva kasutatava ravimina vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 1999. aasta määrusele (EÜ) nr 141/2000 harva kasutatavate ravimite kohta, [1] koos asjaomase ameti arvamuse koopiaga.

n) tõendus selle kohta, et taotleja kasutab kvalifitseeritud ravimiohutuse järelevalve eest vastutava isiku teenuseid ja omab vajalikke vahendeid kõikidest kahjulikest reaktsioonidest teatamiseks, mille esinemist ühenduses või kolmandas riigis kahtlustatakse.

Dokumentide ja teabega, mis puudutavad esimese lõigu punktis i nimetatud farmatseutiliste ja prekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute tulemusi, kaasnevad üksikasjalikud kokkuvõtted vastavalt artiklile 12.

▼B

Artikkel 9

Lisaks artiklis 8 ja artikli 10 lõikes 1 ettenähtud nõuetele sisaldab radionukliidi generaatori müügiloa taotlus ka järgmist teavet ja andmeid:

— süsteemi üldine kirjeldus ning süsteemi nende koostisosade üksikasjalik kirjeldus, mis võivad mõjutada tütarnukliidpreparaadi koostist või kvaliteeti,

— eluaadi või sublimaadi kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed.

▼M4

Artikkel 10

1. Artikli 8 lõike 3 lõiku i kohaldamata ja ilma et see piiraks tööstus- ja kaubandusomandi kaitset käsitlevate seaduste kohaldamist, ei pea taotleja esitama prekliiniliste katsete ega kliiniliste uuringute tulemusi, kui ta suudab tõestada, et ravim on originaalravimi geneeriline ravim, millel on või on olnud luba artikli 6 alusel vähemalt kaheksa aastat liikmesriigi või ühenduse piires.

Käesoleva sätte alusel loa saanud geneerilist ravimit ei hakata turustama enne kümne aasta möödumist originaalravimi esmase loa väljastamisest.

Esimest lõiget kohaldatakse ka juhul, kui originaalravimile ei väljastatud luba liikmesriigis, kus on esitatud taotlus loa saamiseks geneerilisele ravimile. Sellisel juhul toob taotleja taotluses ära liikmesriigi nime, kus originaalravimile luba väljastati. Liikmesriigi, kus taotlus on esitatud, pädeva asutuse palvel edastab teise liikmesriigi pädev asutus ühe kuu jooksul kinnituse originaalravimile loa väljastamise kohta koos

[1] EÜT L 18, 22.1.2000, lk 1.

▼M4

originaalravimi täieliku koostise ja vajaduse korral muu asjaomase dokumentatsiooniga.

Teises lõikes nimetatud kümne aasta pikkust perioodi pikendatakse maksimaalselt üheteistkümne aastani, kui esimese kaheksa aasta jooksul nimetatud kümnest aastast saab müügiloa omanik loa ühe või mitme uue ravinäidustuse osas, mis loa väljastamisele eelneva teadusliku hindamise käigus leitakse olulist kliinilist kasu toovaks, võrreldes olemasolevate ravimeetoditega.

2. Käesolevas artiklis kasutatakse järgmisi mõisteid:

a) *originaalravim* – ravim, millele on väljastatud luba artikli 6 alusel vastavalt artikli 8 sätetele;

b) *geneeriline ravim* – ravim, millel on samad kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed toimeained nagu originaalravimil ning mille bioekvivalentsust originaalravimiga on näidanud kohased biosaadavuse uuringud. Toimeaine erinevaid sooli, estreid, eetreid, isomeere, isomeeride segusid, komplekse või derivaate loetakse samaks toimeaineks, kui neil ei ole olulisi eriomadusi ohutuse ja/või efektiivsuse osas. Sellistel juhtudel esitab taotleja täiendavat teavet, mis tõendab loa saanud toimeaine erinevate soolade, estrite või derivaatide ohutust ja/või efektiivsust. Erinevad kiirelt vabanevad suukaudsed ravimvormid loetakse üheks ja samaks ravimvormiks. Taotlejalt ei nõuta biosaadavuse uuringute teostamist, kui ta suudab tõestada, et geneeriline ravim vastab asjaomastes üksikasjalikes juhistes määratletud kohastele kriteeriumitele.

3. Juhul, kui ravim ei vasta lõike 2 punktis b sätestatud geneerilise ravimi määratlusele, kui bioekvivalentsust ei suudeta biosaadavuse uuringutega tõestada, või muudatuste korral toimeaine(te)s, ravinäidustustes, toimeainekoguses, ravimvormis või manustamisviisis võrreldes originaalravimiga, tuleb esitada asjaomaste prekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute tulemused.

4. Kui bioloogiline ravim, mis on sarnane bioloogilise originaalravimiga, ei vasta geneerilise ravimi määratluses sätestatud tingimustele, eriti erinevuste tõttu toorainete osas või erinevuste tõttu bioloogilise ravimi ja bioloogilise originaalravimi tootmisprotsessides, tuleb esitada nende tingimustega seonduvate asjaomaste prekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute tulemused. Esitatavate täiendavate andmete tüüp ja hulk peab vastama I lisas sätestatud asjakohastele kriteeriumidele ja seonduvatele üksikasjalikele juhistele. Teiste katsete ja uuringute tulemusi originaalravimi toimikust ei esitata.

5. Lisaks lõike 1 sätetele antakse taotluse esitamise korral hästi tõestatud aine uuele näidustusele ühe aasta pikkune mittekumulatiivne andmete ainuõiguse periood, eeldusel, et uue näidustuse osas on teostatud olulised prekliinilised või kliinilised uuringud.

6. Vajalike uuringute ja katsete läbiviimist seoses lõigete 1, 2, 3 ja 4 ning nendest tulenevate praktiliste nõuete kohaldamisega ei loeta vastuolus olevaks patendiõigustega ega ravimite täiendava kaitse sertifikaatidega.

Artikkel 10a

Aartikli 8 lõike 3 lõiku i kohaldamata ja ilma et see piiraks tööstus- ja kaubandusomandi kaitset käsitlevate seaduste kohaldamist, ei pea taotleja esitama prekliiniliste katsete ega kliiniliste uuringute tulemusi, kui ta suudab tõestada, et ravimi toimeained on olnud ühenduses hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses vähemalt kümme aastat, tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutuse tasemega vastavalt I lisas sätestatud tingimustele. Sellisel juhul asendatakse katsete ja uuringute tulemused asjakohase teadusliku kirjandusega.

▼M4

Artikkel 10b

Ravimite korral, mis sisaldavad toimeaineid, mida kasutatakse loa saanud ravimite koostises, ent mida pole seni ravieesmärgil koos kasutatud, esitatakse nimetatud kombinatsiooniga seonduvate uute prekliiniliste katsete või uute kliiniliste uuringute tulemused vastavalt artikli 8 lõike 3 lõigule i, ent iga üksiku toimeainega seonduvate teaduslike viidete esitamine pole vajalik.

Artikkel 10c

Pärast müügiloa väljastamist võib loa omanik lubada ravimi toimikus sisalduvate farmatseutiliste, prekliiniliste ja kliiniliste dokumentide kasutamist hilisemate taotluste läbivaatamisel, mis seonduvad teiste ravimitega, millel on toimeainete osas sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning sama ravimvorm.

Artikkel 11

Ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab järgmist teavet alltoodud järjekorras:

1. ravimi nimetus, millele järgneb toimeainekogus ja ravimvorm.
2. toimeainete ja abiaine komponentide kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, kuivõrd see on oluline ravimi nõuetekohaseks manustamiseks. Kasutatakse tavapärast üldnimetust või keemilist kirjeldust.
3. ravimvorm.
4. kliinilised andmed:

4.1. näidustused,

4.2. täiskasvanutele ja vajaduse korral lastele ettenähtud dosioloogia ning manustamismeetod,

4.3. vastunäidustused,

4.4. kasutamisega seotud erihoiatused ja ettevaatusabinõud, immunoloogiliste ravimite puhul need eriettevaatusabinõud, mida peavad võtma selliseid ravimeid käitlevad ja patsientidele manustavad isikud, ning kõik patsiendi poolt võetavad ettevaatusabinõud,

4.5. koosmõju teiste ravimitega ja muud koosmõju vormid,

4.6. kasutamine raseduse ja imetamise ajal,

4.7. mõjud sõiduki juhtimise ja masinate käsitsemise võimele,

4.8. soovimatud mõjud,

4.9. üledoos (sümptomid, tegutsemine hädaolukorras, antidoodid).

5. farmakoloogilised omadused:

5.1. farmakodünaamilised omadused,

5.2. farmakokineetilised omadused,

5.3. prekliinilised ohutusandmed.

6. farmatseutilised andmed:

6.1. abiainete loetelu,

6.2. põhilised kokkusobimatuse juhud,

6.3. vajaduse korral ravimi säilimisaeg pärast selle kasutamiskõlblikuks muutmist või esmapakendi esmakordset avamist,

6.4. säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud,

6.5. pakendi liik ja sisu,

▼M4

6.6. vajaduse korral kasutatud ravimi või sellest saadud jäätmematerjalide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusabinõud.

7. müügiloa omanik.

8. müügiloa number (numbrid).

9. esmase loa väljastamise või loa pikendamise kuupäev.

10. teksti läbivaatamise kuupäev.

11. kõik radiofarmatseutiliste preparaatide seesmise kiirguse dosimeetria üksikasjad.

12. üksikasjalikud lisajuhised radiofarmatseutiliste preparaatide ekstemporaalse valmistamise ja kvaliteedikontrolli ning vajaduse korral maksimaalse hoidmisaja kohta, mille kestel mis tahes vahepreparaat, näiteks eluaat, või kasutusvalmis ravimipreparaat vastab oma erisustele.

Artikli 10 alusel väljastatavate lubade korral pole vaja esitada neid originaalravimi omaduste kokkuvõtte osi, mis viitavad näidustustele või doseerimisvormidele, millele geneerilise ravimi turustamise ajal laienes endiselt patendiõigus.

Artikkel 12

1. Taotleja tagab, et enne artikli 8 lõike 3 viimases lõigus nimetatud üksikasjalike kokkuvõtete esitamist pädevatele asutustele on need koostatud ja allkirjastatud ekspertide poolt, kes omavad nõutavat tehnilist või professionaalset kvalifikatsiooni, mis tuuakse välja lühikeses elulookirjelduses.

2. Lõikes 1 nimetatud tehnilist ja professionaalset kvalifikatsiooni omavad isikud põhjendavad igasuguse teadusliku kirjanduse kasutamist artikli 10a alusel vastavalt I lisas sätestatud tingimustele.

3. Üksikasjalikud kokkuvõtted moodustavad taotleja poolt pädevatele asutustele esitatava toimiku ühe osa.

▼B

2. PEATÜKK

Homöopaatiliste ravimite suhtes kohaldatavad erisätted

▼M4

Artikkel 13

1. Liikmesriigid tagavad, et ühenduses toodetud ja turuleviidud homöopaatilised ravimid registreeritakse või neile antakse luba kooskõlas artiklitega 14, 15 ja 16, v.a ravimid, mis on registreeritud või millele on antud luba riiklike õigusaktide alusel enne 31. detsembrit 1993 või sellel kuupäeval. Registreerimise korral kohaldatakse artiklit 28 ja artikli 29 lõikeid 1–3.

2. Liikmesriigid kehtestavad artiklis 14 nimetatud homöopaatiliste ravimite registreerimise lihtsustatud erikorra.

▼B

Artikkel 14

1. Registreerimise lihtsustatud erikorda kohaldatakse ainult kõikidele järgmistele tingimustele vastavate homöopaatiliste ravimite suhtes:

— neid manustatakse suu kaudu või välispidiselt,

— ravimi markeeringust ega ühestki sellega seotud teabest ei ilmne erinäidustusi,

▼B

— ravimi ohutuse tagamiseks piisav lahjendusaste; eelkõige ei tohi ravim sisaldada rohkem kui üht kümnetuhandikku emalahusest või rohkem kui üht sajandikku väikseimast tavameditsiinis kasutatavast doosist selliste toimeainete puhul, mille olemasolu tavameditsiinis kasutatavas ravimis nõuab arstiretsepti esitamist.

▼M7

Sõltuvalt teaduse arengust võib komisjon esimese lõigu kolmandat taanet vajadusel kohandada. Meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a sätestatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼B

Liikmesriigid määravad registreerimise ajal kindlaks ravimi liigituse selle apteegist väljastamisel.

2. Artikli 4 lõikega 4, artikli 17 lõikega 1 ning artiklitega 22–26, 112, 116 ja 125 ettenähtud kriteeriume ja protseduurireegleid kohaldatakse analoogia põhjal homöopaatiliste ravimite registreerimise lihtsustatud erikorra suhtes, v.a ravimi tõhususe tõendamine.

▼M4

_____

▼B

Artikkel 15

Registreerimise lihtsustatud erikorra kohaldamise taotlus võib hõlmata mitut ühest ja samast homöopaatilisest algainest saadud ravimit. Taotlusele lisatakse järgmised dokumendid, mis tõestavad eelkõige asjaomaste preparaatide farmaatsiaalast kvaliteeti ja kõikide partiide ühetaolisust:

— homöopaatilise algaine või homöopaatiliste algainete teaduslik või mõni muu farmakopöas esitatud nimetus, registrisse kantavad erinevad manustamisviisid, ravimvormid ja lahjendusaste,

▼M4

— toimik, milles kirjeldatakse homöopaatilise algaine või homöopaatiliste algainete saamist ja kontrollimist ning milles on piisava kirjanduse abil põhjendatud selle aine või nende ainete homöopaatiline kasutus,

▼B

— kõikide ravimvormide tootmis- ja kontrollidokumendid ning lahjendamis- ja potentseerimisviiside kirjeldus,

— asjaomase ravimi tootmisluba,

— koopia sama ravimi kohta teistes liikmesriikides tehtud registrikannetest või väljaantud lubadest,

▼M4

— üks või mitu registreeritava ravimi välis- ja esmapakendi maketti,

▼B

— ravimi püsivust käsitlevad andmed.

Artikkel 16

1. Homöopaatilistele ravimitele, v.a artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimid, antakse luba ja neid markeeritakse vastavalt ►M4 artiklitele 8, 10, 10a, 10b, 10c ja 11 ◄.

2. Liikmesriik võib kehtestada või säilitada oma territooriumil homöopaatiliste ravimite, v.a artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimid, ►M4 prekliiniliste ◄ testide ning kliiniliste uuringute erieeskirjad kooskõlas kõnealuses liikmesriigis kohaldatavate homöopaatiapõhimõtete ja -näitajatega.

▼B

Sel juhul teavitab asjaomane liikmesriik komisjoni kehtivatest erieeskirjadest.

3. IX jaotist kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes, v.a artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimid.

▼M3

PEATÜKK 2a

Traditsiooniliste taimsete ravimite suhtes kohaldatavad erisätted

Artikkel 16a

1. Käesolevaga kehtestatakse lihtsustatud registreerimise menetlus (edaspidi "traditsioonilise kasutuse registreerimine") taimsete ravimite puhul, mis vastavad kõigile järgnevatele kriteeriumitele:

a) neil on eranditult traditsioonilistele taimsetele ravimitele omased tundemärgid, mistõttu nende koostis ja otstarve on ette nähtud ja kavandatud kasutamiseks diagnostilistel eesmärkidel ilma meditsiinipraktiku järelvalveta, ettekirjutuseta või ravi kontrollita.

b) need on eranditult manustamiseks vastavalt kindlaksmääratud tugevusele ja dosioloogiale;

c) need on suu kaudu manustatavad, välispidiseks kasutamiseks mõeldud ja/või sissehingatavad valmistised;

d) artikli 16c lõike 1 punktis c sätestatud traditsioonilise kasutusaeg on möödunud;

e) ravimi traditsioonilise kasutamise kohta on piisavalt andmeid; ravim on eelkõige osutunud kahjutuks kindlaksmääratud kasutamistingimustes ning selle farmakoloogiline toime või efektiivsus on pikaajalise kasutamise ja kogemuste alusel tõenäoline.

2. Olenemata artikli 1 lõikest 30, ei takista vitamiinide või mineraalide olemasolu taimses ravimis, mille ohutuse kohta on olemas hästi dokumenteeritud tõendusmaterjal, ravimi registreerimist vastavalt lõikele 1, tingimusel, et nende vitamiinide või mineraalide mõju täiendab taimsete toimeainete mõju kindlaksmääratud näidustus(t)e suhtes.

3. Juhul kui pädevad asutused otsustavad siiski, et traditsiooniline taimne ravim täidab loa väljastamise kriteeriumeid vastavalt artiklile 6 või registreerimise kriteeriumeid vastavalt artiklile 14, ei kohaldata käesoleva peatüki sätteid.

Artikkel 16b

1. Loa taotleja ja registripidaja registreeritakse ühenduses.

2. Traditsioonilise kasutuse registreeringu saamiseks peab taotleja esitama taotluse asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

Artikkel 16c

1. Taotlusele tuleb lisada:

a) andmed ja dokumendid:

i) mis on nimetatud artikli 8 lõike 3 punktides a–h ning punktides j ja k;

ii) farmatseutiliste testide tulemused, millele on viidatud artikli 8 lõike 3 lõigu i teises taandes;

▼M3

iii) ravimi omaduste kokkuvõte ilma artikli 11 lõikes 4 kindlaksmääratud andmeteta;

iv) artikli 1 lõikes 30 või artikli 16a lõikes 2 nimetatud segude puhul teave, millele on viidatud artikli 16a lõike 1 punktis e selliste segude kohta; kui üksikud toimeained pole piisavalt tuntud, peavad andmed käsitlema ka üksikuid toimeaineid;

b) taotleja poolt teises liikmesriigis või kolmandas riigis saadud mis tahes luba või registreering ravimi turuleviimiseks ja iga otsuse üksikasjad, millega keeldutakse loa või registreeringu andmisest ühenduses või kolmandas riigis, ning kõikide selliste otsuste põhjused;

c) bibliograafilised tõendid või ekspertarvamused selle kohta, et kõnealust ravimit või vastavat toodet on meditsiiniliselt kasutatud vähemalt 30 aasta jooksul enne taotlemiskuupäeva, sealhulgas vähemalt 15 aastat ühenduses. Liikmesriigi nõudel, kus traditsioonilise kasutamise registreerimise taotlus on esitatud, koostab taimsete meditsiinitoodete komisjon arvamuse toote pikaajalise kasutuse tõendite või vastava toote adekvaatsuse kohta. Liikmesriik esitab asjaomased dokumendid, mis toetavad esildise tegemist;

d) bibliograafiline ülevaade ohutusandmete kohta koos ekspertaruandega, ja kui pädev asutus seda nõuab, siis täiendava taotluse korral ravimi ohutushindamiseks vajalikud andmed.

I lisa kehtib analoogia põhimõttel punktis a kindlaksmääratud andmete ja dokumentide kohta.

2. Vastavat toodet, nagu on viidatud lõike 1 punktis c, iseloomustavad samad toimeained olenemata kasutatud abiainetest, sama või sarnane kavandatud kasutus, samaväärne tugevus ja dosioloogia ja sama või sarnane manustusviisist nagu ravimit, mille kohta on esitatud taotlus.

3. Nõuet näidata lõike 1 punktis c märgitud meditsiinilist kasutust 30 aasta jooksul täidetakse isegi siis, kui toote turustamine pole toimunud eriloa alusel. Nõuet täidetakse samamoodi ka siis, kui ravimi koostisainete arvu või kogust on selle aja jooksul vähendatud.

4. Kui toodet on ühenduses kasutatud vähem kui 15aastat, kuid see vastab muus osas lihtsustatud registreerimise nõuetele, siis suunab liikmesriik, kus on esitatud taotlus traditsiooniliseks kasutamiseks, toote taimsete meditsiinitoodete komiteele. Liikmesriik esitab vastavad dokumendid, mis toetavad esildise tegemist.

Komitee kaalub, kas lihtsustatud registreerimise muud kriteeriumid, millele on viidatud artikliks 16a, on täielikult täidetud. Kui komitee peab seda võimalikuks, koostab ta ravimtaime monograafia, nagu sellele on viidatud artikli 16h lõikes 3, millega liikmesriigil tuleb oma lõpliku otsuse tegemisel arvestada.

Artikkel 16d

1. Ilma et see piiraks artikli 16h lõike 1 kohaldamist, kohaldatakse III jaotise neljandat peatükki analoogia põhimõttel registreeringute suhtes, mis on väljastatud vastavalt artiklile 16a, tingimusel, et:

a) vastavalt artikli 16h lõikele 3 on koostatud ühenduse ravimtaime monograafia,

b) taimne ravim koosneb taimsetest ainetest, valmististest või nende segust, mis sisalduvad artiklis 16f viidatud loetelus.

2. Teiste taimsete ravimite puhul, nagu on märgitud artiklis 16a, võtab iga liikmesriik traditsioonilise kasutamise registreerimise taotluste hindamisel vastavalt arvesse teise liikmesriigi poolt kooskõlas käesoleva peatükiga väljastatud registreeringuid.

▼M3

Artikkel 16e

1. Traditsioonilise kasutuse registreerimisest keeldutakse siis, kui taotlus ei vasta artiklitele 16a, 26b või 16c, või kui on täidetud vähemalt üks järgmistest tingimustest:

a) kvalitatiivne ja/või kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritule;

b) näidustused ei vasta artiklis 16a sätestatud tingimustele;

c) toode võib tavalistes kasutustingimustes kahjulik olla;

d) andmed traditsioonilise kasutuse kohta on ebapiisavad, eriti juhul, kui farmakoloogiline toime või efektiivsus pole pikaajalise kasutamise ja kogemuste alusel tõenäoline.

e) farmatseutilist kvaliteeti pole piisavalt tõestatud.

2. Liikmesriikide pädevad asutused teatavad taotlejale, komisjonile ja kõigile seda nõudvatele pädevale asutusele kõigist tehtud otsustest, millega keeldutakse traditsioonilise kasutamise registreeringu väljastamisest, samuti keeldumise põhjustest.

Artikkel 16f

1. Vastavalt artikli 121 lõikes 2 märgitud menetlusele koostatakse taimsete ainete, valmististe ja nende segude loetelu kasutamiseks traditsioonilistes taimsetes ravimites. Loetelu sisaldab teavet iga taimse aine näidustuse, kindlaksmääratud tugevuse ja dosioloogia; manustamisviisi ja kõige muu kohta, mis on vajalik taimse aine ohutuks kasutamiseks traditsioonilise ravimina.

2. Kui traditsioonilise kasutuse registreerimise taotlus on seotud lõikes 1 viidatud loetelus sisalduva taimse aine, valmistise või nende segudega, ei ole vaja esitada artikli 16c lõike 1 punktides b, c ja d kindlaksmääratud andmeid. Artikli 16e lõike 1 punkte c ja d ei kohaldata.

3. Kui taimne aine, valmistis või nende segu ei sisaldu enam lõikes 1 viidatud loetelus, tühistatakse seda ainet sisaldavate taimsete ravimite registreeringud lõike 2 alusel, kui kolme kuu jooksul ei esitata artikli 16c lõikes 1 viidatud andmeid ja dokumente.

Artikkel 16 g

1. Käesoleva peatüki alusel väljastatud traditsioonilise kasutamise registreeringu suhtes kohaldatakse analoogia põhimõttel käesoleva direktiivi artikli 3 lõikeid 1 ja 2, artikli 4 lõiget 4, artikli 6 lõiget 1, artiklit 12, artikli 17 lõiget 1, artikleid 19, 20, 23, 24, 25, artikleid 40–52, artikleid 70–85, artikleid 101–108, artikli 111 lõikeid 1 ja 3, artiklit 112, artikleid 116–118, artikleid 122, 123, 125, artikli 126 teist lõiku ja artiklit 127 ning komisjoni direktiivi 91/356/EMÜ. ([1])

2. Lisaks artiklite 54–65 nõuetele peab iga pakendi märgistus ja kasutajale mõeldud pakendivaheleht sisaldama teatist selle kohta, et:

a) kõnealune toode on traditsiooniline taimne ravim kasutamiseks kindlaksmääratud näidustus(t)e puhul, mis põhineb ainult pikaajalisel kasutustraditsioonil;

b) kui ravimi kasutamisel ajal haigusnähud ei kao või ilmnevad kahjulikud kõrvaltoimed, mida pakendivahelehes pole mainitud, peaks kasutaja konsulteerima arsti või kvalifitseeritud tervishoiutöötajaga;

([1]) EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.

▼M3

Liikmesriik võib ette näha, et pakendi märgistus ja kasutajale mõeldud pakendivaheleht sedastaks ka kõnealuse traditsioonilise kasutuse olemuse.

3. Lisaks artiklite 86–99 nõuetele peab käesoleva peatüki alusel registreeritud mis tahes ravimi reklaam sisaldama järgmist teatist: Traditsiooniline taimne ravim kasutamiseks kindlaksmääratud näidustus(t)e puhul, mis põhineb ainult pikaajalisel kasutustraditsioonil.

Artikkel 16h

1. Käesolevaga asutatakse taimsete ravimite komitee. Komitee on agentuuri osa ja tema pädevusse kuulub:

a) lihtsustatud registreeringute suhtes:

   — artikli 16c lõigetest 1 ja 4 tulenevate ülesannete täitmine,

   — artiklist 16d tulenevate ülesannete täitmine,

   — artikli 16f lõikes 1 viidatud taimsete ainete, valmististe ja nende segude loetelu kavandi ettevalmistamine,

   — käesoleva artikli lõikes 3 viidatud ühenduse traditsiooniliste taimsete ravimite monograafiate koostamine;

b) taimsete ravimite lubade suhtes käesoleva artikli lõikes 3 viidatud ühenduse taimsete ravimite ravimtaimede monograafiate koostamine;

c) artiklis 32 sätestatud ülesannete täitmine, mis puudutab esildiste tegemist agentuurile III jaotise 4. peatüki alusel taimsete ravimite suhtes, nagu on viidatud artiklis 16a;

d) kui see on asjakohane, siis arvamuse avaldamine taimse aine kohta, kui III jaotise 4. peatüki alusel esitatakse agentuurile muid meditsiinitooteid, mis sisaldavad taimseid ained.

Lõpetuseks täidab taimsete ravimite komitee kõiki muid ülesandeid, mis talle ühenduse õiguse alusel antakse.

Taimsete ravimite komitee asjakohane koordineerimine tagatakse menetlusega, mille määrab kindlaks agentuuri tegevdirektor vastavalt määruse nr 2309/93 (EMÜ) artikli 57 lõikele 2.

2. Iga liikmesriik nimetab taimsete ravimite komisjoni ühe liikme ja ühe asendusliikme kolmeaastaseks tähtajaks, mida võib uuendada.

Liikmete puudumisel asendavad neid ja hääletavad nende eest asendusliikmed. Liikmed ja asendusliikmed valitakse silmas pidades nende rolli ja kogemusi taimsete ravimite hindamisel ning nad esindavad pädevaid riiklikke ametiasutusi.

Nimetatud komitee võib koopteerida maksimaalselt viis lisaliiget nende teadusliku eripädevuse alusel. Neid liikmeid võib määrata kolmeaastaseks tähtajaks, mida võib uuendada, ning neile ei määrata asendusliikmeid.

Pidades silmas selliste liikmete koopteerimist, teeb nimetatud komitee kindlaks lisaliikme(te) täiendava teadusliku eripädevuse. Koopteeritud liikmed valitakse liikmesriikide või agentuuri poolt ülesseatud ekspertide hulgast.

Nimetatud komitee liikmeid võivad saata teaduslike või tehniliste erivaldkondade eksperdid.

3. Taimsete ravimite komitee koostab ühenduse taimsete ravimite jaoks ravimtaimede ja traditsiooniliste taimsete ravimite monograafiad artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti ii kohaldamise suhtes. Nimetatud komitee täidab lisakohustusi, mis antakse talle käesoleva peatüki sätete ja ühenduse õiguse muude sätete alusel.

▼M3

Kui käesoleva lõigu tähenduses on koostatud ühenduse ravimtaimede monograafiad, arvestavad liikmesriigid nendega taotlusega tutvumisel. Kui ühtegi sellist ühenduse ravimtaimede monograafiat pole veel koostatud, võib viidata muudele asjakohastele monograafiatele, väljaannetele või teabele.

Kui uued ühenduse ravimtaimede monograafiad on koostatud, kaalub registripidaja, kas on vajalik vastavalt muuta registreerimise. Registripidaja teatab kõigist sellistest muudatustest asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

Ravimtaimede monograafiad avaldatakse trükis.

4. Määruse nr 2309/93 (EMÜ) üldsätteid inimestel kasutatavate ravimite kohta kohaldatakse analoogia põhimõttel taimsete ravimite komitees.

Artikkel 16i

Komisjon esitab enne 30. aprilli 2007 Euroopa Parlamendile ja Euroopa Nõukogule aruande käesoleva peatüki sätete kohaldamise kohta.

See aruanne sisaldab traditsioonilise kasutuse registreerimise võimaliku laiendamise hindamist meditsiinitoodete teistele kategooriatele.

▼B

3. PEATÜKK

Müügiloaga seotud menetlused

▼M4

Artikkel 17

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed, et tagada ravimile müügiloa andmise menetluse lõpetamine maksimaalselt 210 päeva jooksul alates nõuetekohase taotluse esitamisest.

Taotlused samale ravimile müügiloa saamiseks kahes või enamas liikmesriigis esitatakse vastavalt artiklitele 27–39.

2. Kui liikmesriik avastab, et kõnealuse ravimi müügiloa taotlus on juba läbivaatamisel teises liikmesriigis, peatab asjaomane liikmesriik taotluse hindamise ja teavitab taotlejat artiklite 27–39 kohaldamisest.

Artikkel 18

Kui liikmesriigile teatatakse vastavalt artikli 8 lõike 3 lõigule l, et teine liikmesriik on andnud loa ravimile, mille kohta on esitatud müügiloa taotlus asjaomases liikmesriigis, lükkab ta taotluse tagasi, välja arvatud juhul, kui see oli esitatud kooskõlas artiklitega 27–39.

▼B

Artikkel 19

Selleks et vaadata läbi ►M4 artiklite 8, 10, 10a, 10b ja 10c ◄ kohaselt esitatud taotlus, toimib liikmesriigi pädev asutus järgmiselt:

1. ta peab veenduma, et taotluse tõendamiseks esitatud andmed vastavad ►M4 artiklite 8, 10, 10a, 10b ja 10c ◄, ning kontrollima, et ravimite müügiloa väljaandmise tingimused on täidetud;

2. ta võib esitada ravimi, selle lähteained ja vajaduse korral vahesaadused või muud koostisained kontrollimiseks ►M4 riiklikule ravimikontrolli laborile või liikmesriigi poolt selleks määratud laborile ◄, tagamaks et tootja kohaldatavad kontrollimeetodid, mida

▼B

on kirjeldatud taotlusele lisatud andmetes vastavalt artikli 8 lõike 3 punktile h, on rahuldavad;

3. ta võib vajaduse korral nõuda taotlejalt taotlusele lisatud andmete täiendamist ►M4 artikli 8 lõike 3 ning artiklite 10, 10a, 10b ja 10c ◄ loetletud asjaolude osas. Kui pädev asutus kasutab seda võimalust, pikendatakse artikliga 17 kehtestatud tähtaega, kuni vajalikud lisaandmed on esitatud. Samuti pikendatakse tähtaegu ulatuses, mis on taotlejale lubatud suulise või kirjaliku selgituse ettevalmistamiseks.

Artikkel 20

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et:

a) pädevad asutused kontrollivad, et kolmandatest riikidest tulevate ravimite tootjad ja importijad on võimelised tootma vastavalt artikli 8 lõike 3 punktis d esitatud andmetele ja/või teostama kontrolli kooskõlas meetoditega, mida on kirjeldatud artikli 8 lõike 3 punkti h kohasele taotlusele lisatud andmetes;

b) pädevad asutused võivad ►M4 õigustatud juhtudel ◄ lubada, et kolmandatest riikidest tulevate ravimite tootjate ja importijate puhul teostavad teatavaid punktis a nimetatud tootmis- ja/või kontrollietappe kolmandad isikud; sellistel juhtudel teostavad pädevad asutused kontrolli määratud ettevõttes.

Artikkel 21

1. Kui müügiluba on välja antud, teatavad asjaomase liikmesriigi pädevad asutused loa omanikule heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtte.

2. Pädevad asutused võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et kokkuvõttes esitatud andmed on vastavuses müügiloa väljaandmise ajal või pärast seda heakskiidetud andmetega.

▼M4

3. Pädevad asutused teevad viivitamata avalikkusele kättesaadavaks iga nende poolt loa saanud ravimi müügiloa koos toote omaduste kokkuvõttega.

4. Pädevad asutused koostavad asjaomase ravimi hindamisaruande ning farmatseutiliste ja prekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute tulemusi käsitleva toimiku selgitused. Hindamisaruannet ajakohastatakse, kui saadakse uut teavet, mis on oluline asjaomase ravimi kvaliteedi, ohutuse või efektiivsuse hindamise seisukohast.

Pädevad asutused teevad viivitamata avalikkusele kättesaadavaks hindamisaruande koos oma arvamuse põhjendusega pärast kogu konfidentsiaalse sisuga teabe eemaldamist. Põhjendus antakse eraldi iga taotletud näidustuse kohta.

Artikkel 22

Erandlikel asjaoludel võib anda loa pärast taotlejaga konsulteerimist, arvestades taotlejale esitatavaid nõudeid teatud tingimustele vastamiseks, mis puudutavad eriti ravimiohutust, pädevate asutuste teavitamist kõikidest selle kasutamisega seonduvatest vahejuhtumitest ja võetavatest meetmetest. Sellise loa võib anda ainult objektiivsetel ja tõendatavatel põhjustel, tuginedes I lisa sätetele. Loa pikendamine seotakse nimetatud tingimuste iga-aastase läbivaatusega. Nende tingimuste loetelu muudetakse viivitamata avalikkusele kättesaadavaks koos tähtaegade ja täitmiskuupäevadega.

▼B

Artikkel 23

Loa omanik peab pärast selle väljaandmist võtma artikli 8 lõike 3 punktidega d ja h ettenähtud tootmis- ja kontrollimeetodite puhul arvesse teaduse ja tehnika arengut ning tegema muudatusi, mis on vajalikud ravimi tootmiseks ja kontrollimiseks üldtunnustatud teaduslikel meetoditel.

Nimetatud muudatused kiidab heaks asjaomase liikmesriigi pädev asutus.

▼M4

Loa omanik annab pädevale asutusele viivitamata igasugust uut teavet, mis võib kaasa tuua artikli 8 lõikes 3, artiklites 10, 10a, 10b, 10c ja 11 või artikli 32 lõikes 5 või I lisas nimetatud üksikasjade või dokumentide muutmise.

Konkreetselt teavitab ta pädevat asutust viivitamata kõikidest keeldudest või piirangutest, mille on seadnud mis tahes riigi pädevad asutused, kus inimtervishoius kasutatavat ravimit turustatakse, ning kogu muust uuest teabest, mis võib mõjutada asjaomase inimtervishoius kasutatava ravimi kasu ja riskide hindamist.

Riski ja kasulikkuse vahekorra pideva hindamise võimaldamiseks võib pädev asutus nõuda igal ajal müügiloa omanikult andmete esitamist, mis tõendavad riski ja kasulikkuse soodsa vahekorra püsimist.

Artikkel 23a

Pärast müügiloa väljastamist teatab loa omanik loa väljastanud liikmesriigi pädevale asutusele inimtervishoius kasutatava ravimi tegeliku turustamiskuupäeva selles liikmesriigis, võttes arvesse erinevaid lubatud esitusviise.

Samuti teavitab omanik pädevat asutust juhul, kui ravimi turustamine liikmesriigis ajutiselt või püsivalt lõpetatakse. Selline teade, välja arvatud eriolukordades, tuleb edastada vähemalt 2 kuud enne toote turustamise katkestamist.

Pädeva asutuse nõudmisel, eriti ravimiohutuse järelevalve kontekstis, esitab müügiloa omanik pädevale asutusele kõik ravimi müügimahtu puudutavad andmed ning kõik tema valduses olevad retseptimahte puudutavad andmed.

▼M8

Artikkel 23b

1. Komisjon võtab vastu asjakohase korra käesoleva direktiivi kohaselt antud müügilubade tingimustes tehtavate muudatuste läbivaatamiseks.

2. Komisjon võtab lõikes 1 osutatud korra vastu rakendusmäärusena. Kõnealune meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

3. Lõikes 1 osutatud korra vastuvõtmisel peaks komisjon tegema jõupingutusi, et võimaldada esitada üks ühine taotlus mitme müügiloa tingimustes ühe või mitme samasisulise muudatuse tegemiseks.

4. Liikmesriik võib jätkuvalt kohaldada rakendusmääruse jõustumise ajal kehtivaid siseriiklikke sätteid müügilubade muudatuste kohta nende müügilubade suhtes, mis on väljastatud enne 1. jaanuari 1998 ravimitele, millel on müügiluba ainult selles liikmesriigis. Kui ravimile, mida reguleerivad siseriiklikud sätted vastavalt käesolevale artiklile, antakse hiljem müügiluba teises liikmesriigis, kohaldatakse sellest kuupäevast kõnealuse ravimi suhtes rakendusmäärust.

▼M8

5. Kui liikmesriik otsustab jätkata siseriiklike sätete kohaldamist lõike 4 kohaselt, teavitab ta sellest komisjoni. Kui komisjoni ei ole teavitatud 20. jaanuariks 2011, kohaldatakse rakendusmäärust.

▼M4

Artikkel 24

1. Ilma et see piiraks lõigete 4 ja 5 kohaldamist, kehtib müügiluba viis aastat.

2. Müügiluba võib viie aasta möödumisel pikendada, tuginedes riski ja kasulikkuse vahekorra kordushinnangule, mille on andnud loa väljastanud liikmesriigi pädev asutus.

Selleks esitab müügiloa omanik pädevale asutusele toimiku koondversiooni kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse osas, mis hõlmab kõiki müügiloa väljastamise järel tehtud muudatusi, vähemalt kuus kuud enne müügiloa aegumist vastavalt lõikele 1.

3. Pärast pikendamist on müügiluba tähtajatu kehtivusega, välja arvatud juhul, kui pädev asutus otsustab ravimiohutuse järelevalvega seonduvatel õigustatud alustel pikendada luba täiendavalt viieks aastaks vastavalt lõikele 2.

4. Iga luba, mille väljastamisele ei järgne kolme aasta jooksul loa saanud ravimi tegelikku turuleviimist loa väljastanud liikmesriigis, kaotab kehtivuse.

5. Kui loa saanud ravimit, mida on varem loa väljastanud liikmesriigis turustatud, enam kolme järjestikuse aasta vältel tegelikult ei turustata, kaotab selle ravimi müügiluba kehtivuse.

6. Eriolukordades ja rahvatervise huvides võib pädev asutus lubada erandkorras lõigete 4 ja 5 kohaldamist. Sellised erandid peavad olema kohaselt põhjendatud.

▼B

Artikkel 25

Luba ei mõjuta ravimi tootja ega vajaduse korral selle omaniku tsiviil- ja kriminaalvastutust.

▼M4

Artikkel 26

1. Müügiloa andmisest keeldutakse, kui pärast artiklites 8, 10, 10a, 10b ja 10c loetletud andmete ja dokumentide kontrollimist selgub, et:

a) riski ja kasulikkuse vahekorda ei peeta soodsaks; või

b) taotleja ei ole ravimi tõhusust piisavalt põhjendanud; või

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

2. Loataotlus lükatakse tagasi ka siis, kui taotlusega koos esitatud andmed ja dokumendid ei vasta artiklitele 8, 10, 10a, 10b ja 10c.

3. Müügiloa taotleja või omanik vastutab esitatud dokumentide ja andmete täpsuse eest.

4. PEATÜKK

Vastastikuse tunnustamise menetlus ja detsentraliseeritud menetlus.

Artikkel 27

1. Moodustatakse koordineerimisgrupp kõikide küsimuste käsitlemiseks, mis puudutavad ravimi müügilubade väljastamist kahes või

▼M4

enamas liikmesriigis vastavalt käesolevas peatükis sätestatud menetlustele. Ravimiamet moodustab selle koordineerimisgrupi sekretariaadi.

2. Koordineerimisgruppi kuulub üks esindaja igast liikmesriigist, kes on kolmeks aastaks ametisse nimetatud, kusjuures seda perioodi võib pikendada. Koordineerimisgrupi liikmed võivad oma töösse kaasata eksperte.

3. Koordineerimisgrupp koostab oma töökorra, mis jõustub pärast seda, kui komisjon on selle kohta pooldava arvamuse esitanud. See töökord avalikustatakse.

Artikkel 28

1. Et saada müügiluba ravimi turustamiseks mitmes liikmesriigis, esitab taotleja taotluse, mis põhineb identsel toimikul nendes liikmesriikides. Toimik sisaldab artiklites 8, 10, 10a, 10b, 10c ja 11 viidatud teavet ja dokumente. Esitatud dokumentide hulka kuulub liikmesriikide loetelu, mida taotlus puudutab.

Taotleja palub ühel liikmesriigil tegutseda "võrdlusliikmesriigina" ja koostada ravimi hindamisaruanne vastavalt lõikele 2 või 3.

2. Kui ravim on taotlemise hetkel müügiloa juba saanud, tunnustavad asjaomased liikmesriigid võrdlusliikmesriigi poolt väljastatud müügiluba. Selles osas palub müügiloa omanik võrdlusliikmesriigil koostada ravimi hindamisaruanne või vajaduse korral uuendada olemasolevat hindamisaruannet. Võrdlusliikmesriik koostab hindamisaruande või uuendab seda 90 päeva jooksul alates kehtiva taotluse saamisest. Hindamisaruanne koos toote omaduse kinnitatud kokkuvõtte, markeeringu ja pakendi infolehega saadetakse asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale.

3. Juhul kui ravim pole taotlemise hetkel müügiluba saanud, palub taotleja võrdlusliikmesriigil koostada hindamisaruande projekt, toote omaduste kokkuvõtte projekt ning markeeringu ja pakendi infolehe projekt. Võrdlusliikmesriik koostab need projektdokumendid 120 päeva jooksul alates kehtiva taotluse saamisest ning saadab asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale.

4. 90 päeva jooksul alates lõigetes 2 ja 3 kirjeldatud dokumentide saamisest kinnitavad asjaomased liikmesriigid hindamisaruande, toote omaduste kokkuvõtte ning markeeringu ja pakendi infolehe ja teavitavad sellest võrdlusliikmesriiki. Võrdlusliikmesriik fikseerib kõikide osapoolte nõusoleku, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat.

5. Iga liikmesriik, kus on esitatud taotlus vastavalt lõikele 1, langetab otsuse kooskõlas kinnitatud hindamisaruandega, toote omaduste kokkuvõttega ning markeeringu ja pakendi infolehega 30 päeva jooksul alates nõusoleku saamisest.

Artikkel 29

1. Kui liikmesriik ei kinnita artikli 28 lõikes 4 sätestatud aja jooksul hindamisaruannet, toote omaduste kokkuvõtet, markeeringut ja pakendi infolehte võimaliku tõsise ohu tõttu rahvatervisele, edastab ta oma seisukoha üksikasjaliku põhjenduse võrdlusliikmesriigile, teistele asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale. Lahkarvamused antakse arutamiseks edasi koordineerimisgrupile.

2. Komisjoni poolt vastu võetavates juhistes määratletakse võimalik tõsine oht rahvatervisele.

3. Koordineerimisgrupis annavad kõik lõikes 1 viidatud liikmesriigid oma parima, et saavutada kokkulepe taotluse suhtes võetavate meetmete osas. Nad annavad taotlejale võimaluse avaldada oma arvamust suuliselt või kirjalikult. Kui liikmesriigid saavutavad kokkuleppe 60 päeva jooksul alates lahkarvamuste ilmnemisest, fikseerib võrdlusliikmesriik

▼M4

kõikide osapoolte nõusoleku, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat. Kohaldatakse artikli 28 lõiget 5.

4. Kui liikmesriigid ei saavuta lõikes 3 sätestatud 60 päevase perioodi jooksul kokkulepet, teavitatakse sellest viivitamata ravimiametit, eesmärgiga kohaldada artiklites 32, 33 ja 34 sätestatud menetlust. Ravimiametile esitatakse üksikasjalik ülevaade küsimustest, mille osas liikmesriigid pole suutnud kokkulepet saavutada, ning nende lahkarvamuste põhjused. Selle koopia edastatakse taotlejale.

5. Kui taotlejale on teatatud küsimuse suunamisest ravimiametile, edastab ta viimasele viivitamata artikli 28 lõike 1 esimeses lõigus nimetatud andmete ja dokumentide koopiad.

6. Lõikes 4 nimetatud tingimustel võivad liikmesriigid, kes on võrdlusliikmesriigi hindamisaruande, toote omaduste kokkuvõtte projekti ning markeeringu ja pakendi infolehe kinnitanud, väljastada taotleja palvel ravimile müügiloa ilma artiklis 32 sätestatud menetluse tulemust ära ootamata. Sellisel juhul ei piira väljastatud müügiluba nimetatud menetluse tulemuse kohaldamist.

Artikkel 30

1. Kui ühe ravimi kohta on esitatud kaks või rohkem müügiloa taotlust vastavalt artiklitele 8, 10, 10a, 10b, 10c ja 11, ning kui liikmesriigid on vastu võtnud erinevad kõnealuse ravimi lubamist või selle loa peatamist või tühistamist käsitlevad otsused, võib liikmesriik, komisjon, müügiloa taotleja või omanik suunata küsimuse inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele (edaspidi “komitee”) artiklites 32, 33 ja 34 sätestatud korra kohaldamiseks.

2. Ühenduses väljastatavate ravimite müügilubade ühtlustamise eesmärgil edastavad liikmesriigid igal aastal koordineerimisgrupile ravimite nimekirja, mille jaoks tuleb koostada toote omaduste ühtlustatud kokkuvõte.

Koordineerimisgrupp koostab nimekirja, võttes arvesse kõikide liikmesriikide ettepanekuid, ning edastab selle nimekirja komisjonile.

Komisjon või liikmesriik võib kokkuleppel ravimiametiga ja arvestades huvitatud osapoolte seisukohti suunata need tooted komiteele vastavalt lõikele 1.

Artikkel 31

1. Liikmesriigid, komisjon või müügiloa taotleja või selle omanik suunavad ühenduse huvidega seotud erijuhtudel küsimuse komiteele artiklites 32, 33 ja 34 sätestatud korra kohaldamiseks enne müügiloa taotlust, peatamist või tühistamist või müügiloa tingimuste vajalikuks peetavaid muudatusi käsitleva otsuse tegemist, pidades silmas eelkõige IX jaotise kohaselt kogutud teavet.

Asjaomane liikmesriik või komisjon määratleb selgelt komiteele arutamiseks suunatud küsimuse ja teavitab sellest loa taotlejat või omanikku.

Liikmesriigid ja müügiloa taotleja või omanik edastavad komiteele kogu kõnealuse küsimusega seotud olemasoleva teabe.

2. Kui komiteele suunatud küsimus puudutab ravimivalikut või ravimiklassi, võib ravimiamet taandada menetluse teatud konkreetsetele loa osadele.

Sellisel juhul kohaldatakse nende ravimite suhtes artiklit 35 ainult juhul, kui neid reguleerib käesolevas peatükis kirjeldatud loamenetlus.

▼M4

Artikkel 32

1. Kui osutatakse käesolevas artiklis määratletud korrale, arutab komitee asjaomast küsimust ja esitab põhjendatud arvamuse 60 päeva jooksul alates küsimuse esitamise kuupäevast.

Artiklite 30 ja 31 kohaselt komiteele esitatud juhtudel võib komitee kõnealust tähtaega pikendada kuni 90 päeva võrra, võttes arvesse asjaomaste müügiloa taotlejate või omanike seisukohti.

Eriolukorras võib komitee esimehe ettepanekul kokku leppida lühema tähtaja.

2. Küsimuse arutamiseks nimetab komitee ühe oma liikmetest referendiks. Komitee võib nimetada ka sõltumatuid eksperte eriküsimustes nõustamiseks. Ekspertide nimetamisel määratleb komitee nende ülesanded ja täpsustab töö lõpuleviimise tähtaja.

3. Enne oma arvamuse avaldamist annab komitee müügiloa taotlejale või omanikule võimaluse kirjalike või suuliste selgituste esitamiseks komitee määratud aja jooksul.

Komitee arvamusega kaasneb toote omaduste kokkuvõtte projekt ja markeeringu ja pakendi infolehe teksti projekt.

Komitee võib vajaduse korral kutsuda mõnda teist isikut esitama küsimusega seotud teavet.

Komitee võib pikendada lõikes 1 nimetatud tähtaega, et müügiloa taotleja või omanik saaks oma selgitusi ette valmistada.

4. Ravimiamet teavitab müügiloa taotlejat või omanikku viivitamata järgmistest komitee arvamustest:

a) taotlus ei vasta loa väljastamise kriteeriumidele; või

b) müügiloa taotleja või omaniku poolt artikli 11 kohaselt esitatud kokkuvõtet ravimi omaduste kohta tuleks muuta; või

c) loa andmine eeldab teatud ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise seisukohalt oluliseks peetavate tingimuste, sh ravimiohutuse järelevalvega seotud tingimuste, täitmist; või

d) müügiluba tuleks peatada, muuta või tühistada.

Müügiloa taotleja või omanik võib 15 päeva jooksul pärast arvamuse saamist teatada ravimiametile kirjalikult oma kavatsusest taotleda arvamuse läbivaatamist. Sel juhul edastab ta 60 päeva jooksul pärast arvamuse saamist ravimiametile taotluse üksikasjalikud põhjendused.

Komitee vaatab 60 päeva jooksul pärast taotluse põhjenduste saamist oma arvamuse läbi vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 62 lõike 1 neljanda lõigu sätetele. Langetatud otsuse põhjendused lisatakse käesoleva artikli lõikes 5 nimetatud hindamisaruandele.

5. Ravimiamet edastab liikmesriikidele, komisjonile ja müügiloa taotlejale või omanikule komitee lõpliku arvamuse 15 päeva jooksul pärast selle vastuvõtmist koos aruandega, milles kirjeldatakse ravimi hindamist ja esitatakse komitee otsuste põhjendused.

Kui asjaomase ravimi turustamiseks on otsustatud anda luba või juba antud loa kehtivust pikendada, lisatakse arvamusele järgmised dokumendid:

a) artiklis 11 nimetatud ravimi omaduste kokkuvõtte projekt;

b) kõik loa andmist mõjutavad tingimused vastavalt lõike 4 punktile c;

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

d) markeeringu ja infolehe kavandatav tekst.

▼B

Artikkel 33

Komisjon valmistab ►M4 15 päeva ◄ jooksul pärast arvamuse saamist ette taotlust käsitleva otsuse eelnõu, võttes arvesse ühenduse õigust.

Kui otsuse eelnõuga nähakse ette müügiloa andmine, lisatakse ka ►M4 artikli 32 lõike 5 teises lõigus ◄ nimetatud dokumendid.

Kui otsuse eelnõu ei ole erandlikult ameti arvamusega kooskõlas, lisab komisjon ka erisuste üksikasjalikud põhjendused.

Otsuse eelnõu edastatakse liikmesriikidele ja taotlejale ►M4 või müügiloa omanikule ◄.

▼M4

Artikkel 34

1. Komisjon langetab lõpliku otsuse artikli 121 lõikes 3 nimetatud menetluse kohaselt ja 15 päeva jooksul pärast selle lõppu.

2. Artikli 121 lõike 1 kohaselt asutatud alalise komitee töökorda kohandatakse, pidades silmas komiteele käesoleva peatükiga antud ülesandeid.

Need kohandused hõlmavad järgmist:

a) alalise komitee arvamus esitatakse kirjalikult, välja arvatud artikli 33 kolmandas lõigus nimetatud juhud;

b) liikmesriigid võivad 22 päeva jooksul esitada komisjonile otsuse eelnõu kohta kirjalikke tähelepanekuid. Juhul, kui otsus tuleb langetada kiiresti, võib esimees vastavalt asja kiireloomulisusele määrata lühema tähtaja. See tähtaeg ei tohi, välja arvatud erandjuhtudel, olla lühem kui 5 päeva;

c) liikmesriigid võivad esitada kirjaliku taotluse otsuse eelnõu arutamiseks alalise komitee plenaaristungil.

Kui komisjoni arvates tõstatavad liikmesriigi kirjalikud tähelepanekud uusi ja olulisi teaduslikku või tehnilist laadi küsimusi, millele ravimiameti arvamuses ei ole tähelepanu pööratud, peatab esimees menetluse ja suunab taotluse edasiseks arutamiseks tagasi ravimiametile.

Komisjon võtab käesoleva lõike rakendamiseks vajalikud sätted vastu artikli 121 lõikes 2 sätestatud korras.

3. Lõikes 1 nimetatud otsus adresseeritakse kõikidele liikmesriikidele ja sellest teavitatakse müügiloa taotlejat või omanikku. Asjaomased liikmesriigid ja võrdlusliikmesriik annavad või tühistavad müügiloa või teevad selle tingimustesse otsusele vastavad vajalikud muudatused 30 päeva jooksul pärast teate saamist sellele viidates. Nad teatavad sellest komisjonile ja ravimiametile.

▼B

Artikkel 35

1. Müügiloa omanik esitab käesoleva peatüki sätete kohaselt antud loa muutmist käsitleva taotluse kõikidele liikmesriikidele, kes on asjaomasele ravimile müügiloa andnud.

▼M8 _____

▼M4 _____

▼M8 _____

▼B

2. Komisjonile lahendamiseks esitatud vaidluste korral kohaldatakse müügilubade muudatuste suhtes analoogia põhjal artiklites 32, 33 ja 34 ettenähtud korda.

Artikkel 36

1. Kui liikmesriik leiab, et rahvatervise kaitse huvides on vaja muuta käesoleva peatüki sätete kohaselt antud müügiluba või see peatada või tühistada, suunavad asjaomased liikmesriigid küsimuse viivitamata ametile artiklites 32, 33 ja 34 ettenähtud korra kohaldamiseks.

2. Liikmesriik võib erandjuhtudel, kui rahvatervise kaitsmiseks on vaja kiiresti tegutseda, peatada oma territooriumil asjaomase ravimi turustamise ja kasutamise kuni lõpliku otsuse tegemiseni, ilma et see piiraks artikli 31 sätete kohaldamist. Ta teavitab komisjoni ja teisi liikmesriike oma tegevuse põhjustest hiljemalt järgmisel tööpäeval.

Artikkel 37

Artikleid 35 ja 36 kohaldatakse analoogia põhjal ravimite suhtes, millele liikmesriigid on direktiivi 87/22/EMÜ artikli 4 kohaselt esitatud komitee arvamuse alusel andnud loa enne 1. jaanuari 1995.

Artikkel 38

1. Amet avaldab iga-aastase aruande käesolevas peatükis ettenähtud korra toimimise kohta ning saadab selle Euroopa Parlamendile ja nõukogule teadmiseks.

▼M4

2. Komisjon avaldab vähemalt kord iga kümne aasta jooksul käesolevas peatükis kirjeldatud korra alusel omandatud kogemuste aruande ja teeb ettepaneku selle parandamiseks vajalike muudatuste kohta. Komisjon esitab selle aruande Euroopa Parlamendile ja nõukogule.

Artikkel 39

Artikli 29 lõigete 4, 5 ja 6 ning artiklite 30–34 sätteid ei kohaldata artiklis 14 nimetatud homöopaatiliste ravimite suhtes.

Artiklite 28–34 sätteid ei kohaldata artikli 16 lõikes 2 nimetatud homöopaatiliste ravimite suhtes.

▼B

IV JAOTIS

TOOTMINE JA IMPORTIMINE

Artikkel 40

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimite tootmine nende territooriumil toimuks loa alusel. Tootmisluba on vaja sellest hoolimata, et toodetud ravimit kavatsetakse eksportida.

2. Lõikes 1 nimetatud luba on vaja nii täieliku ja osalise tootmise jaoks kui ka osadeks jagamise, pakkimise ja esitlemise eri protsesside jaoks.

Luba ei ole vaja valmistamise, osadeks jagamise, pakendi muutmise või esitlemise jaoks, kui seda teevad apteegist ravimeid väljastavad apteekrid või liikmesriikides selleks volitatud isikud ainult jaemüügi vormis.

▼B

3. Lõikes 1 nimetatud luba on vaja ka kolmandatest riikidest liikmesriiki importimise korral; käesolevat jaotist ja artiklit 118 kohaldatakse samadel alustel sellise impordi ja tootmise suhtes.

▼M4

4. Liikmesriigid edastavad ravimiametile lõikes 1 nimetatud loa koopia. Ravimiamet kannab selle teabe artikli 111 lõikes 6 nimetatud ühenduse andmebaasi.

▼B

Artikkel 41

Tootmisloa saamiseks peab taotleja täitma vähemalt järgmised nõuded:

a) kindaks määrama toodetavad või imporditavad ravimid ja ravimvormid ning nende tootmis- ja/või kontrollikoha;

b) tema käsutuses peavad olema eespool nimetatud tootmiseks või importimiseks sobivad ja piisavad ruumid, tehnilised seadmed ja kontrollivahendid, mis vastavad asjaomase liikmesriigi poolt kooskõlas artikliga 20 ravimite tootmisele, kontrollile ja säilitamisele kehtestatud juriidilistele nõuetele;

c) tema teenistuses peab olema vähemalt üks artikli 48 kohase kvalifikatsiooniga asjatundja.

Taotleja esitab oma taotluses eespool nimetatud nõuete täitmist tõendavad dokumendid.

Artikkel 42

1. Liikmesriigi pädev asutus annab välja tootmisloa alles pärast seda, kui tema esindajad on kontrollinud artikli 41 kohaselt esitatud andmete õigsust.

2. Selleks et tagada artiklis 41 nimetatud nõuete täitmine, võidakse seada tingimuseks, et loa andmisel või hiljem peavad olema täidetud teatavad kohustused.

3. Luba kohaldatakse ainult taotluses kindlaksmääratud ruumide, ravimite ja ravimvormide suhtes.

Artikkel 43

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et tootmisloa andmisele ei kulu rohkem kui 90 päeva alates päevast, mil pädev asutus taotluse sai.

Artikkel 44

Kui tootmisloa omanik taotleb artikli 41 esimese lõigu punktides a ja b nimetatud andmete muutmist, ei kulu taotluse menetlemisele rohkem kui 30 päeva. Erandjuhtudel võib seda ajavahemikku pikendada 90 päevani.

Artikkel 45

Liikmesriigi pädev asutus võib nõuda taotlejalt täiendavat teavet artikli 41 kohaselt esitatud andmete ja artiklis 48 nimetatud asjatundja kohta; kui asjaomane pädev asutus kasutab kõnealust õigust, peatatakse artiklites 43 ja 44 nimetatud tähtaegade kohaldamine, kuni vajalikud täiendavad andmed on esitatud.

▼B

Artikkel 46

Tootmisloa omanik on kohustatud vähemalt järgmiseks:

a) tema teenistuses peab olema asjaomases liikmesriigis tootmise ja kontrolli suhtes kehtivatele juriidilistele nõuetele vastav personal;

b) realiseerima lubatud ravimeid ainult kooskõlas asjaomaste liikmesriikide õigusaktidega;

c) teavitama pädevat asutust eelnevalt kõikidest muudatustest, mida ta soovib teha artikli 41 kohaselt esitatud andmetesse; pädevale asutusele teatatakse igal juhul viivitamata artiklis 48 nimetatud asjatundja ootamatust asendamisest;

d) võimaldama asjaomase liikmesriigi pädeva asutuse esindajatele igal ajal juurdepääsu oma ruumidele;

e) võimaldama artiklis 48 nimetatud asjatundjal täita oma kohustusi, näiteks andes tema käsutusse kõik vajalikud vahendid;

▼M4

f) järgima ravimite tootmise hea tava põhimõtteid ja suuniseid ning kasutama algmaterjalina ainult toimeaineid, mis on valmistatud algmaterjalide tootmise hea tava üksikasjalike suuniste kohaselt.

▼M7

Seda punkti kohaldatakse ka teatud abiainete suhtes, mille nimekiri koos konkreetsete kasutamistingimustega kehtestatakse direktiiviga, mille võtab vastu komisjon. Meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼M4

Artikkel 46a

1. Käesoleva direktiivi eesmärgil hõlmab algmaterjalina kasutatavate toimeainete tootmine I lisa I osa punkti 3.2.1.1 alapunkti b kohaselt määratletud algmaterjalina kasutatava toimeaine täielikku ja osalist tootmist või importi ning erinevaid jaotamis-, pakkimis- või esitusprotsesse enne selle ravimisse lisamist, kaasa arvatud ümberpakkimist või ümbermarkeerimist, mida teostab algmaterjalide turustaja.

▼M7

2. Komisjon võib lõiget 1 muuta, et kohandada seda vastavalt teaduse ja tehnika arengule. Meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼B

Artikkel 47

▼M7

Artikli 46 punktis f nimetatud ravimite tootmise hea tava põhimõtted ja suunised võetakse vastu direktiiviga. Meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼B

Komisjon avaldab kõnealuste põhimõtetega seotud üksikasjalikud suunised ja vaatab need vajaduse korral üle, võttes arvesse tehnika ja teaduse arengut.

▼M4

Artikli 46 punktis f nimetatud algmaterjalina kasutatavate toimeainete tootmise hea tava põhimõtted võetakse vastu üksikasjalike suuniste kujul.

▼M4

Komisjon avaldab ühtlasi suunised artikli 40 lõikes 1 nimetatud loa vormi ja sisu, artikli 111 lõikes 3 nimetatud aruannete ja artikli 111 lõikes 5 nimetatud hea tootmistava sertifikaadi vormi ja sisu kohta.

▼B

Artikkel 48

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et tootmisloa omaniku teenistuses oleks pidevalt ja püsivalt vähemalt üks asjatundja, kes vastavalt artiklis 49 sätestatud tingimustele vastutab eelkõige artiklis 51 kindlaksmääratud kohustuste täitmise eest.

2. Kui tootmisloa omanik vastab artiklis 49 sätestatud tingimustele, võib ta ise vastutada lõikes 1 nimetatud kohustuste täitmise eest.

Artikkel 49

1. Liikmesriigid tagavad, et artiklis 48 nimetatud asjatundja vastab lõigetes 2 ja 3 määratletud kvalifikatsiooni ►M4 ———— ◄.

2. Asjatundjal on diplom, tunnistus või mõni muu kvalifikatsioonitõend, mis on välja antud vähemalt nelja aasta pikkuse teoreetilise ja praktilise ülikoolikursuse või mõne muu asjaomases liikmesriigis samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamise kohta ühes järgmises teadusharus: farmaatsia, meditsiin, veterinaaria, keemia, farmaatsiakeemia ja -tehnoloogia, bioloogia.

Ülikoolikursuse miinimumkestus võib olla ka kolm ja pool aastat, kui sellele järgneb vähemalt ühe aasta pikkune teoreetiline ja praktiline koolitus, mis sisaldab vähemalt poole aasta pikkust praktikat üldsusele avatud apteegis ning mida kinnitab ülikoolitasemel sooritatud eksam.

Kui liikmesriigis on samaaegselt kaks ülikoolikursust või kaks samaväärseks tunnistatud kursust, millest üks kestab neli aastat ja teine kolm aastat, loetakse kolme aasta pikkune kursus, mille kohta antakse ülikoolikursuse või sellega samaväärseks tunnistatud kursuse läbimist tõendav diplom, tunnistus või muu kvalifikatsioonitõend, vastavaks teises lõigus nimetatud kestustingimustele, kui kõnealune liikmesriik tunnustab samaväärsena mõlema kursuse lõpetamise korral antavaid diplomeid, tunnistusi või muid kvalifikatsioonitõendeid.

Kursus sisaldab teoreetilist ja praktilist koolitust vähemalt järgmistes põhiainevaldkondades:

— rakenduslik füüsika,

— üld- ja anorgaaniline keemia,

— orgaaniline keemia,

— analüütiline keemia,

— farmaatsiakeemia, sh ravimianalüüs,

— üldine ja rakenduslik biokeemia (meditsiiniline),

— füsioloogia,

— mikrobioloogia,

— farmakoloogia,

— farmaatsiatehnoloogia,

— toksikoloogia,

— farmakognoosia (looduslike taimsete ja loomsete toimeainete koostise ja toime õpetus).

Kõnealuste ainevaldkondade õppimine peaks olema sellises tasakaalus, et asjaomane isik suudaks täita artiklis 51 kindlaks määratud kohustusi.

▼B

Kui esimeses lõigus nimetatud diplomid, tunnistused või muud kvalifikatsioonitõendid ei vasta käesolevas lõikes sätestatud kriteeriumidele, tagab liikmesriigi pädev asutus, et asjaomane isik esitab tõendid nõuetekohaste teadmiste kohta vajalikes ainevaldkondades.

3. Asjatundjal peab olema vähemalt kahe aasta pikkune praktiline töökogemus ühes või mitmes ravimitootmisõigust omavas ettevõttes ravimite kvalitatiivse analüüsi, toimeainete kvantitatiivse analüüsi ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajaliku testimise ja kontrollimise alal.

Praktilist töökogemust võib vähendada ühe aasta võrra, kui ülikoolikursus kestab vähemalt viis aastat, ning pooleteise aasta võrra, kui see kestab vähemalt kuus aastat.

Artikkel 50

1. Isikul, kes alates direktiivi 75/319/EMÜ kohaldamisest täidab liikmesriigis artiklis 48 nimetatud kohustusi, kuid kes ei vasta artikli 49 sätetele, on õigus jätkata kõnealuste kohustuste täitmist ►M4 ühenduses ◄.

2. Sellise diplomi, tunnistuse või muu kvalifikatsioonitõendi omanikku, mis tõendab ülikoolikursuse või asjaomases liikmesriigis samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamist teadusharus, mis kõnealuse riigi seaduste kohaselt võimaldab tegutseda artiklis 48 nimetatud tegevusalal, kui õpinguid on alustatud enne 21. maid 1975, võidakse lugeda pädevaks täitma artiklis 48 nimetatud asjatundja kohustusi selles riigis, kui ta on enne 21. maid 1985 tegutsenud vähemalt kaks aastat ühes või mitmes ravimite tootmisluba omavas ettevõttes järgmistel aladel: tootmise järelevalve ja/või toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalik testimine ja kontroll artiklis 48 nimetatud asjatundja otseses alluvuses.

Kui asjaomane isik on omandanud esimeses lõigus nimetatud praktilise töökogemuse enne 21. maid 1965, nõutakse talt veel üht aastat esimeses lõigus nimetatud tingimustele vastavat praktilist töökogemust, mis on omandatud vahetult enne kõnealustel aladel tegutsema hakkamist.

Artikkel 51

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et artiklis 48 nimetatud asjatundja vastutab, ilma et see piiraks tema suhteid tootmisloa omanikuga, artiklis 52 sätestatud korras järgneva eest:

a) asjaomastes liikmesriikides toodetud ravimite puhul selle eest, et kõik ravimipartiid oleks toodetud ja kontrollitud kooskõlas kõnealuses liikmesriigis kehtivate seadustega ja müügiloa nõuetega;

▼M4

b) kolmandatest riikidest tulevate ravimite puhul, olenemata sellest, kas ravim on toodetud ühenduses või mitte, selle eest, et liikmesriiki importimisel oleks kõikidele tootepartiidele teostatud müügiloa nõuetele vastav täielik kvalitatiivne analüüs, vähemalt kõikide aktiivsete komponentide kvantitatiivne analüüs ning kõik muud ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalikud katsed ja kontrollid.

▼B

Ühes liikmesriigis selliselt kontrollitud ravimid vabastatakse kontrollist, kui neid turustatakse teises liikmesriigis ja kui neile on lisatud asjatundja allkirjastatud kontrollaktid.

2. Kui on tegemist kolmandast riigist imporditud ravimitega ning kui ühenduse ja ekspordiriigi vahel on sõlmitud asjakohane kokkulepe, mis tagab, et ravimitootja rakendab vähemalt ühenduses kehtestatud headele tootmistavadele vastavaid tavasid ja et ekspordiriik on teostanud lõike 1 esimese lõigu punktis b nimetatud kontrolli, võib asjatundja vabastada sellise kontrolli teostamisest.

▼B

3. Kõikidel juhtudel ja eelkõige ravimite müüki lubamise korral peab asjatundja tõendama registris või selleks ettenähtud samaväärses dokumendis, et kõik tootepartiid vastavad käesoleva artikli sätetele; kõnealust registrit või samaväärset dokumenti tuleb ajakohastada vastavalt teostatud toimingutele ning see peab jääma pädeva asutuse esindajate käsutusse asjaomase liikmesriigi sätetega ettenähtud ajaks vähemalt viieks aastaks.

Artikkel 52

Liikmesriigid tagavad artiklis 48 nimetatud asjatundja kohustuste täitmise asjakohaste haldusmeetmete või kõnealuse isiku kutsealase tegevusjuhendi abil.

Liikmesriigid võivad sätestada kõnealuse isiku tegevuse ajutise peatamise, kui tema vastu on alustatud haldus- või distsiplinaarmenetlust seoses kohustuste mittetäitmisega.

Artikkel 53

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse ka homöopaatiliste ravimite suhtes.

V JAOTIS

MARKEERIMINE JA INFOLEHT

Artikkel 54

Ravimite välispakendile või selle puudumisel esmapakendile kantakse järgmised andmed:

▼M4

a) ravimi nimetus, millele järgneb selle toimeainekogus ja ravimvorm ning vajaduse korral, kas see on ette nähtud imikutele, lastele või täiskasvanutele; kui ravim sisaldab kuni kolme toimeainet, lisatakse selle rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN) või selle puudumisel üldnimetus;

▼B

b) toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ühe doosiühiku kohta või vastavalt manustamisviisile teatava mahu- või massiühiku kohta, kasutades nende üldnimetusi;

c) ravimvorm ning sisaldus preparaadi massina, mahuna või dooside arvuna;

d) selliste abiainete loetelu, mille toime on teada ja mis sisalduvad artikli 65 kohaselt avaldatud ►M4 üksikasjalikes juhistes ◄. Kui on tegemist süstitava, lokaalselt kasutatava või silmaravimiga, tuleb märkida kõik abiained;

▼M4

e) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis. Jäetakse tühik, milles näidatakse ära ettenähtud annus;

f) erihoiatus selle kohta, et ravimit tuleb hoida lastele kättesaamatus ja mittenähtavas kohas;

▼B

g) erihoiatus, kui see on vajalik asjaomase ravimi puhul;

h) kõlblikkusaeg selgelt (kuu/aasta);

i) säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud, kui need on kehtestatud;

▼M4

j) vajaduse korral kasutamata ravimite või neist saadud jäätmematerjalide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusabinõud koos viitega kõikidele kohastele olemasolevatele kogumissüsteemidele;

k) ravimi müügiloa omaniku nimi ja aadress ning vajaduse korral omaniku määratud esindaja nimi;

▼B

l) ravimi müügiloa number;

m) tootja partii number;

▼M4

n) retseptita ravimite korral kasutamisjuhend.

▼B

Artikkel 55

1. Lõigetes 2 ja 3 nimetatud pakenditest erinevatele esmapakenditele märgitakse ►M4 artiklis 54 ◄ esitatud andmed.

2. Mullpakendi tüüpi esmapakenditele, mis on asetatud artiklites 54 ja 62 sätestatud nõuetele vastavasse välispakendisse, märgitakse vähemalt järgmised andmed:

▼M4

— ravimi nimetus vastavalt artikli 54 punktile a,

▼B

— ravimi müügiloa omaniku nimi,

— kõlblikkusaeg,

— partii number.

3. Väikestele esmapakenditele, millele ei ole võimalik kanda artiklites 54 ja 62 sätestatud andmeid, märgitakse vähemalt järgmine teave:

▼M4

— ravimi nimetus vastavalt artikli 54 punktile a ning vajaduse korral manustamisviis,

▼B

— manustamismeetod,

— kõlblikkusaeg,

— partii number,

— sisaldus massina, mahuna või ühikutena.

Artikkel 56

Artiklites 54, 55 ja 62 nimetatud andmed peavad olema selgesti loetavad, arusaadavad ja kustumatud.

▼M4

Artikkel 56a

Artikli 54 punktis a nimetatud ravimi nimetus peab olema ka pakendil reljeefses punktkirjas ära toodud. Müügiloa omanik tagab, et patsientide organisatsioonide nõudmisel muudetakse pakendi infoleht kättesaadavaks pimedatele ja osalise nägemiskaotusega inimestele sobivas vormingus.

▼B

Artikkel 57

Olenemata artiklist 60, võivad liikmesriigid nõuda teatavate ravimi markeerimisviiside kasutamist, mis võimaldavad kindlaks teha järgmist:

— ravimi hinda,

— sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimusi,

— patsiendile tarnimise õiguslikku seisundit vastavalt VI jaotisele,

— identifitseerimist ja ehtsust.

▼M4

Määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel loa saanud ravimite osas järgivad liikmesriigid käesoleva artikli kohaldamisel käesoleva direktiivi artiklis 65 nimetatud üksikasjalikke juhiseid.

▼B

Artikkel 58

Infolehe lisamine kõikide ravimite pakenditele on kohustuslik, v.a juhul, kui artiklitega 59 ja 62 ettenähtud teave on märgitud vahetult välis- või esmapakendile.

▼M4

Artikkel 59

1. Infoleht koostatakse kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega; see peab sisaldama teavet järgmises järjekorras:

a) ravimi identifitseerimiseks:

   i) ravimi nimetus, millele järgneb selle toimeainekogus ja ravimvorm ning vajaduse korral, kas see on ette nähtud imikutele, lastele või täiskasvanutele. Üldnimetus lisatakse, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet ja kui selle nimetus on väljamõeldud;

   ii) farmakoterapeutiline rühm või toime liik patsiendile kergesti arusaadavas vormis;

b) näidustused;

c) enne ravimi manustamist vajaliku teabe loetelu:

   i) vastunäidustused;

   ii) asjakohased kasutamisega seotud ettevaatusabinõud;

   iii) koosmõju teiste ravimitega ja muud koosmõju vormid (nt alkoholi, tubaka, toiduainetega), mis võivad mõjutada ravimi toimet;

   iv) erihoiatused;

d) nõuetekohaseks kasutamiseks vajalikud ja kasulikud juhised, eelkõige:

   i) doos;

   ii) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis;

   iii) manustamise sagedus, täpsustades vajaduse korral aega, millal ravimit võib võtta või peab võtma;

   ja vajaduse korral, sõltuvalt ravimi olemusest:

   iv) ravi kestus, kui seda tuleks piirata;

   v) üledoosi korral võetavad meetmed (nt sümptomid, tegutsemine hädaolukorras);

   vi) mida teha, kui üks või mitu doosi on jäänud võtmata;

▼M4

vii) vajaduse korral ärajätunähtude oht;

viii) konkreetne soovitus pidada ravimi kasutamise selgitamiseks nõu arsti või apteekriga;

e) ravimi tavakasutusel kaasneda võivate soovimatute mõjude kirjeldus ja vajaduse korral sel juhul võetavad meetmed; patsienti tuleks selgesõnaliselt kutsuda üles teatama arstile või apteekrile kõikidest soovimatutest mõjudest, mida ei ole märgitud infolehel;

f) viide markeeringul näidatud kõlblikkusajale ja järgmised asjaolud:

i) hoiatus ravimi kasutamise eest pärast kõnealust kuupäeva;

ii) vajaduse korral säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud;

iii) vajaduse korral hoiatus ravimi nähtavate riknemistunnuste eest;

iv) ravimi iga esitusvormi täielik kvalitatiivne koostis (toimeained ja abiained) ning toimeainete kvantitatiivne koostis, kasutades üldnimetusi;

v) ravimi iga esitusvormi ravimvorm ja koostis kaalu, mahu või doseerimisühikute järgi;

vi) müügiloa omaniku nimi ja aadress ning vajadusel tema määratud esindaja nimi liikmesriikides;

vii) tootja nimi ja aadress;

g) kui ravimile on väljastatud luba vastavalt artiklitele 28–39 asjaomastes liikmesriikides erinevate nimetuste all, siis kõikides liikmesriikides loa saanud nimetuste loetelu;

h) infolehe viimase muutmise kuupäev.

2. Lõike 1 punktis c sätestatud loetelus:

a) võetakse arvesse teatud kasutajate kategooriate konkreetset seisundit (lapsed, rasedad või imetavad naised, eakad, konkreetsete patoloogiliste näidustustega isikud);

b) mainitakse vajaduse korral võimalikku mõju auto juhtimisele või masinate käsitsemisele;

c) loetletakse need abiained, mille teadmine on vajalik ravimi ohutuks ja tõhusaks kasutamiseks ning mis sisalduvad vastavalt artiklile 65 avaldatud üksikasjalikes juhistes.

3. Infoleht kajastab patsientide sihtrühmadega peetud konsultatsioonide tulemusi, et tagada selle loetavus, selgus ja kergesti kasutatavus.

▼B

Artikkel 60

Liikmesriigid ei või keelata ega takistada ravimite turustamist oma territooriumil seoses markeeringu või infolehtedega, kui need vastavad käesoleva jaotise nõuetele.

Artikkel 61

▼M4

1. Ravimi müügiloa taotlemisel esitatakse luba väljaandvatele asutustele üks või mitu ravimi välis- ja esmapakendi maketti ning infolehe kavand. Pädevale asutusele esitatakse ka patsientide sihtrühmadega koostöös läbi viidud hindamiste tulemused.

▼B

2. Pädev asutus keeldub müügiloa väljaandmisest, kui markeering või infoleht ei vasta käesoleva jaotise sätetele või need ei ole kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud andmetega.

▼B

3. Kõik käesoleva jaotisega hõlmatud markeeringut või infolehte käsitlevad muudatused, mis ei ole seotud ravimi omaduste kokkuvõttega, esitatakse müügiluba väljaandvatele pädevatele asutustele. Kui pädevad asutused ei ole väljendanud vastuseisu kavandatud muudatusele 90 päeva jooksul alates taotluse esitamisest, võib taotleja muudatuse sisse viia.

4. Asjaolu, et pädev asutus ei ole keeldunud müügiloa andmisest kooskõlas lõikega 2 ega markeeringu või infolehe muutmisest kooskõlas lõikega 3, ei muuda tootja ►M4 ega ◄ müügiloa omaniku õiguslikku üldvastutust.

Artikkel 62

Välispakend või infoleht võivad sisaldada teatava artiklis 54 ja artikli 59 lõikes 1 märgitud teabe selgitamiseks ettenähtud sümboleid või piktogramme ning muud ravimi omaduste kokkuvõttega vastavuses olevat teavet, mis on kasulik ►M4 patsiendile ◄, v.a müügiedenduslikke elemente sisaldav teave.

Artikkel 63

1. Artiklites 54, 59 ja 62 loetletud markeerimisandmed märgitakse selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, kus ravimit turustatakse.

Esimene lõik ei takista andmete märkimist mitmes keeles, kui ühed ja samad andmed esitatakse kõikides kasutatud keeltes.

▼M4

Teatud harva kasutatavate ravimite korral võivad artiklis 54 loetletud andmed olla põhjendatud nõudmisel märgitud ainult ühes ühenduse ametlikus keeles.

2. Infoleht peab olema kirjutatud ja kujundatud selgelt ja arusaadavalt, võimaldades kasutajatel kohaselt käituda, vajaduse korral tervishoiuspetsialistide abiga. Infoleht peab olema selgesti loetav selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, kus ravimit turustatakse.

Esimene lõik ei takista infolehe trükkimist mitmes keeles, kui üks ja sama teave esitatakse kõikides kasutatud keeltes.

3. Kui ravimit ei kavatseta tarnida otse patsiendile, võivad pädevad asutused vabastada konkreetsete ravimite markeeringud ja infolehed teatavate andmete sisaldamise kohustusest, samuti infolehe kohustusest, et see peab olema selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, kus ravimit turustatakse.

▼B

Artikkel 64

Kui käesoleva jaotise sätteid ei järgita ning asjaomasele isikule tehtud märkusel ei ole olnud mõju, võivad liikmesriikide pädevad asutused peatada müügiloa seni, kuni kõnealuse ravimi markeering ja infoleht on viidud vastavusse käesoleva jaotise nõuetega.

▼M4

Artikkel 65

Liikmesriikide ja asjaomaste osapooltega konsulteerides koostab ja avaldab komisjon üksikasjalikud juhised eelkõige järgneva kohta:

a) teatavate ravimikategooriatega seotud erihoiatuste sõnastus;

b) retseptita ravimitega seonduv vajalik eriteave;

▼M4

c) markeeringul ja infolehtedel esitatud andmete loetavus;

d) ravimite identifitseerimise ja tõendamise meetodid;

e) ravimite markeeringul esitatud abiainete loetelu ja nende esitamise viis;

f) ühtlustatud sätted artikli 57 kohaldamiseks.

▼B

Artikkel 66

1. Radionukliide sisaldavate ravimite välispakend ja konteiner märgistatakse vastavalt Rahvusvahelise Aatomienergia Agentuuri sätestatud radioaktiivsete ainete ohutu veo eeskirjadele. Lisaks sellele peab markeering vastama lõigete 2 ja 3 sätetele.

2. Kiirgusvarjestuse markeering peab sisaldama artiklis 54 märgitud andmeid. Lisaks sellele peab kiirgusvarjestuse markeeringul olema täielikult arusaadav selgitus ravimipudelil kasutatud koodide kohta ning vajaduse korral antud ajale või tähtajale vastav radioaktiivsuse määr doosi või ravimipudeli kohta ning konteineris sisalduvate kapslite arv või vedelike puhul milliliitrite hulk.

3. Ravimipudeli markeeringul peab olema järgmine teave:

— ravimi nimetus või kood, kaasa arvatud radionukliidi nimetus või keemiline sümbol,

— partii tunnus ja kõlblikkusaeg,

— rahvusvaheline radioaktiivsuse sümbol,

▼M4

— tootja nimi ja aadress,

▼B

— lõikes 2 märgitud radioaktiivsuse määr.

Artikkel 67

Pädev asutus tagab, et radiofarmatseutiliste preparaatide, radionukliidide generaatorite ja komplektide või radiofarmatseutiliste eellaste pakendis on üksikasjalikku teavet sisaldav infoleht. Sellise infolehe tekst koostatakse kooskõlas artikli 59 sätetega. Peale selle peab infoleht esitama kõik ettevaatusabinõud, mida kasutaja ning patsient peavad ravimi valmistamise ja manustamise ajal järgima, ning eriettevaatusabinõud seoses pakendi ja selle sisu ülejäägi hävitamisega.

Artikkel 68

Ilma et see piirakse artikli 69 sätete kohaldamist, markeeritakse homöopaatilised ravimid kooskõlas käesoleva jaotise sätetega ning sinna märgitakse selge ja loetav viide nende homöopaatilise olemuse kohta.

Artikkel 69

1. Lisaks selgesti märgitud sõnadele “homöopaatiline ravim” sisaldab artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimite markeering ja vajaduse korral pakend ainult järgmist teavet:

▼M4

— algaine või algainete teaduslik nimetus, millele järgneb lahjendusaste, kasutades selleks artikli 1 lõike 5 kohaselt kasutatud farmakopöa tähiseid; kui homöopaatiline ravim koosneb kahest või

▼M4

enamast algainest, võib markeeringul algainete teaduslikele nimetustele lisada väljamõeldud nime,

▼B

— registripidaja ja vajaduse korral tootja nimi ja aadress,

— manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis,

— kõlblikkusaeg selgelt (kuu, aasta),

— ravimvorm,

— müügipakendi sisu,

— säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud, kui need on kehtestatud,

— erihoiatus, kui see on ravimi puhul vajalik,

— tootja partii number,

— registrinumber,

— kirje "homöopaatiline ravim ilma heakskiidetud näidustusteta",

▼M4

— hoiatus, mis soovitab sümptomite püsimisel nõu pidada arstiga.

▼B

2. Olenemata lõikest 1, võivad liikmesriigid nõuda, et kasutatakse teatavat liiki markeeringut, millele oleks märgitud:

— ravimi hind,

— sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimused.

VI JAGU

RAVIMITE LIIGITUS

Artikkel 70

1. Pädevad asutused määravad ravimi müügiloa andmisel kindlaks selle liigituse:

— arstiretsepti alusel väljastatav ravim,

— ilma arstiretseptita väljastatav ravim.

Selleks kohaldatakse artikli 71 lõikes 1 sätestatud kriteeriume.

2. Pädevad asutused võivad kindlaks määrata ainult arstiretsepti alusel saadavate ravimite alakategooriad. Sel juhul viidatakse järgmisele liigitusele:

▼M4

a) ühekordse või korduvkasutusega arstiretsepti alusel väljastatavad ravimid;

▼B

b) eriretsepti alusel väljastatavad ravimid;

▼M4

c) "piiratud" retsepti alusel väljastatavad ravimid, mis on mõeldud kasutamiseks erivaldkondades.

▼B

Artikkel 71

1. Ravimeid väljastatakse ainult arstiretsepti alusel järgmistel juhtudel:

▼B

— need võivad kujutada otsest või kaudset ohtu isegi õige kasutamise korral, kui seda tehakse ilma meditsiinilise järelevalveta,

— neid kasutatakse sageli ja laiaulatuslikult valesti, mistõttu need võivad ohustada otseselt või kaudselt inimeste tervist,

— need sisaldavad aineid või nendest valmistatud preparaate, mille toime ja/või kõrvaltoimed vajavad täpsemat uurimist,

— tavaliselt määrab neid arst parenteraalselt manustamiseks.

2. Kui liikmesriigid näevad ette eriretsepti alusel väljastatavate ravimite alakategooriad, võetakse arvesse järgmisi asjaolusid:

— ravim sisaldab vabastamata koguses ainet, mis kehtivate rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks Ühinenud Rahvaste Organisatsiooni 1961. ja 1971. aasta konventsioonide kohaselt on liigitatud narkootiliseks või psühhotroopseks aineks,

— ravimi vale kasutuse korral võib sellega kaasneda märkimisväärne liigtarvitamise oht, mille tulemuseks on sõltuvus või ebaseaduslik kasutus,

— ravim sisaldab ainet, mida selle uudsuse või omaduste tõttu võib ettevaatusabinõuna liigitada teises taandes esitatud rühma.

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

— ravim on oma raviomaduste või uudsuse tõttu või tervisekaitse huvides ette nähtud ainult haiglatingimustes läbiviidavaks raviks,

— ravimit kasutatakse selliste haigusjuhtude raviks, mida tuleb diagnoosida haiglatingimustes või piisava diagnostilise sisseseadega asutustes, olenemata sellest, et manustamine ja järelevalve võivad toimuda mujal,

— ravim on ette nähtud ambulatoorsel ravil olevatele patsientidele, kuid selle kasutamine võib põhjustada väga tõsiseid kõrvaltoimeid, mistõttu on vaja eriarsti nõuetekohaselt koostatud ettekirjutust ja erijärelevalvet kogu ravi jooksul.

4. Pädev asutus võib loobuda lõigete 1, 2 ja 3 kohaldamisest, võttes arvesse:

a) ühekordset maksimumdoosi, päevast maksimumdoosi, toimeainekogust, ravimvormi, teatavaid pakendiliike ja/või

b) muid kindlaksmääratud kasutusasjaolusid.

5. Kui pädev asutus ei liigita ravimeid artikli 70 lõikes 2 nimetatud alakategooriatesse, võetakse sellegipoolest arvesse käesoleva artikli lõigetes 2 ja 3 nimetatud kriteeriume, kui on vaja kindlaks määrata, kas ravim kuulub ainult retsepti alusel väljastavate ravimite hulka.

Artikkel 72

Ilma arstiretseptita väljastatavad ravimid on need, mis ei vasta artiklis 71 loetletud kriteeriumidele.

Artikkel 73

Pädevad asutused koostavad oma territooriumil arstiretsepti alusel väljastatavate ravimite loetelu, täpsustades vajaduse korral liigituse kategooria. Nad ajakohastavad seda loetelu igal aastal.

▼M4

Artikkel 74

Kui pädevatele asutustele on teatatud uutest asjaoludest, kontrollivad ja vajaduse korral muudavad nad ravimi liigitust vastavalt artiklis 71 loetletud kriteeriumidele.

Artikkel 74a

Kui oluliste prekliiniliste katsete või kliiniliste uuringute alusel on lubatud ravimi liigitust muuta, ei tugine pädev asutus nende katsete või uuringute tulemustele teise müügiloa taotleja või omaniku esitatud taotluse läbivaatamisel, milles taotletakse sama aine liigituse muutmist ühe aasta jooksul pärast esialgse muudatuse lubamist.

▼B

Artikkel 75

Liikmesriigid teatavad igal aastal komisjonile ja teistele liikmesriikidele artiklis 73 nimetatud loetellu tehtud muudatustest.

VII JAOTIS

RAVIMITE HULGIMÜÜK

Artikkel 76

►M4 1. ◄ Ilma et see piiraks artikli 6 kohaldamist, võtavad liikmesriigid kõik vajalikud meetmed tagamaks, et nende territooriumil turustatakse ainult selliseid ravimeid, millele on antud müügiluba kooskõlas ühenduse õigusega.

▼M4

2. Hulgiturustuse ja –ladustamise korral kehtib ravimitele müügiluba, mis on väljastatud vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004 või liikmesriigi pädevate asutuste poolt vastavalt käesolevale direktiivile.

3. Iga müügiluba mitteomav turustaja, kes impordib ravimit teisest liikmesriigist, teavitab müügiloa omanikku ja selle liikmesriigi pädevat asutust, kuhu ravimit imporditakse, oma kavatsusest seda importida. Ravimite korral, millele pole antud müügiluba vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004, ei piira pädeva asutuse teavitamine selle liikmesriigi seadusandluses sätestatud täiendavaid menetlusi.

▼B

Artikkel 77

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimite hulgimüüjatel on ravimite hulgimüügiluba, millele on märgitud loa kehtimispaik.

2. Kui isikud, kes on volitatud ravimeid üldsusele tarnima või kellel on õigus seda teha, võivad siseriiklike õigusaktide alusel tegelda ka hulgimüügiga, nõutakse neilt lõikega 1 ettenähtud luba.

3. Tootmisloa omamisega kaasneb õigus levitada kõnealuse loaga hõlmatud ravimeid. Ravimite hulgimüügiloa omamine ei vabasta tootmisloa omamise kohustusest ega kohustusest järgida sellekohaseid tingimusi, isegi kui tootmis- või imporditegevus on teisejärguline.

4. Liikmesriigid esitavad komisjoni või mõne teise liikmesriigi taotlusel kogu asjakohase teabe lõike 1 alusel antud individuaallubade kohta.

▼B

5. Isikuid, kellele on antud ravimite hulgimüügiluba, ja nende ruume kontrollitakse loa andnud liikmesriigi vastutusel.

6. Lõikes 1 nimetatud loa andnud liikmesriik peatab või tühistab loa, kui selle tingimusi ei täideta. Ta teatab sellest viivitamata teistele liikmesriikidele ja komisjonile.

7. Kui liikmesriik leiab, et teises liikmesriigis lõike 1 tingimuste kohaselt väljaantud loa omanik ei vasta või ei vasta enam loasaamise tingimustele, teatab ta sellest viivitamata komisjonile ja teisele asjaomasele liikmesriigile. Kõnealune liikmesriik võtab vajalikud meetmed ning teavitab komisjoni ja esimest liikmesriiki tehtud otsustest ja esitab nende põhjendused.

Artikkel 78

Liikmesriigid tagavad, et hulgimüügiloa taotluse läbivaatamisele ei kulu rohkem kui 90 päeva alates sellest kuupäevast, mil asjaomase liikmesriigi pädev asutus sai taotluse.

Pädev asutus võib vajaduse korral nõuda, et taotleja esitaks kogu vajaliku teabe loasaamise tingimuste kohta. Kui asutus kasutab seda võimalust, pikendatakse esimeses lõigus sätestatud tähtaega seni, kuni nõutavad lisaandmed on esitatud.

Artikkel 79

Hulgimüügiloa saamiseks peavad taotlejad vastama järgmistele miinimumnõuetele:

a) neil peavad olema ravimite nõuetekohase säilitamise ja jaotamise tagamiseks sobivad ja piisavad ruumid, sisseseade ja vahendid;

b) neil peab olema asjaomase liikmesriigi õigusaktidega ettenähtud tingimustele vastav personal ja eelkõige vastutav asjatundja;

c) nad peavad täitma artiklis 80 ettenähtud tingimustel neile pandud kohustusi.

Artikkel 80

Hulgimüügiloa omanikud peavad vastama järgmistele miinimumnõuetele:

a) nad peavad kontrollimise eest vastutavatele isikutele igal ajal võimaldama juurdepääsu artikli 79 punktis a nimetatud ruumidele, sisseseadele ja vahenditele;

b) nad peavad hankima ravimivarusid ainult hulgimüügiluba omavatelt isikutelt või isikutelt, kes artikli 77 lõikes 3 sätestatud tingimustel on sellise loa hankimisest vabastatud;

c) nad peavad pakkuma ravimeid ainult hulgimüügiluba omavatele isikutele või isikutele, kes on volitatud pakkuma ravimeid asjaomase liikmesriigi üldsusele või kellel on sellekohane õigus;

d) neil peab olema operatiivkava, mis tagab ravimi tõhusa turult kõrvaldamise, mille kohta annavad korralduse pädevad asutused või mis viiakse läbi koos asjaomase ravimi tootja või müügiloa omanikuga;

e) nad peavad pidama arvestust kas ostu-/müügiarvetega, arvutis või mingil muul viisil, märkides järgmised andmed kõikide saadud või väljasaadetud ravimite tehingute kohta:

— kuupäev,

▼M4

— ravimi nimetus,

▼B

— saadud või tarnitud kogus,

— vastavalt asjaoludele tarnija või kaubasaaja nimi ja aadress;

f) nad peavad võimaldama pädevatele asutustele kontrollimiseks juurdepääsu punktis e nimetatud andmetele viie aasta jooksul;

g) nad peavad järgima artiklis 84 ravimite jaotamisele sätestatud hea tava põhimõtteid ja suuniseid.

▼M4

Artikkel 81

Liikmesriigid ei kehtesta seoses ravimite tarnimisega apteekritele või isikutele, kes on volitatud müüma ravimeid üldsusele või kellel on sellekohane õigus, samuti teises liikmesriigis antud hulgimüügiloa omanikule mingeid rangemaid kohustusi, eelkõige avaliku teenindamise kohustusi, kui need, mille nad on kehtestanud nende endi poolt samases tegevusvaldkonnas tegutsema volitatud isikutele.

Ravimi müügiloa omanik ja liikmesriigis tegelikult turustatava nimetatud ravimi turustajad tagavad oma kohustuste piires selle ravimi kohase ja jätkuva tarnimise apteekidele ja isikutele, kellel on luba ravimeid müüa, nii, et kõnealuse liikmesriigi patsientide vajadused oleks rahuldatud.

Lisaks peaksid käesoleva artikli kohaldamise korraldused olema rahvatervise kaitse seisukohalt põhjendatud ja proportsionaalsed kaitse eesmärgiga vastavalt asutamislepingu sätetele, eriti nendele, mis puudutavad kaupade vaba liikumist ja konkurentsi.

▼B

Artikkel 82

Volitatud hulgimüüja peab lisama kõikidele ravimitarnetele, mis lähevad isikule, kes on volitatud müüma ravimeid asjaomase liikmesriigi üldsusele või kellel on sellekohane õigus, dokumendi, mis sisaldab järgmisi andmeid:

— kuupäev,

▼M4

— ravimi nimetus ja ravimvorm,

▼B

— tarnitud kogus,

— tarnija või kaubasaatja nimi ja aadress.

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et isikud, kes on volitatud müüma ravimeid üldsusele või kellel on sellekohane õigus, suudaksid esitada teabe, mis võimaldab jälgida kõikide ravimite jaotumist.

Artikkel 83

Käesoleva jaotise sätete kohaldamine ei takista liikmesriikide kehtestatud rangemate nõuete kohaldamist järgmiste ravimite või ainete hulgimüügi suhtes:

— narkootilised ja psühhotroopsed ained nende territooriumil,

— verest saadud ravimid,

— immunoloogilised ravimid,

— radiofarmatseutilised preparaadid.

▼M4

Artikkel 84

Komisjon avaldab hea jaotamistava suunised. Selleks konsulteerib ta inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteega ja nõukogu otsusega 75/320/EMÜ ([1]) asutatud ravimikomiteega.

Artikkel 85

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes.

▼B

VIII JAOTIS

REKLAAMIMINE

Artikkel 86

1. Käesolevas jaotises hõlmab mõiste "ravimite reklaamimine" kõiki ravimite koduuksel propageerimise viise, klientide värbamist või ravimite väljakirjutamise, tarnimise, müügi ja tarbimise edendamiseks mõeldud meelitusvahendeid; eelkõige hõlmab see järgmist:

— ravimite reklaamimine üldsusele,

— ravimite reklaamimine isikutele, kellel on õigus neid välja kirjutada või tarnida,

— ravimiesindajate külaskäigud isikute juurde, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida,

— raviminäidiste tarnimine,

— meelitusvahendid ravimite väljakirjutamiseks või tarnimiseks kingitusena või mis tahes rahalise või mitterahalise hüvitise või preemia pakkumine või lubamine, v.a juhud, kui nende tegelik koguväärtus on minimaalne,

— selliste müügiedendusalaste kohtumiste spondeerimine, kus osalevad isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida,

— selliste teaduskongresside spondeerimine, kus osalevad isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, eelkõige sellega seotud reisi- ja majutuskulude tasumine.

2. Käesolev jaotis ei hõlma järgmist:

— V jaotise sätetele vastavad markeeringud ja infolehed,

— teatava ravimiga seotud konkreetsele küsimusele vastamiseks vajalik kirjavahetus, millele võimaluse korral lisatakse materjal, millel puudub müügiedenduslik iseloom,

— faktilised andmed ja võrdlusmaterjalid, mis on seotud näiteks pakendi muutuste, ravimi üldiste ettevaatusabinõude hulka kuuluvate kõrvaltoime hoiatuste, kaubakataloogide ja hinnakirjadega, tingimusel et need ei sisalda andmeid ravimite kohta,

▼M4

— inimeste tervist või haigusi käsitlev teave, tingimusel, et selles puudub isegi kaudne viide ravimitele.

▼B

Artikkel 87

1. Liikmesriigid keelavad kõikide selliste ravimite reklaamimise, millele ei ole antud müügiluba vastavalt ühenduse õigusele.

([1]) EÜT L 147, 9.6.1975, lk 23.

▼B

2. Ravimireklaami kõik osad peavad olema kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud andmetega.

3. Ravimi reklaam:

— soodustab ravimi mõistlikku kasutamist, esitledes seda objektiivselt ja ilma selle omadusi liialdamata,

— ei tohi olla eksitav.

▼M4

Artikkel 88

1. Liikmesriigid keelustavad järgmiste ravimite reklaamimise:

a) need on vastavalt VI jaotisele saadaval ainult arstiretseptiga;

b) need sisaldavad rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks ÜRO 1961. ja 1971. aasta konventsioonide kohaselt narkootiliste või psühhotroopsete ainetena määratletavaid aineid.

2. Üldsusele võib reklaamida ravimeid, mis oma koostise või otstarbe poolest on ette nähtud ja mõeldud kasutamiseks vajaduse korral apteekri nõuandel ilma arsti diagnoosi, ettekirjutuse või järelevalveta.

3. Liikmesriigid võivad keelustada oma territooriumil hüvitamisele kuuluvate ravimite reklaamimise üldsusele.

4. Lõikes 1 nimetatud keeldu ei kohaldata vaktsineerimiskampaaniate suhtes, mida viib läbi tööstus ja mille on heaks kiitnud liikmesriikide pädevad asutused.

5. Lõikes 1 nimetatud keelu kohaldamine ei piira direktiivi 89/552/EMÜ artikli 14 kohaldamist.

6. Liikmesriigid keelavad tööstusel jaotada ravimeid müügiedenduse eesmärgil otse üldsusele.

JAOTIS VIIIa

TEAVE JA REKLAAM

Artikkel 88a

Kolme aasta jooksul pärast direktiivi 2004/726/EÜ jõustumist esitab komisjon, olles konsulteerinud patsientide ja tarbijate ühendustega, arstide ja apteekrite ühendustega, liikmesriikidega ja teiste huvitatud osapooltega, Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande kehtiva tava kohta teabe esitamisel – eriti Interneti kaudu – ja sellega kaasnevate ohtude ja hüvede kohta patsientidele.

Pärast nimetatud andmete analüüsimist esitab komisjon vajaduse korral ettepanekud, milles kehtestatakse teabestrateegia, et tagada kvaliteetne, objektiivne, usaldusväärne ja mitte müügi edendamiseks mõeldud teave ravimite ja muude ravivormide kohta ning tõstatab küsimuse teabeallika kohustustest.

▼B

Artikkel 89

1. Ilma et see piiraks artikli 88 kohaldamist, ravimi reklaam üldsusele:

a) korraldatakse selliselt, et sõnumist ilmneb selgesti selle reklaamieesmärk ja et toode on selgesti määratletud ravimina;

b) sisaldab järgmist miinimumteavet:

▼B

— ravimi nimetus ja üldnimetus, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet,

— ravimi nõuetekohaseks kasutamiseks vajalik teave,

— selgesti loetav üleskutse lugeda hoolikalt olenevalt asjaoludest kas infolehel või välispakendil olevaid juhiseid.

▼M4

2. Liikmesriigid võivad otsustada, et olenemata lõikest 1 võib ravimi üldsusele mõeldud reklaam sisaldada ainult ravimi nimetust või olemasolu korral selle rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust või kaubamärki, kui see on mõeldud ainult meelespidamiseks.

▼B

Artikkel 90

Ravimi reklaam üldsusele ei tohi sisaldada materjali, mis:

a) jätab mulje, et meditsiinilist konsultatsiooni ega kirurgilist operatsiooni ei ole vaja, pakkudes eelkõige diagnoosi või ravi posti teel;

b) kinnitab, et ravimi kasutamisel on tagatud selle toime, sellega ei kaasne kõrvaltoimeid ning et kõnealuse ravimi toime on parem või sama hea kui mõne teise ravi või ravimi toime;

c) kinnitab, et inimese tervist saab parandada ravimi manustamisega;

d) kinnitab, et inimese tervis võib halveneda ravimi võtmata jätmise korral; seda keeldu ei kohaldata artikli 88 lõikes 4 nimetatud vaktsineerimiskampaaniate suhtes;

e) on mõeldud ainult või peamiselt lastele;

f) viitab soovitustele, mida on andnud teadlased, tervishoiutöötajad või sellised isikud, kes ei kuulu kumbagi eespool nimetatud rühma, kuid kes oma tuntuse tõttu võivad soodustada ravimite tarbimist;

g) kinnitab, et ravim on toiduaine, kosmeetikatoode või mõni muu tarbekaup;

h) kinnitab, et ravimi ohutus või tõhusus on tingitud selle looduslikkusest;

i) võib haigusloo kirjeldamisel või üksikasjalikul esitamisel viia eksliku isediagnoosimiseni;

j) viitab sobimatul, hirmutaval või eksitaval viisil väidetavale paranemisele;

k) kasutab sobimatuid, hirmutavaid või eksitavaid piltkujutisi, mis käsitlevad inimorganismis haigusest või vigastusest tingitud muutusi või ravimi toimet inimorganismile või mõnele selle osale;

▼M4

———————

▼B

Artikkel 91

1. Kõik ravimireklaamid, mis on suunatud isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, sisaldavad järgmist:

— ravimi omaduste kokkuvõttega kooskõlas olev oluline teave,

— ravimitarne liigitus.

Liikmesriigid võivad ka nõuda, et reklaam sisaldaks eri esitlusviiside müügi- või taotlushinda ning sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimusi.

▼M4

2. Liikmesriigid võivad otsustada, et olenemata lõike 1 sätetest võib ravimi reklaam, mis on suunatud isikutele, kelle on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, sisaldada ainult ravimi nimetust või olemasolu korral selle rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust või kaubamärki, kui see on mõeldud ainult meelespidamiseks.

▼B

Artikkel 92

1. Kõik ravimiga seotud dokumendid, mis selle müügi edendamise ühe osana saadetakse isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, peavad sisaldama vähemalt artikli 91 lõikes 1 loetletud andmeid ja seal peab olema märgitud dokumendi koostamise või viimase muutmise kuupäev.

2. Lõikes 1 nimetatud dokumentides sisalduv teave peab olema täpne, ajakohane, kontrollitav ja piisavalt täielik, et selle saajal oleks võimalik kujundada oma arvamust asjaomase ravimi väärtuse kohta.

3. Meditsiiniajakirjadest või muudest teadustöödest lõikes 1 nimetatud dokumentides kasutamiseks võetud tsitaadid, tabelid ja muud näidismaterjalid tuleb esitada nõuetekohaselt ning näidata täpselt ära nende allikad.

Artikkel 93

1. Ravimiesindajad palganud ettevõte annab neile nõuetekohase koolituse ja piisava ülevaate teadussaavutustest, et nad suudaksid esitada täpset ja täielikku teavet pakutavate ravimite kohta.

2. Ravimiesindajad annavad iga külastuse ajal külastatavatele isikutele või teevad neile kättesaadavaks kõikide esitletavate ravimite omaduste kokkuvõtte, ning kui liikmesriigi seadused seda lubavad, siis artikli 91 lõikes 1 nimetatud hinnaüksikasjad ja hüvitamistingimused.

3. Ravimiesindajad edastavad artikli 98 lõikes 1 nimetatud teadusüksusele kogu teabe reklaamitavate ravimite kasutamise kohta, osutades eelkõige külastatud isikute näidatud kõrvaltoimetele.

Artikkel 94

1. Kui ravimeid reklaamitakse isikutele, kellel on õigus neid välja kirjutada või tarnida, ei tohi neile anda, pakkuda ega lubada mingeid kingitusi, rahalisi soodustusi või mitterahalisi hüvitisi, v.a kui need on väikese väärtusega ning seotud arsti- või apteekripraksisega.

▼M4

2. Müügiedendusüritustel peab külalislahkus olema alati rangelt põhieesmärgi kohane ega tohi laieneda teistele isikutele peale tervishoiutöötajate.

▼B

3. Isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, ei või küsida ega vastu võtta ühtki lõikega 1 keelatud või lõikega 2 vastuolus olevat meelitusvahendit.

4. Lõiked 1, 2 ja 3 ei mõjuta liikmesriikides kehtivaid meetmeid ega kaubandustavasid, mis käsitlevad hindu, marginaale ja allahindlusi.

▼M4

Artikkel 95

Artikli 94 lõige 1 ei takista otsese või kaudse külalislahkuse osutamist täiesti erialastel või teaduslikel üritustel; külalislahkus peab alati piir-

▼M4

nema rangelt ürituse teaduseesmärgiga; see võib olla suunatud ainult tervishoiutöötajatele.

▼B

Artikkel 96

1. Erandjuhul võib tasuta raviminäidiseid anda ainult ravimite väljakirjutamisõigusega isikutele järgmistel tingimustel:

a) näidiste arv aasta ja ravimi väljakirjutamisõigusega isiku kohta on piiratud;

b) näidiseid antakse ravimi väljakirjutamisõigusega isiku kirjaliku taotluse alusel, mis peab olema allkirjastatud ja kuupäevastatud;

c) näidiste tarnijad peavad tagama piisava kontrolli- ja aruandlussüsteemi;

▼M4

d) näidis ei ole suurem väikseimast turustatavast pakendist;

▼B

e) kõikidele näidistele märgitakse lause "tasuta raviminäidis — mittemüüdav" või mõni muu sama tähendusega sõnastus;

f) igale näidisele lisatakse ravimi omaduste kokkuvõtte koopia;

g) tarnida ei tohi selliste ravimite näidiseid, mis sisaldavad rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks ÜRO 1961. ja 1971. aasta konventsiooni kohaseid psühhotroopseid või narkootilisi aineid.

2. Liikmesriigid võivad kehtestada täiendavaid piiranguid teatavate ravimite näidiste jaotamisele.

Artikkel 97

1. Liikmesriigid tagavad ravimireklaami järelevalveks piisavad ja tõhusad meetodid. Sellised meetodid, mis võivad põhineda eelneval kontrollil, hõlmavad tingimata õigusnorme, mille kohaselt võivad isikud või organisatsioonid, kellel on siseriiklike õigusaktide kohaselt õigustatud huvi keelata käesoleva jaotisega vastuolus olev reklaam, võtta sellise reklaami vastu õiguslikke meetmeid või edastada see käsitlemiseks haldusasutusele, kes on pädev kas kaebuste üle otsustama või algatama asjakohast kohtumenetlust.

2. Liikmesriigid annavad lõikes 1 nimetatud õigusnormide kohaselt kohtutele või haldusasutustele järgmised volitused, kui nad peavad kõiki asjaga seotud huve ja eelkõige üldsuse huve arvesse võttes vajalikuks:

— nõuda eksitava reklaami lõpetamist või algatada asjakohane kohtumenetlus selle lõpetamise nõudmiseks või

— kui eksitav reklaam ei ole veel avaldatud, kuid seda kavatsetakse peatselt teha, nõuda selle avaldamise keelamist või algatada asjakohane kohtumenetlus selle keelamise nõudmiseks,

isegi kui puuduvad tõendid tegeliku kahjumi või kahju või reklaami avalikustaja tahtluse või hooletuse kohta.

3. Liikmesriigid näevad ette teises lõikes nimetatud meetmete kiirendatud korras võtmise kas ajutise kehtivusega või püsivatena.

Iga liikmesriik võib otsustada, kumba esimeses lõigus nimetatud kahest võimalusest valida.

4. Liikmesriigid võivad anda kohtutele või haldusasutustele järgmised volitused, eesmärgiga takistada eksitava reklaami püsivat mõju, kui reklaami lõpetamise kohta on tehtud lõplik otsus:

▼B

— nõuda kõnealuse otsuse avaldamist täielikult või osaliselt nende poolt asjakohaseks peetud vormis,

— nõuda lisaks paranduse avaldamist.

5. Lõiked 1–4 ei takista isereguleeruvaid organeid ravimireklaami vabatahtlikult kontrollida ega selliste organite poole pöörduda, kui lisaks lõikes 1 nimetatud kohtu- või haldusmenetlustele on võimalik küsimuse menetlemine sellistes organites.

Artikkel 98

1. Müügiloa omanik asutab oma ettevõttes teadusüksuse, mis vastutab tema turustatavate ravimitega seotud teabe eest.

2. Müügiloa omanik:

— hoiab ravimite järelevalve eest vastutavate asutuste või organite jaoks alles või edastab neile kõikide oma ettevõttest pärinevate reklaamide näidised ning aruande nende isikute kohta, kellele reklaaminäidis on suunatud, nende levitamismeetodi ja esimese levitamise kuupäeva,

— tagab, et tema ettevõtte ravimite reklaam vastab käesoleva jaotise nõuetele,

— kontrollib, et tema ettevõttes töötavad ravimiesindajad on saanud piisava koolituse ja täidavad neile artikli 93 lõigetega 2 ja 3 pandud kohustusi,

— annab ravimireklaami järelevalve eest vastutavatele asutustele ja organitele nende kohustuste täitmiseks vajalikku teavet ja abi,

— tagab ravimireklaami järelevalve eest vastutavate asutuste või organite tehtud otsuste viivitamatu ja täieliku täitmise.

▼M4

3. Liikmesriigid ei keela ravimi müügiedendust müügiloa omaniku poolt koos ühe või mitme tema poolt nimetatud ettevõttega.

▼B

Artikkel 99

Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, et tagada käesoleva jaotise sätete kohaldamine, ning määravad kindlaks eelkõige käesoleva jaotise rakendamiseks vastuvõetud sätete rikkumise korral kohaldatavad sanktsioonid.

▼M4

Artikkel 100

Artikli 14 lõikes 1 nimetatud homöopaatiliste ravimite reklaami suhtes kohaldatakse käesoleva jaotise sätteid, v.a artikli 87 lõiget 1.

Selliste ravimite reklaamis võib siiski kasutada ainult artikli 69 lõikes 1 kindlaksmääratud teavet.

▼B

IX JAOTIS

RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVE

Artikkel 101

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed soodustamaks, et arstid ja muud tervishoiutöötajad teavitaksid pädevaid asutusi oodatavatest kõrvaltoimetest.

▼M4

Liikmesriigid võivad kehtestada arstidele ja muudele tervishoiutöötajatele erinõuded arvatavatest tõsistest või ootamatutest kõrvaltoimetest teatamise kohta.

Artikkel 102

Et tagada asjakohaste ja ühtlustatud ühenduses lubatud ravimeid käsitlevate regulatiivotsuste vastuvõtmine ning arvestades ravimite tavapärastes kasutustingimustes ilmnenud kõrvaltoimete kohta saadud teavet, kasutavad liikmesriigid ravimiohutuse järelevalvesüsteemi. Selle süsteemi abil kogutakse ravimite järelevalveks vajalikku teavet, eelkõige teavet nende kõrvaltoimete kohta inimorganismis, ning hinnatakse seda teaduslikult.

Liikmesriigid tagavad selles süsteemis kogutud sobiva teabe edastamise teistele liikmesriikidele ja ravimiametile. Teave talletatakse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 57 lõike 1 teise lõigu punktis l nimetatud andmebaasis ja on pidevalt kättesaadav kõikidele liikmesriikidele ning viivituseta ka avalikkusele.

Kõnealuse süsteemi puhul võetakse arvesse ka kogu olemasolevat teavet ravimite väär- või kuritarvitamise kohta, mis võib mõjutada ravimite kasulikkuse ja ohtude hindamist.

Artikkel 102a

Ravimiohutuse järelevalve, sidevõrkude kasutamise ja turujärelevalvega seotud tegevuste jaoks ettenähtud rahaliste vahendite haldus on pädevate asutuste püsiva kontrolli all, et tagada nende sõltumatus.

▼B

Artikkel 103

Müügiloa omaniku käsutuses on kestvalt ja püsivalt ravimiohutuse järelevalve eest vastutav sobiva kvalifikatsiooniga asjatundja.

▼M4

Nimetatud asjatundja resideerib ühenduses ja vastutab:

▼B

a) sellise süsteemi loomise ja säilitamise eest, mis tagab äriühingu personalile ja ravimiesindajatele kõikide oodatavate kõrvaltoimete kohta antud teabe kogumise ja võrdlemise, nii et seda teavet saaks kasutada vähemalt ühenduse ühes punktis;

b) artiklis 104 nimetatud aruannete koostamise eest pädevatele asutustele nende ettenähtud vormis kooskõlas artikli 106 lõikes 1 osutatud suunistega;

c) selle eest, et pädevate asutuste igale taotlusele saada vajalikku lisateavet ravimi kasulikkuse ja ohtude hindamiseks, sealhulgas teavet asjaomase ravimi läbimüügi mahu või retseptide hulga kohta, antaks täielik ja kiire vastus;

▼B

d) selle eest, et pädevatele asutustele esitatakse ravimi kasulikkuse ja ohtude hindamisega seotud muu teave, sealhulgas loasaamisele järgnevaid ohutusuuringuid käsitlev asjakohane teave.

▼M4

Artikkel 104

1. Müügiloa omanik on kohustatud säilitama üksikasjalikud andmed kõikide ühenduses või mõnes kolmandas riigis ilmnevate arvatavate kõrvaltoimete kohta.

Välja arvatud erandjuhtudel, teatatakse nendest kõrvaltoimetest elektrooniliselt aruande vormis vastavalt artikli 106 lõikes 1 nimetatud suunistele.

2. Müügiloa omanik on kohustatud registreerima kõik arvatavad tõsised kõrvaltoimed, millele tervishoiutöötaja on tähelepanu juhtinud, ning esitama sellekohase aruande viivitamata selle liikmesriigi pädevale asutusele, kelle territooriumil juhtum aset leidis, hiljemalt 15 päeva jooksul pärast teabe saamist.

3. Müügiloa omanik on kohustatud registreerima kõik muud artikli 106 lõikes 1 nimetatud suuniste kohaselt aruandluskriteeriumidele vastavad arvatavad tõsised kõrvaltoimed, mille puhul võib põhjendatult eeldada, et tal on sellekohased teadmised, ning esitama hiljemalt 15 päeva jooksul pärast teabe saamist aruande selle liikmesriigi pädevale asutusele, kelle territooriumil juhtum aset leidis.

4. Müügiloa omanik tagab, et kõikide kolmanda riigi territooriumil toimunud arvatavate tõsiste ja ootamatute kõrvaltoimete ning arvatavate nakkuste ravimi vahendusel ülekandumise kohta esitatakse viivitamata aruanne kooskõlas artikli 106 lõike 1 suunistega hiljemalt 15 päeva jooksul pärast teabe saamist, nii et see oleks kättesaadav ravimiametile ja müügiloa väljaandnud liikmesriikide pädevatele asutustele.

5. Ilma lõikeid 2, 3 ja 4 kohaldamata tagab müügiloa omanik ravimite puhul, mida reguleeritakse direktiiviga 87/22/EMÜ või mille suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artiklites 28 ja 29 sätestatud menetlusi, samuti ravimite puhul, mille suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artiklites 32, 33 ja 34 sätestatud menetlusi, lisaks selle, et kõikide ühenduses toimunud arvatavate tõsiste kõrvaltoimete kohta esitatakse aruanne sel viisil, et sellekohane teave oleks võrdlusliikmesriigile või igale võrdlusliikmesriigina tegutsevale pädevale asutusele kättesaadav. Võrdlusliikmesriik võtab endale vastutuse selliste kõrvaltoimete analüüsimise ja järelevalve eest.

6. Kui müügiloa andmise tingimuseks ega vastavalt artikli 106 lõikes 1 nimetatud suunistele ei ole pärast loa andmist kehtestatud muid nõudeid, esitatakse kõiki kõrvaltoimeid käsitlevad andmed pädevatele asutustele perioodiliste ohutusaruannetena kas nõudmisel viivitamata või vähemalt iga kuue kuu järel pärast loa saamist ja kuni turustamise alguseni. Perioodilised ohutusaruanded esitatakse ka nõudmisel viivitamata või vähemalt iga kuue kuu järel esimese kahe aasta jooksul pärast esmakordset turuleviimist ning üks kord aastas järgneva kahe aasta jooksul. Seejärel esitatakse perioodilised ohutusaruanded iga kolme aasta järel või nõudmisel viivitamata.

Perioodilised ohutusaruanded sisaldavad ravimi riski ja kasulikkuse vahekorra teaduslikku hinnangut.

▼M7

7. Komisjon võib lõiget 6 muuta lähtudes selle kohaldamisel saadud kogemustest. Meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼M4

8. Müügiloa omanik võib pärast loa saamist taotleda lõikes 6 nimetatud ajavahemike muutmist komisjoni määruses (EÜ) nr 1084/2003 ([1]) sätestatud korras.

9. Müügiloa omanik ei tohi edastada tema loa saanud ravimit puudutavat ravimiohutuse järelevalvega seotud teavet avalikkusele ilma eelneva või samaaegse teate edastamiseta pädevale asutusele.

Müügiloa omanik tagab igal juhul, et sellist teavet esitatakse objektiivselt ja see pole eksitav.

Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed tagamaks, et neid kohustusi mitte täitva müügiloa omaniku suhtes kohaldatakse tõhusaid, võrdelisi ja hoiatavaid karistusi.

Artikkel 105

1. Ravimiamet loob koostöös liikmesriikide ja komisjoniga andmetöötlusvõrgu, mis hõlbustab ühenduses turustavate ravimite ravimiohutuse järelevalvet puudutava teabe vahetamist ja võimaldab kõikidel pädevatel asutustel saada seda ühel ja samal ajal.

2. Liikmesriigid tagavad lõikes 1 nimetatud võrgustiku kasutamisega, et aruanded kõikide nende territooriumil toimunud arvatavate tõsiste kõrvaltoimete kohta tehakse kohe kättesaadavaks ravimiametile ja teistele liikmesriikidele hiljemalt 15 päeva jooksul pärast nendest teatamist.

3. Liikmesriigid tagavad, et nende territooriumil toimunud arvatavaid tõsiseid kõrvaltoimeid käsitlevad aruanded tehakse kohe kättesaadavaks müügiloa omanikule hiljemalt 15 päeva jooksul pärast nendest teatamist.

Artikkel 106

1. Hõlbustamaks ravimiohutuse järelevalvet puudutava teabe vahetamist ühenduses, koostab komisjon pärast ravimiameti, liikmesriikide ja huvitatud osapooltega konsulteerimist kõrvaltoime aruannete kogumist, kontrolli ja esitamist käsitlevad suunised, mis sisaldavad tehnilisi nõudeid ravimiohutuse järelevalvet puudutava teabe elektroonilise vahetamise kohta rahvusvaheliselt kokkulepitud vormis, ning avaldab viited rahvusvaheliselt kokkulepitud meditsiiniterminoloogiale.

Suuniste kohaselt tegutsedes kasutavad müügiloa omanikud kõrvaltoimetest teatamisel rahvusvaheliselt kokkulepitud meditsiiniterminoloogiat.

Kõnealused suunised avaldatakse Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 9. köites ja nende puhul võetakse arvesse ravimiohutuse järelevalve alast rahvusvahelist ühtlustamist.

2. Artikli 1 punktides 11–16 nimetatud mõistete ja käesolevas jaotises esitatud põhimõtete tõlgendamisel järgivad müügiloa omanik ja pädevad asutused lõikes 1 nimetatud suuniseid.

Artikkel 107

1. Kui liikmesriik leiab pärast ravimiohutuse järelevalve alaste andmete hindamist, et müügiluba tuleks peatada, tühistada või muuta vastavalt artikli 106 lõikes 1 nimetatud suunistele, teatab ta sellest

([1]) ELT L 159, 27.6.2003, lk 1.

▼M4

viivitamata ravimiametile, teistele liikmesriikidel ja müügiloa omanikule.

2. Kui on tarvis võtta kiiresti meetmeid rahvatervise kaitseks, võib asjaomane liikmesriik peatada ravimi müügiloa tingimusel, et ravimiametile, komisjonile ja teistele liikmesriikidele teatatakse sellest hiljemalt järgmisel tööpäeval.

Kui ravimiametit teavitatakse vastavalt lõikele 1 seoses peatamise ja tühistamisega või vastavalt käesoleva lõike esimesele lõigule, koostab komitee arvamuse ajavahemikus, mis määratakse kindlaks sõltuvalt asja kiireloomulisusest. Muutmise korral võib komitee koostada arvamuse liikmesriigi palvel.

Selle arvamuse alusel võib komisjon nõuda kõikidelt liikmesriikidelt, kus ravimit turustatakse, viivitamatut ajutiste meetmete võtmist.

▼M7

Otsus ravimit käsitlevate lõppmeetmete kohta võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 3 osutatud korraldusmenetlusele.

Artikkel 108

Komisjon võtab vastu kõik artiklite 101 kuni 107 sätete ajakohastamiseks vajalikud muudatused, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut. Meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼B

X JAOTIS

INIMVEREST JA INIMESE VEREPLASMAST SAADUD RAVIMEID KÄSITLEVAD ERISÄTTED

▼M1

Artikkel 109

Inimvere ja inimese vereplasma kogumise ja uurimise suhtes kohaldatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. jaanuari 2003. aasta direktiivi 2002/98/EÜ, millega kehtestatakse inimvere ja verekomponentide kogumise, kontrollimise, töötlemise, säilitamise ja jaotamise kvaliteedinõuded ning muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ ([1]).

▼B

Artikkel 110

Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, edendamaks ühenduse omavarustatust inimvere ja inimese vereplasmaga. Selleks soodustavad nad vabatahtlikku, tasuta vere- ja plasmadoonorlust ning võtavad vajalikud meetmed, et edasi arendada selliste preparaatide tootmist ja kasutamist, mis on valmistatud vabatahtliku, tasuta doonorluse kaudu saadud inimverest või inimese vereplasmast. Liikmesriigid teavitavad komisjoni kõnealustest meetmetest.

([1]) ELT L 33, 8.2.2003, lk 30.

▼B

XI JAOTIS

JÄRELEVALVE JA SANKTSIOONID

Artikkel 111

▼M4

1. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus tagab ravimeid reguleerivate juriidiliste nõuete täitmise, korraldades selleks korduvalt kontrollimisi ning vajadusel kontrollimisi ilma ette teatamata, paludes vajaduse korral ametlikul ravimikontrolli laboril või selleks eesmärgiks valitud laboril proovidega katseid teostada.

Pädev asutus võib ühtlasi teostada ilma ette teatamata kontrollimisi algmaterjalidena kasutatavate toimeainete tootjate ruumides või müügiloa omanike ruumides, kui ta leiab, et on alust kahtlustada artiklis 47 nimetatud hea tootmistava põhimõtete ja suuniste eiramist. Neid kontrollimisi võib teostada ka liikmesriigi, komisjoni või ravimiameti palvel.

Et kontrollida, kas vastavussertifikaadi saamiseks esitatud andmed vastavad Euroopa farmakopöa monograafiatele, võib Euroopa farmakopöa väljatöötamist puudutava konventsiooni ([1]) tähendusele vastavate nimestike ja kvaliteedinormide standardimisasutus (Euroopa ravimikvaliteedi direktoraat) paluda komisjonil või ravimiametil nõuda sellist kontrolli, kui asjaomane algmaterjal kuulub Euroopa farmakopöa monograafiasse

Asjaomase liikmesriigi pädev asutus võib teostada algmaterjali tootjate kontrollimisi tooja enese konkreetsel palvel.

Kontrolli teostavad pädevat asutust esindavad ametnikud, kellel on järgmised õigused:

a) kontrollida ravimite või algmaterjalidena kasutatavate toimeainete tootjate tootmis- või kaubandusettevõtteid ning laboreid, millele tootmisloa omanik on artikli 20 kohaselt andnud kontrolliülesande;

b) võtta proove, kaasa arvatud sõltumatute katsete osas, mida teostab ametlik ravimikontrolli labor või liikmesriigi poolt selleks määratud labor;

c) uurida kõiki kontrollitava objektiga seotud dokumente, vastavalt liikmesriikides 21. mail 1975. aastal kehtinud sätetele, millega asetatakse piirangud tootmismeetodi kirjeldusega seotud õigustele;

d) kontrollida müügiloa omanike või kõikide müügiloa omaniku poolt IX jaotises ja eriti artiklites 103 ja 104 kirjeldatud tegevuste teostamiseks palgatud firmade ruume, registreid ja dokumente.

▼B

2. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed kindlustamaks, et immunoloogiliste ravimite tootmisel kasutatud toimingud on nõuetekohaselt kinnitatud, ning tagavad ravimipartiide ühetaolisuse.

▼M4

3. Pärast iga lõikes 1 nimetatud kontrolli esitavad pädevat asutust esindavad ametnikud aruande selle kohta, kas tootja järgib artiklis 47 sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid või, kui see on asjakohane, siis artiklites 101–108 sätestatud nõudeid. Aruannete sisu edastatakse kontrolli läbinud tootjale või müügiloa omanikule.

4. Ilma et see piiraks mingeid kokkuleppeid, mis võivad olla ühenduse ja kolmandate riikide vahel sõlmitud, võib liikmesriik, komisjon või ravimiamet nõuda kolmandas riigis asutatud tootjalt lõikes 1 nimetatud kontrolli läbimist.

([1]) EÜT L 158, 25.6.1994, lk 19.

▼M4

5. 90 päeva jooksul pärast lõikes 1 nimetatud kontrolli väljastatakse tootjale hea tootmistava sertifikaat, kui kontrolli tulemus näitab, et tootja järgib ühenduse seadusandluses sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid.

Kui kontrollimisi teostatakse sertifitseerimismenetluse osana Euroopa farmakopöa monograafiate jaoks, siis koostatakse sertifikaat.

6. Liikmesriigid kannavad väljastatud hea tootmistava sertifikaadid ühenduse andmebaasi, mida haldab ühenduse nimel ravimiamet.

7. Kui lõikes 1 nimetatud kontrolli tulemus näitab, et tootja ei järgi ühenduse seadusandluses sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid, kantakse teave lõikes 6 nimetatud ühenduse andmebaasi.

▼B

Artikkel 112

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimi müügiloa omanik ja vajaduse korral selle tootmisloa omanik esitaksid tõendusmaterjali selle kohta, et ravimit ja/või selle koostisosi ning tootmisprotsessi vaheetappe on kontrollitud kooskõlas artikli 8 lõike 3 punktis h sätestatud meetoditega.

Artikkel 113

Artikli 112 rakendamisel võivad liikmesriigid nõuda, et immunoloogiliste ravimite tootjad esitaksid pädevale asutusele kõikide asjatundja poolt kooskõlas artikliga 51 allkirjastatud kontrollaktide koopiad.

Artikkel 114

1. Liikmesriik võib tervisekaitse huvides pidada vajalikuks nõuda, et järgmiste ravimite müügiloa omanik:

— elusvaktsiinid,

— immunoloogilised ravimid, mida kasutatakse imikute või teiste riskirühmade esmaseks immuniseerimiseks,

— immunoloogilised ravimid, mida kasutatakse tervisekaitsealaste immuniseerimisprogrammide raames,

— uued immunoloogilised ravimid või immunoloogilised ravimid, mille tootmisel on kasutatud uut, muudetud või konkreetse tootja jaoks uut tehnoloogiat, üleminekuaja jooksul, mis on tavaliselt näidatud turustamisloal,

esitab igast ravimi puistematerjali ja/või lõpptoote partiist võetud proovid kontrollimiseks ►M4 ametlikule ravimikontrolli laborile või liikmesriigi poolt selleks määratud laborile ◄ enne ravimi turuleviimist, välja arvatud juhul, kui partii on valmistatud teises liikmesriigis ning teise liikmesriigi pädev asutus on kõnealust partiid eelnevalt kontrollinud ja tunnistanud selle kinnitatud spetsifikaatidele vastavaks. Liikmesriigid tagavad, et iga selline kontrollimine viiakse lõpule 60 päeva jooksul alates proovide saamisest.

2. Juhul kui liikmesriigi õiguses on tervisekaitse huvides nii sätestatud, võivad pädevad asutused nõuda, et inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite müügiloa omanik esitab igast ravimi puistematerjali ja/või lõpptoote partiist võetud proovid kontrollimiseks ►M4 ametlikule ravimikontrolli laborile või liikmesriigi poolt selleks määratud laborile ◄ enne ravimi laskmist vabasse ringlusse, välja arvatud juhul, kui teise liikmesriigi pädevad asutused on kõnealust partiid eelnevalt kontrollinud ning tunnistanud selle kinnitatud spetsifikatsioonidele vastavaks. Liikmesriigid tagavad, et iga selline kontrollimine viiakse lõpule 60 päeva jooksul alates proovide saamisest.

▼B

Artikkel 115

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed kindlustamaks, et inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite valmistamisel kasutatavad tootmis- ja puhastustoimingud toimuvad nõuetekohaselt, et ravimipartiid on ühetaolised, ning tagavad tehnoloogia arengutasemele vastavate võimaluste piires, et neis ei esine spetsiifilist viiruslikku saastatust. Selleks teatavad ravimitootjad pädevatele asutustele, millist meetodit kasutatakse selliste patogeensete viiruste sisalduse vähendamiseks või kõrvaldamiseks, mis võivad inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite kaudu edasi kanduda. Pädev asutus võib lasta ravimi puistematerjalist ja/või lõpptootest võetud proove kontrollida riiklikus või selleks määratud laboris kas taotluse läbivaatamise ajal vastavalt artiklile 19 või pärast müügiloa andmist.

▼M4

Artikkel 116

Pädevad asutused peatavad, võtavad tagasi, tühistavad või muudavad müügiloa, kui leitakse, et ravim on kahjulik tavapärastes kasutustingimustes, et ravim ei ole tõhus, et riski ja kasulikkuse vahekord pole tavapärastes kasutustingimustes positiivne, või kui selle kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele. Ravim ei ole tõhus, kui selgub, et kõnealuse ravimiga ei ole võimalik saavutada ravitulemusi.

Luba peatatakse, võetakse tagasi, tühistatakse või muudetakse ka juhul, kui taotluse tõenduseks artikli 8 või artiklite 10, 10a, 10b, 10c ja 11 kohaselt esitatud andmed on valed, neid ei ole muudetud kooskõlas artikliga 23, või kui ei ole teostatud artiklis 112 nimetatud kontrolli.

▼B

Artikkel 117

▼M4

1. Ilma et see piiraks artiklis 116 sätestatud meetmeid, võtavad liikmesriigid kõik vajalikud meetmed, et tagada ravimitarnete keelustamine ja ravimite turult kõrvaldamine järgmistel juhtudel:

a) ravim osutub kahjulikuks tavapärastes kasutustingimustes;

b) ravim ei ole tõhus;

c) riski ja kasulikkuse vahekord pole lubatud kasutustingimustes soodne;

d) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele; või

e) ravimit ja/või selle koostisosi ega tootmisprotsessi vaheetappe ei ole kontrollitud või mõni muu tootmisloa andmisega seotud nõue või kohustus on täitmata.

▼B

2. Pädev asutus võib preparaadi tarnimise keelustamisel või turult kõrvaldamisel piirduda vaidlusaluste partiidega.

Artikkel 118

1. Pädev asutus peatab või tühistab ühe preparaadikategooria või kõikide preparaatide müügiloa, kui üks artiklis 41 sätestatud nõuetest on täitmata.

2. Lisaks artikliga 117 kehtestatud meetmetele võib pädev asutus peatada ravimitootmise või impordi kolmandatest riikidest või peatada või tühistada ühe preparaadikategooria või kõikide preparaatide tootmisloa, kui ei täideta artikleid 42, 46, 51 ja 112.

▼M4

Artikkel 119

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes.

▼B

XII JAOTIS

ALALINE KOMITEE

▼M7

Artikkel 120

Komisjon võtab vastu vajalikud muudatused, et kohandada I lisa vastavalt teaduse ja tehnika arengule. Need meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼M4

Artikkel 121

1. Komisjoni abistab ravimisektoris kaubanduse tehniliste tõkete kõrvaldamisega seotud direktiivide tehnika arenguga vastavaks kohandamisel inimtervishoius kasutatavate ravimite alaline komitee (edaspidi “alaline komitee”).

2. Kui viidatakse käesolevale lõikele, kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikleid 5 ja 7, võttes arvesse selle artiklis 8 sätestatut.

Otsuse 1999/468/EÜ artikli 5 lõikes 6 sätestatud tähtajaks kehtestatakse kolm kuud.

▼M7

2a. Käesolevale lõikele viitamisel kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikli 5a lõikeid 1 kuni 4 ja artiklit 7, võttes arvesse selle otsuse artikli 8 sätteid.

▼M4

3. Kui viidatakse käesolevale lõikele, kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikleid 4 ja 7, võttes arvesse selle artiklis 8 sätestatut.

Otsuse 1999/468/EÜ artikli 4 lõikes 3 sätestatud tähtajaks kehtestatakse üks kuu.

▼M7

4. Alalise komitee töökord avalikustatakse.

▼B

XIII JAOTIS

ÜLDSÄTTED

▼M4

Artikkel 122

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et asjaomased pädevad asutused annavad üksteisele artiklites 40 ja 77 nimetatud lubadele, artikli 111 lõikes 5 nimetatud sertifikaatidele või müügilubadele kehtestatud nõuete täitmise tagamiseks vajalikku teavet.

2. Liikmesriigid edastavad põhjendatud taotluse korral artikli 111 lõikes 3 nimetatud aruanded viivitamata teise liikmesriigi pädevatele asutustele.

3. Artikli 111 lõike 1 kohaselt langetatud otsused kehtivad kogu ühenduses.

Erandjuhtudel, kui liikmesriik ei saa rahvatervisega seonduvatel põhjustel artikli 111 lõike 1 kohase kontrolli tulemusena langetatud otsustega nõustuda, teavitab kõnealune liikmesriik viivitamata sellest

▼M4

komisjoni ja ravimiametit. Ravimiamet teavitab sellest asjaomaseid liikmesriike.

Kui komisjoni nendest lahkarvamustest teavitatakse, võib see pärast asjaomaste liikmesriikidega konsulteerimist paluda algse kontrolli teostanud inspektorilt uue kontrolli teostamist; inspektoriga võib kaasata veel kaks inspektorit liikmesriikidest, mis ei ole lahkarvamuse osapooled.

▼B

Artikkel 123

1. Iga liikmesriik võtab kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ametile tehakse viivitamata teatavaks otsused, mis on seotud müügilubade andmise, andmisest keeldumise või tühistamisega ja müügilubade andmisest keeldumise või tühistamise otsuste tühistamisega, samuti ravimitarnete keelustamisega või ravimi turult kõrvaldamisega, ning põhjendatakse selliseid otsuseid.

2. Müügiloa omanik on kohustatud viivitamata teavitama asjaomaseid liikmesriike kõikidest ravimi turustamise peatamiseks või ravimi turult kõrvaldamiseks võetud meetmetest ja vastavatest põhjustest, kui need on seotud ravimi tõhususe või rahvatervise kaitsega. Liikmesriigid tagavad, et kõnealune teave edastatakse ametile.

3. Liikmesriigid tagavad, et asjakohane teave lõigete 1 ja 2 kohaselt võetud meetmete kohta, mis võivad mõjutada rahvatervise kaitset kolmandates riikides, edastatakse viivitamata Maailma Tervishoiuorganisatsioonile ning sellekohane koopia saadetakse ametile.

4. Komisjon avaldab igal aastal ühenduses keelatud ravimite loetelu.

Artikkel 124

Liikmesriigid annavad üksteisele ühenduses toodetud ja turustatud homöopaatiliste ravimite kvaliteedi ja ohutuse tagamiseks vajalikku teavet, eelkõige artiklites 122 ja 123 nimetatud teavet.

Artikkel 125

Kõik käesolevas direktiivis nimetatud otsused, mille on teinud liikmesriigi pädev asutus, peavad olema üksikasjalikult põhjendatud.

Asjaomast poolt teavitatakse sellisest otsusest ning apellatsioonivõimalustest ja -tähtaegadest, mis tal kehtivate õigusaktide alusel on.

▼M4

Müügiloa väljastamise või tühistamise otsused kuuluvad avalikustamisele.

▼B

Artikkel 126

Ravimite müügiloa andmisest keeldutakse ja see peatatakse või tühistatakse ainult käesolevas direktiivis ettenähtud alustel.

Ravimite tootmise ja kolmandatest riikidest importimise peatamise ning ravimite tarnimise keelustamise või turult kõrvaldamise otsuse võib teha ainult artiklites 117 ja 118 ettenähtud alustel.

▼M4

Artikkel 126a

1. Teises liikmesriigis käesoleva direktiivi alusel loa saanud ravimi müügiloa või müügiloa taotluse puudumise korral võib liikmesriik rahvatervisega seonduvatel õigustatud põhjustel lubada nimetatud ravimi turustamist.

2. Kui liikmesriik seda võimalust kasutab, võtab ta vajalikud meetmed, et tagada käesoleva direktiivi nõuete, eriti V, VI, VIII, IX ja XI jaotises sätestatud nõuete täitmine.

3. Enne sellise loa väljastamist liikmesriik:

a) teavitab müügiloa omanikku liikmesriigis, kus asjaomane ravim on loa saanud, ettepanekust anda käesoleva artikli alusel luba asjaomasele ravimile; ning

b) palub selle riigi pädeval asutusel esitada artikli 21 lõikes 4 nimetatud hindamisaruanne ja nimetatud ravimi kehtiva müügiloa koopia.

4. Komisjon loob lõike 1 alusel loa saanud ravimite avaliku registri. Liikmesriigid teavitavad komisjoni kõikide ravimite müügilubade väljastamisest või lõppemisest lõike 1 alusel, teatades ka loa omaniku nime või firmanime ja püsiva aadressi. Komisjon teeb ravimite registrisse vastavad muudatused ja muudab registri oma kodulehel kättesaadavaks.

5. Hiljemalt 30. aprilliks 2008 esitab komisjon Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande käesoleva sätte kohaldamise kohta vajalike muudatusettepanekute tegemiseks.

Artikkel 126b

Sõltumatuse ja läbipaistvuse tagamiseks tagavad liikmesriigid, et lubade väljastamise eest vastutava pädeva asutuse töötajatel, ravimite lubade väljastamise ja järelevalvega seotud asjatundjatel ja ekspertidel puuduvad rahalised või muud huvid ravimitööstuses, mis võiksid nende erapooletust mõjutada. Need isikud esitavad igal aastal oma finantshuvide deklaratsiooni.

Lisaks tagavad liikmesriigid, et pädev asutus muudab avalikkusele kättesaadavaks enda ja oma komiteede töökorra, oma koosolekute päevakorrad ja protokollid koos vastuvõetud otsustega, hääletamise üksikasjade ja selgitustega, kaasa arvatud vähemuse arvamused.

▼B

Artikkel 127

1. Tootja, eksportija või importiva kolmanda riigi asutuste taotlusel tõendavad liikmesriigid, et ravimitootjal on tootmisluba. Liikmesriigid peavad selliste tõendite väljaandmisel kinni järgmistest tingimustest:

a) nad võtavad arvesse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni kehtivat halduskorraldust;

b) nad esitavad oma territooriumil lubatud ravimite, mida kavatsetakse eksportida, omaduste kokkuvõtte vastavalt artiklile 21.

2. Kui ravimitootjal puudub müügiluba, esitab ta lõikes 1 nimetatud tõendi andmise eest vastutavatele asutustele selgituse selle kohta, miks seda ei ole.

▼M4

Artikkel 127a

Kui ravimile väljastatakse luba vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004 ja teaduskomitee viitab oma arvamuses ettenähtud tingimustele või piirangutele ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise osas, nagu on sätestatud selle määruse artikli 9 lõike 4 punktis c, võetakse liikmesriikidele adressee-

▼M4

ritav otsus nimetatud tingimuste või piirangute kohaldamiseks vastu käesoleva direktiivi artiklites 33 ja 34 sätestatud korras.

Artikkel 127b

Liikmesriigid tagavad kasutamata või aegunud ravimite kohaste kogumissüsteemide olemasolu.

▼B

JAOTIS XIV

LÕPPSÄTTED

Artikkel 128

Direktiivid 65/65/EMÜ, 75/318/EMÜ, 75/319/EMÜ, 89/342/EMÜ, 89/343/EMÜ, 89/381/EMÜ, 92/25/EMÜ, 92/26/EMÜ, 92/27/EMÜ, 92/28/EMÜ ja 92/73/EMÜ, mida on muudetud II lisa A osas nimetatud direktiividega, tunnistatakse kehtetuks, ilma et see piiraks asjaomaste liikmesriikide kohustuste täitmist, mis on seotud II lisa B osas sätestatud tähtaegade rakendamisega.

Viiteid kehtetuks tunnistatud direktiividele tõlgendatakse viidetena käesolevale direktiivile ja loetakse vastavalt III lisa vastavustabelile.

Artikkel 129

Käesolev direktiiv jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Ühenduste Teatajas*.

Artikkel 130

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

▼M2

I LISA

RAVIMITE KATSETAMISEGA SEOTUD ANALÜÜTILISED, FARMAKOLOOGILIS-TOKSIKOLOOGILISED JA KLIINILISED STANDARDID NING PROTOKOLLID

SISUKORD

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted . . . . .

I osa: Standarditud nõuded müügiloa taotlemiseks . . . . .

1. Moodul 1: haldusteave . . . . .

1.1. Sisukord . . . . .

1.2. Taotlus vorm . . . . .

1.3. Kokkuvõte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta . . . . .

1.3.1. Ravimi omaduste kokkuvõte . . . . .

1.3.2. Märgistus ja infoleht . . . . .

1.3.3. Maketid ja näidised . . . . .

1.3.4. Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimiteomaduste kohta . . . . .

1.4. Teave ekspertide kohta . . . . .

1.5. Erinõuded mitmesuguste taotluste liikidepuhul . . . . .

1.6. Keskkonnaohu hindamine . . . . .

2. Moodul 2: kokkuvõtted . . . . .

2.1. Ammendav sisukord . . . . .

2.2. Sissejuhatus . . . . .

2.3. Ülevaade kvaliteedist . . . . .

2.4. Mittekliiniline ülevaade . . . . .

2.5. Kliiniline ülevaade . . . . .

2.6. Mittekliiniline kokkuvõte . . . . .

2.7. Kliiniline kokkuvõte . . . . .

3. Moodul 3: Keemia-, farmaatsia- või bioloogiaalane teave keemilisi ja/või bioloogilisi toimeaineid sisaldavate ainete kohta . . . . .

3.1. Vorm ja esitus . . . . .

3.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded . . . . .

3.2.1. Toimeaine(d) . . . . .

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta . . . . .

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess . . . . .

3.2.1.3. Toimeaine(te) iseloomustus . . . . .

3.2.1.4. Toimeaine(te) kontroll . . . . .

3.2.1.5. Etalonid või etalonained . . . . .

3.2.1.6. Toimeaine pakend ja sulgemine . . . . .

3.2.1.7. Toimeaine(te) püsivus . . . . .

3.2.2. Valmisravim . . . . .

3.2.2.1. Valmisravimi kirjeldus ja koostis . . . . .

3.2.2.2. Farmatseutiline arendus . . . . .

3.2.2.3. Valmisravimi tootmisprotsess . . . . .

3.2.2.4. Abiainete kontroll . . . . .

3.2.2.5. Valmisravimi kontroll . . . . .

3.2.2.6. Etalonid või etalomaterjalid . . . . .

3.2.2.7. Valmisravimi pakend ja sulgemine . . . . .

3.2.2.8. Valmisravimi püsivus . . . . .

4. Moodul 4: mittekliinilised andmed . . . . .

4.1. Vorm ja esitus . . . . .

4.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded . . . . .

4.2.1. Farmakoloogia . . . . .

▼M2

4.2.2. Farmakokineetika . . . .
4.2.3. Toksikoloogia . . . .

5. Moodul 5: kliiniliste uuringute andmed . . . .
5.1. Vorm ja esitus . . . .
5.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded . . . .
5.2.1. Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed . . . .
5.2.2. Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed . . . .
5.2.3. Farmakokineetilised uuringud inimesel . . . .
5.2.4. Farmakodünaamilised uuringud inimesel . . . .
5.2.5. Efektiivsuse ja ohutuse uuringud . . . .
5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed . . . .
5.2.5.2. Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed . . . .

5.2.6. Turustamisjärgste komuste aruanded . . . .
5.2.7. Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad . . . .

II osa: Müügiloa taotluse eritoimikud ja nõuded . . . .
1. Väljakujunenud meditsiiniline kasutus . . . .
2. Olemuselt sarnased ravimid . . . .
3. Eriolukordade puhul nõutav lisateave . . . .
4. Sarnased biopreparaadid . . . .
5. Kindlates kombinatsioonides kasutatavad ravimid . . . .
6. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumentatsioon . . . .
7. Segatüüpi müügiloataotlused . . . .

III osa: Erilaadsed ravimid . . . .
1. Biopreparaadid . . . .
1.1. Vereplasmast saadud ravimid . . . .
1.2. Vaktsiinid . . . .

2. Radiofarmatseutikumid ja prekursorid . . . .
2.1. Radiofarmatseutikumid . . . .
2.2. Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks . . . .

3. Homöopaatilised ravimid . . . .
4. Taimsed ravimid . . . .
5. Harva kasutatavad ravimid . . . .

IV osa: Kõrgtehnoloogilised ravimid . . . .
1. Geeniteraapia ravimid (inimpäritoluga ja ksenogeensed) . . . .
1.1. Mitmesugused geeniteraapia tooted . . . .
1.2. Erinõuded seoses mooduliga 3 . . . .

2. Somaatilise rakuteraapia ravimid (inimpäritoluga ja ksenogeensed) . . . .
3. Moodulitega 4 ja 5 seotud erinõuded geeniteraapia ravimitele ja somaatilise rakuteraapia ravimitele (inimpäritoluga ja ksenogeensetele) . . . .
3.1. Moodul 4 . . . .
3.2. Moodul 5 . . . .
3.2.1. Inimese farmakoloogia alased ja efektiivsusuuringud . . . .
3.2.2. Ohutus . . . .

4. Eriõiend ksenotransplantatsiooni ravimite kohta . . . .

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted

(1) Artikli 8 või artikli 10 lõike 1 kohase müügiloa taotlusele lisatud andmed ja dokumendid esitatakse vastavalt käesolevas lisas sätestatud

▼M2

nõuetele ning järgivad komisjoni poolt Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 2.B köites (“Teadanne inimtervishoius kasutatavate ravimite müügiloa taotlejatele. Toimiku esitus ja sisu. Ühine tehniline dokument (CTD)”) avaldatud juhiseid.

(2) Andmed ja dokumendid esitatakse viie moodulina. Moodulis 1 antakse Euroopa Ühenduses nõutavad haldusandmed; moodul 2 sisaldab teavet kvaliteedi kohta, kliiniliste ja mittekliiniliste uuringute kokkuvõtteid; moodul 3 annab keemia-, farmakoloogia- ja bioloogiaalast teavet; moodul 4 esitab mittekliinilised uuringud ja moodul 5 kliiniliste uuringute aruanded. Need esitusnõuded on ühised kõigis ICH ([1]) piirkondades (Euroopa Ühenduses, Ameerika Ühendriikides, Jaapanis). Nimetatud viis moodulit esitakse rangelt kehtiva vormi, sisu ja eespool viidatud köite 2 B osas (“Teadanne taotlejatele”) üksikasjalikult kirjeldatud nummerdamissüsteemi järgi.

(3) Euroopa Ühenduse ühise tehnilise dokumendi esitusnõudeid kohaldatakse iga liiki müügitaotluste suhtes, olenemata rakendatavast menetlusest (s.o tsentraliseeritud, vastastikusel tunnustamisel rajanev või siseriiklik) ja sellest, kas seda rakendatakse täielikult või lühendatud kujul. Neid kohaldatakse ka kõigi tooteliikide suhtes, mis sisaldavad uusi keemilisi ühendeid (NCE), radiofarmatseutikume, vereplasmasaadusi, vaktsiine, taimseid ravimeid jne.

(4) Müügiloa taotluse toimikut koostades juhinduvad taotlejad ka Ravimpreparaatide komitee vastu võetud ja Euroopa Ravimhindamisameti (EMEA) avaldatud inimtervishoius kasutatavate ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alastest teaduslikest suunistest, samuti teistest ühenduse farmaatsiaalastest suunistest, mis komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade eri köidetes.

(5) Kvaliteeti (keemiline, farmatseutiline ja bioloogiline) käsitleva toimikuosa puhul tuleb kasutada kõiki monograafiaid, kaasa arvatud üldmonograafiad ja Euroopa Farmakopöa üldpeatükid.

(6) Tootmisprotsess peab vastama komisjoni direktiivi 91/356/EMÜ (millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite hea tootmistava (GMP) põhimõtted ja suunised) ([2]) nõuetele ning GMP põhimõtetele ja suunistele, mis komisjon on avaldanud “Euroopa Ühenduse ravimeeskirjade” 4. köites.

(7) Taotluses esitatakse kogu asjaomase ravimi hindamiseks vajalik teave olenemata sellest, kas see on ravimi suhtes soodne või ebasoodne. Asjakohased üksikasjad esitatakse eelkõige ravimi mittetäielike või lõpetamata farmakoloogilis-toksikoloogiliste kliiniliste katsetuste või uuringute kohta ja/või taotlusega hõlmamata ravinäidustustesse puutuvate lõpetatud uuringute kohta.

(8) Kõik Euroopa Ühenduses läbiviidud kliinilised katsetused peavad vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes) ([3]) nõuetele. Et Euroopa Ühenduses kasutamiseks mõeldud ravimite Euroopa Ühenduses tehtud kliinilisi uuringuid saaks taotluse hindamisel arvesse võtta, tuleb need kavandada, läbi viia ja neist aru anda vastavalt asjakohastele headele kliinilistele tavadele ja eetilistele põhimõtetele, juhindudes direktiivi 2001/20/EÜ sätetega samaväärsetest printsiipidest. Uuringud viiakse läbi näiteks kooskõlas Helsingi deklaratsioonis sätestatud eetiliste põhimõtetega.

(9) Mittekliinilised (farmakoloogilis-toksikoloogilised) katsetused viiakse läbi vastavalt nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ (heade laboratooriumitavade põhimõtete kohaldamist ja nende keemiliste ainete testimise ajal kasutamise kontrolli käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta) ([4]) ja 88/320/EMÜ (heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta) ([5]) sätestatud häid laboritavasid käsitlevatele põhimõtetele.

(10) Liikmesriigid tagavad samuti, et kõik loomkatsed viiakse läbi kooskõlas nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiiviga 86/609/EMÜ

([1]) Inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvaheline konverents.
([2]) EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.
([3]) EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.
([4]) EÜT L 15, 17.1.1987, lk 29.
([5]) EÜT L 145, 11.6.1988, lk 35.

▼M2

katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitsega seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta.

(11) Et aidata kaasa kasulikkuse/ohtlikkuse hindamisele, esitatakse pädevale asutusele igasugune esialgses taotluses märkimata uus teave ning ravimijärelevalve teel saadud teave. Pärast müügiloa andmist esitatakse pädevale asutusele komisjoni määruste (EÜ) nr 1084/2003 ([1]) ja (EÜ) nr 1085/2003 ([2]) nõuete kohaselt, või vajaduse korral siseriiklike sätete ning komisjoni avaldatud "Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade" 9. köite nõuete kohaselt igasugused muutused toimiku andmetes.

Lisa on jaotatud neljaks osaks:

— I osa kirjeldab taotluse vorminõudeid, toote omaduste kokkuvõtet, märgistuse, infolehe ja esituse nõudeid standarditud taotluse puhul (moodulid 1–5).

— II osa näeb ette erandi "Eritaotlused", s.o väljakujunenud meditsiinilise kasutuse, sarnaste toodete, kindlakskujunenud ravimikombinatsioonide, sarnaste biopreparaatide, eriliste asjaolude või segatüüpi taotluse puhuks (osaliselt bibliograafial ning osaliselt tegelikel uuringutel põhinevad).

— III osa käsitleb eritaotluste nõudeid biopreparaatide puhul (plasma põhitoimik; vaktsiiniantigeeni põhitoimik), radiofarmatseutikumide, homöopaatiliste ravimite, taimsete ravimite ja harvakasutatavate ravimite puhul.

— IV osa pealkirjaga "Kõrgtehnoloogilised ravimid" käsitleb erinõudeid geeniteraapia ravimite korral (milles kasutatakse autoloogseid või allogeenseid inimgeene või ksenogeenset süsteemi), loomse või inimpäritoluga rakuteraapia ravimite ning ksenogeense transplantatsiooni ravimite korral.

I OSA

STANDARDITUD NÕUDED MÜÜGILOA TAOTLEMISEKS

1. MOODUL 1: HALDUSTEAVE

1.1. **Sisukord**

Esitatakse müügiloa taotlemise toimiku moodulite 1–5 ammendav sisukord.

1.2. **Taotluse vorm**

Taotluse objektiks oleva ravimi kohta märgitakse selle nimetus ja toimeaine või -ainete nimetus või nimetused, ravimvorm, manustamisviis, toimeainekogus ja lõplik esitusviis, k.a pakendid.

Märgitakse taotleja nimi ja aadress, samuti tootjate nimed ja aadressid ning eri tootmisetappide toimumiskohad (sh valmistoote ja toimeaine(te) tootja(d)) ning vajaduse korral importija nimi ja aadress.

Taotleja märgib, millist liiki taotlusega on tegemist ja millised näidised on sellele lisatud.

Haldusandmetele lisatakse artiklis 40 määratletud tootmisloa koopia, loa andnud riikide loetelu, liikmesriikide poolt heakskiidetud kokkuvõtete koopiad ravimite omaduste kohta vastavalt artiklile 11 ja nende riikide loetelu, kellele taotlus on esitatud.

Nagu osutatud taotluse vormis, peab taotleja märkima muu hulgas üksikasjad taotluse objektiks oleva ravimi kohta, taotluse õigusliku aluse, müügiloa ja tootmisettevõtte soovitava omaniku, harvakasutatavate ravimite staatusega seotud teabe, teadusliku hinnangu ja pediaatrilise arenduskava.

1.3. **Kokkuvõte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta.**

1.3.1. *Ravimi omaduste kokkuvõte*

Taotleja esitab artikli 11 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

([1]) EÜT L 159, 27.6.2003, lk 1.
([2]) EÜT L 159, 27.6.2003, lk 24.

▼M2

1.3.2. *Märgistus ja infoleht*

Esitatakse ettepanek sise- ja välispakendi märgistuse ja infolehe sisu kohta. Need peavad olema kooskõlas kohustuslike elementide loeteluga, mis on toodud inimtervishoius kasutatavate ravimite märgistust (artikkel 63) ja infolehti (artikkel 59) käsitlevas V jaotises.

1.3.3. *Maketid ja näidised*

Peale selle esitab taotleja asjaomase ravimi sise- ja välispakendi näidised või maketid, märgistuse ja infolehed.

1.3.4. *Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimite omaduste kohta.*

Koos taotluse juurde kuuluva haldusteabega esitab taotleja artiklite 11 ja 21 kohased koopiad kõigist ravimi omaduste kokkuvõtetest, mis on liikmesriikide poolt heaks kiidetud, ning loetelu riikidest, kus taotlus on sisse antud.

1.4. **Teave ekspertide kohta**

Vastavalt artikli 12 lõikele 2 peavad eksperdid esitama üksikasjalikud aruanded oma tähelepanekutest dokumentide kohta ning müügiloa taotlusse, eriti moodulitesse 3, 4 ja 5 (vastavalt keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalane dokumentatsioon, mittekliiniliste uuringute dokumentatsioon ning kliiniliste uuringute dokumentatsioon) kuuluvate andmete kohta. Ekspertide aruanne sisaldab kriitilist hinnangut ravimi kvaliteedi ning loomade ja inimestega tehtud uuringute kohta ning kõiki hindamisega seotud asjakohaseid andmeid.

Need nõuded täidetakse kvaliteeti käsitleva, mittekliinilise (andmed loomadega tehtud katsetest) ja kliinilise ülevaate esitamisega, mis paigutatakse müügiloa taotluse toimiku moodulisse 2. Moodulis 1 esitatakse ekspertide allkirjadega deklaratsioon koos lühikese ülevaatega nende hariduskäigust, praktilisest ettevalmistusest ja kogemustest. Ekspertidel peab olema sobiv tehniline või kutsealane kvalifikatsioon. Tehakse teatavaks eksperdi ja taotleja kutsealane seotus.

1.5. **Erinõuded mitmesuguste taotluse liikide puhul.**

Erinõudeid mitmesugustele taotluse liikidele käsitletakse käesoleva lisa II osas.

1.6. **Keskkonnaohu hindamine**

Vajadusel sisaldavad müügiloa taotlused ohuhindamist, mis annab ülevaate ravimi kasutamise ja kõrvaldamisega seotud ohtudest keskkonnale ning sisaldab ettepanekut asjakohase märgistuse kohta. Antakse ülevaade GMOsid (geneetiliselt muundatud organisme) sisaldavate või neist koosnevate ravimite (muundatud organismide tahtliku keskkonda viimist käsitleva ning nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistava Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiivi 2001/18/EÜ ([1]) artikli 2 tähenduses) keskkonda viimisega seotud ohtudest.

Keskkonnaohtlikkusega seotud teave paigutatakse mooduli 1 juurde liite kujul.

See teave esitatakse direktiivi 2001/18/EÜ sätete kohaselt, võttes arvesse kõiki komisjoni poolt seoses nimetatud direktiivi rakendamisega avaldatud suunisdokumente.

Teave sisaldab:

— sissejuhatust,

— koopiat igast pädeva ametiasutuse väljastatud kirjalikust loast või lubadest geneetiliselt muudetud organismide tahtlikuks keskkonda viimiseks katse- või arenduseesmärgil, nagu on sätestatud direktiivi 2001/18/EÜ B osas,

— direktiivi 2001/18/EÜ II–IV lisas nõutud teavet, kaasa arvatud avastamis- ja identifitseerimismeetodid ning GMO kordumatu kood, lisaks igasugune keskkonnaohu hindamiseks vajalik täiendav teave GMO või asjaomase toote kohta,

([1]) EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1.

▼M2

— keskkonnaohu hindamise aruannet, mis on koostatud direktiivi 2001/18/EÜ III ja IV lisas kindlaksmääratud teabe põhjal ja kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisaga,

— eespool nimetatud teabest ja keskkonnaohu hindamisest olenevalt järeldusi, milles esitatakse asjakohane riskijuhtimise strateegia, mis GMOst ja kõnesolevast tootest lähtudes vajadusel hõlmavad müügijärgse järelevalve kava ning mis tahes konkreetsete üksikasjade kindlakstegemist, mis peavad olema esitatud kokkuvõttes toote omaduste, märgistuse ja infolehe kohta,

— asjakohaseid meetmeid avalikkuse teavitamiseks.

Lisatakse koostaja allkiri ja koostamise kuupäev, teave koostaja hariduskäigu, praktilise väljaõppe ja töökogemuste kohta ning koostaja ja taotleja seotuse kohta.

2. MOODUL 2: KOKKUVÕTTED

Selle mooduli eesmärk on kokku võtta müügiloa taotluse toimiku moodulites 3, 4 ja 5 sisalduvad keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed, mittekliinilised andmed ja kliinilised andmed ning esitada käesoleva direktiivi artiklis 12 kirjeldatud aruanded/ülevaated.

Tuuakse välja kriitilised seisukohad koos analüüsidega. Esitatakse tabelitega täiendatud faktikokkuvõtted. Neis aruannetes antakse ristviited tabelitele või moodulis 3 (keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed), moodulis 4 (mittekliinilised andmed) ja moodulis 5 (kliinilised andmed) esitatud põhilistele dokumentidele.

Moodulis 2 sisalduv teave esitatakse vastavalt “Teadaande taotlejatele” köites 2 antud vormi, sisu ja nummerdamist kirjeldavatele juhistele. Ülevaated ja kokkuvõtted peavad vastama alljärgnevalt sätestatud peamistele põhimõtetele ja nõuetele.

2.1. **Ammendav sisukord**

Moodul 2 sisaldab moodulites 2–5 esitatud teadusalase dokumentatsiooni sisukorda.

2.2. **Sissejuhatus**

Esitatakse teave taotluse objektiks oleva ravimi farmakoloogilise rühma, toimemehhanismi ja kavandatava kliinilise kasutuse kohta.

2.3. **Ülevaade kvaliteedist**

Kvaliteediülevaates esitatakse ülevaatlikult keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaste andmetega seotud teave.

Tõstetakse esile kvaliteediga seotud olulisi kriitilisi näitajaid ja küsimusi, antakse põhjendused juhtumitele, mil pole järgitud asjakohaseid suuniseid. See dokument järgib mooduli 3 teemat ja toob välja vastavad üksikasjalikud andmed.

2.4. **Mittekliiniline ülevaade**

Nõutav on ravimi loomkatsete ja *in vitro* katsetuste terviklik ja kriitiline hindamine. Arutletakse katsetuste strateegia üle, esitatakse selle põhjendused ja asjakohastest suunistest kõrvalekaldumise põhjused.

Välja arvatud biopreparaatide puhul, esitatakse hinnang lisandite ja laguproduktide sisalduse kohta ning prognoositakse nende võimalikku farmakoloogilist ja toksikoloogilist mõju. Kajastatakse mittekliinilistes katsetes kasutatud ühendi ning turustatava toote vaheliste farmakodünaamika, keemilise vormi ja lisanditesisalduse erinevuste võimalikke tagajärgi.

Biopreparaatide puhul hinnatakse mittekliinilistes uuringutes ja kliinilistes uuringutes kasutatud materjali ning turustatava toote võrreldavust.

Uued abiained peavad läbima ohutuse erihindamise.

Määratletakse ravimi mittekliinilistes katsetustes tõestatud omadused ja arutletakse ohutusalaste tähelepanekute tagajärgede üle kavatsetava kasutusviisi puhul inimestel.

2.5. **Kliiniline ülevaade**

Kliiniline ülevaade peab andma kliinilises kokkuvõttes ja moodulis 5 sisalduvate kliiniliste andmete kriitilise analüüsi. Esitatakse lähenemis-

▼M2

viis ravimi kliinilisele arendusele, kaasa arvatud uuringute kavandamine, nendega seotud otsustused ning nende läbiviimise käik.

Esitatakse lühike ülevaade kliinilistest tähelepanekutest, sealhulgas tähtsad kitsendused ning kliinilistel uuringutel põhinev kasulikkuse ja ohtude hinnang. Tõlgendatakse viisi, kuidas efektiivsuse ja ohutuse alased tähelepanekud toetavad kavandatavaid annuseid ja kasutusnäidustusi ning hinnatakse, kuidas toote omaduste kokkuvõte ja muud käsitlusviisid aitavad kasulikkust optimeerida.

Seletatakse arenduses käsitletud efektiivsuse või ohutuse küsimusi ja lahendamata probleeme.

2.6. **Mittekliiniline kokkuvõte**

Esitatakse loomadel ja *in vitro* läbi viidud farmakoloogiliste, farmakokineetiliste ja toksikoloogiliste uuringute tulemused ning kirjalikud tabelite vormis kokkuvõtted järgmises järjestuses:

— Sissejuhatus

— Kirjalik farmakoloogiline kokkuvõte

— Farmakoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik farmakokineetiline kokkuvõte

— Farmakokineetiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik toksikoloogiline kokkuvõte

— Toksikoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

2.7. **Kliiniline kokkuvõte**

Esitatakse üksikasjalik faktiline kokkuvõte moodulis 5 sisalduvast kliinilisest teabest ravimi kohta. See hõlmab kõigi biofarmatseutiliste, kliinilise farmakoloogia alaste ning kliinilise efektiivsuse ja ohutuse alaste uuringute tulemusi. Tuleb anda ülevaade igast üksikuuringust.

Kokkuvõtlik kliiniline teave esitatakse järgmises järjestuses:

— Kokkuvõte biofarmaatsia alastest uuringutest ja nendega seotud analüüsimeetoditest

— Kokkuvõte kliinilis-farmakoloogilistest uuringutest

— Kokkuvõte kliinilise tõhususe kohta

— Kokkuvõte kliinilise ohutuse kohta

— Ülevaated üksikuurimustest

3. MOODUL 3: KEEMIA-, FARMAATSIA- JA BIOLOOGIAALANE TEAVE KEEMILISI JA/VÕI BIOLOOGILISI TOIMEAINEID SISALDAVATE AINETE KOHTA

3.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 3 üldine plaan on järgmine:

— Sisukord

— Andmekorpus

— *Toimeaine*

Üldine teave

— Nimetused

— Struktuur

— Üldomadused

Tootmine

— Tootja(d)

— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus

— Materjalide kontroll

— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll

▼M2

— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

— Tootmisprotsessi arendus

Iseloomustus

— Struktuuri ja muude omaduste selgitused

— Lisandid

Toimeaine kontroll

— Spetsifikaat

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Partiide kaupa tehtavad analüüsid

— Spetsifikaadi põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused

— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus

— Andmed püsivuse kohta

— ÎValmisravim

Ravimi kirjeldus ja koostis

Farmatseutiline arendus

— Ravimi koostisosad

  — Toimeaine

  — Abiained

— Ravim

  — Koostise arendus

  — Üledoosid

  — Füüsikalis-keemilised ja bioloogilised omadused

— Tootmisprotsessi arendus

— Pakendite sulgemise süsteem

— Mikrobioloogilised täiendid

— Vastavus

Tootmine

— Tootja(d)

— Partii koostis

— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus

— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll

— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

Abiainete kontroll

— Spetsifikaadid

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Spetsifikaatide põhjendus

— Inim- või loomse päritoluga abiained

— Uued abiained

▼M2

Valmisravimi kontroll

— Spetsifikaadid

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Partiide kaupa tehtavad analüüsid

— Lisandite iseloomustus

— Spetsifikaatide põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused

— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus

— Andmed püsivuse kohta

— Liited

— Rajatised ja sisseseade (üksnes biopreparaatide puhul)

— Juhuslike lisandite ohutuse hinnang

— Abiained

— Täiendav Euroopa Ühenduse teave

— Ravimi tootmisprotsessi valideerimise skeem

— Meditsiiniseadmed

— Vastavussertifikaadid

— Ravimid, mis sisaldavad või mille tootmisel kasutatakse loomse ja/või inimpäritoluga materjale (TSE menetlus)

— Viited kirjandusele

3.2. **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

(1) Esitatavad keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed peavad sisaldama nii toimeaine kui valmisravimi osas kogu asjakohast teavet järgmiste punktide kohta: arendus, tootmisprotsess, iseloomustus ja omadused, kvaliteedikontrolli toimingud ja nõuded, püsivus ning koostise kirjeldus ja valmisravimi esitus.

(2) Teave esitatakse kahes peamises jaos, millest üks käsitleb vastavalt toimeainet või toimeaineid ja teine valmisravimit.

(3) Käesolevas moodulis antakse lisaks üksikasjalik teave toimeaine(te) tootmiseks kasutava(te) lähte- ja toorainete kohta ja valmistootes sisalduvate abiainete kohta.

(4) Kõiki toimeaine ja valmisravimi kontrollimise võtteid ja meetodeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et pädeva asutuse taotlusel oleks võimalik nende kordamise teel teha kontrollkatseid. Kõik katsemenetlused peavad vastama oma aja teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemele ning olema valideeritud; esitatakse valideerimisuuringute tulemused. Kui kasutatakse Euroopa farmakopöas kirjeldatud katsemenetlusi, asendatakse need kirjeldused asjakohaste ja üksikasjalike viidetega monograafiatele ja üldpeatükkidele.

(5) Euroopa farmakopöa monograafiaid kohaldatakse kõigi selles loetletud ainete, preparaatide ja ravimvormide suhtes. Teiste ainete puhul võib iga liikmesriik nõuda oma riikliku farmakopöa kasutamist.

Kuid juhul, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud lähteaine on toodetud viisil, mis võib jätta lisandeid, mida ei ole farmakopöa monograafia alusel kontrollitud, tuleb teatavaks teha kõnealused lisandid ning nende suurimad lubatud piirnormid ning esitada sobiva katsemenetluse kirjeldus.

▼M2

Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon osutub aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa omanikult asjakohasemaid spetsifikatsioone. Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa omanik esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed oletatava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

Euroopa farmakopöas kirjeldatud analüüsimenetluste kasutamisel asendatakse see kirjeldus igas asjakohases jaos asjaomase üksikasjaliku viitega monograafia(te)le ja üldpeatükile.

(6) Juhul, kui lähteainet, toorainet, toimeainet või abiainet või -aineid ei ole kirjeldatud Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine. Sellisel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse monograafias sisalduvate analüüsimenetluste valideerimine ning tõlge.

(7) Kui toimeaine ja/või lähte- ja tooraine või abiaine(d) esinevad mõnes Euroopa farmakopöa monograafias, võib taotleja taotleda vastavussertifikaati, mis, juhul kui selle on välja andnud Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraat, esitatakse käesoleva mooduli asjakohases jaos. Need Euroopa farmakopöa monograafiale vastavuse sertifikaadid võivad asendada vastava jao käesolevas moodulis kirjeldatud andmeid. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tootmisprotsessi ei ole muudetud pärast vastavussertifikaadi saamist Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt.

(8) Täpselt määratletud toimeaine korral võib toimeaine tootja või taotleja esitada:

i) tootmisprotsessi üksikasjaliku kirjelduse;

ii) kvaliteedikontrolli tootmise ajal; ja

iii) protsessi valideerimise,

mille toimeaine tootja annab eraldi dokumendina toimeaine põhitoimiku kujul vahetult pädevale asutustele.

Sel juhul esitab tootja taotlejale siiski kõik andmed, mida taotleja võib vajada ravimi eest vastutuse võtmisel. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata. Sellist muutmistaotlust tõendavad dokumendid ja andmed esitatakse pädevatele asutustele; need dokumendid ja andmed edastatakse ka taotlejale, kui need puudutavad toimeaine põhitoimiku avatud osa.

(9) Loomade spongioosse entsefalopaatia edasikandumise vältimise erimeetmed (mäletsejalistelt saadud materjalide puhul): taotleja peab igas tootmisprotsessi järgus tõendama kasutatavate materjalide vastavust “Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks” ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu Teatajas. Vastavust nimetatud juhistele saab tõendada üksnes Euroopa Ravimikvaliteedi Direktoraadi välja antud asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadiga või siis vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

(10) Esitatakse võimalikest juhuslikest lisanditest (viiruslikest või mitteviiruslikest) tuleneva ohu hindamist käsitlev teave, mis on sätestatud asjakohastes juhistes või Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias ja üldpeatükis.

(11) Kirjeldatakse asjakohase üksikasjalikkusega mis tahes eriseadeldisi ja sisseseadet, mida võidakse kasutada mõnes ravimi tootmisprotsessi järgus või kontrolltoimingute käigus.

(12) Vajadusel ja vastava nõude olemasolul esitatakse ühenduse meditsiiniseadmeid käsitlevate õigusaktidega nõutud Euroopa Ühenduse märgistus.

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele:

▼M2

3.2.1. *Toimeaine(d)*

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta

a) Esitatakse teave toimeaine nimetuste kohta, kaasa arvatud soovituslik rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN), nimetus Euroopa farmakopöas ning vajadusel keemilised nimetused.

Samuti esitatakse struktuurivalem, sealhulgas nii suhteline kui absoluutne stereokeemiline valem, molekulivalem ja suhteline molekulmass. Biopreparaatide puhul tuleb vajadusel esitada aminohapete järjestuse skeem ja suhteline molekulmass.

Esitatakse loetelu toimeaine füüsikalis-keemilistest ja muudest asjakohastest omadustest, biopreparaatide puhul kaasa arvatud bioloogiline aktiivsus.

b) Käesolevas lisas kasutatud mõiste *lähtematerjalid* tähistab kõiki materjale, millest toodetakse või ekstraheeritakse toimeainet.

Biopreparaatide puhul tähistab *lähtematerjal* mis tahes bioloogilise päritoluga materjali, näiteks mikroorganisme, taimseid või loomseid kudesid või organeid, inim- või loomse päritoluga rakke või vedelikke (kaasa arvatud veri ja vereplasma) ja biotehnoloogilisi rakustruktuure (rekombinantsed või mitterekombinantsed rakusubstraadid, kaasa arvatud tüvirakud).

Biopreparaat on toode, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline aine on aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi katseid tootmisprotsessi ja selle kontrolliga. Biopreparaatideks loetakse järgmisi tooteid: immunoloogilised ravimid ning inimese verest ja inimese vereplasmast saadud ravimid vastavalt artikli 1 lõigete 4 ja 10 määratlustele; ravimid, mis kuuluvad määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osa reguleerimisalasse; kõrgtehnoloogilised ravimid käesoleva lisa IV osa määratluses.

Mis tahes muid toimeaine(te) valmistamiseks või ekstraheerimiseks kasutatavad aineid, millest toimeainet otseselt ei eraldata, näiteks reaktiive, kasvusubstraate, vasikaloote seerumit, lisaaineid, kromatograafias kasutatavaid puhvreid jne loetakse toormaterjalideks.

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess

a) Toimeaine tootmise protsessi kirjeldus annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine tootmisega. Et tootmisprotsessi ja selle kontrolli piisavalt kirjeldada, tuleb esitada ameti avaldatud juhistes sätestatud asjakohane teave.

b) Loetletakse kõik toimeaine(te) tootmiseks vajalikud materjalid, näidates millises tootmisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrolli kohta. Esitatakse teave, mis tõendab materjalide vastavust nende kavandatud kasutusviisi kohastele standarditele.

Loetletakse toormaterjalid ning dokumenteeritakse andmed nende kvaliteedi ja kontrollimise kohta.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad ning kõik toomise ja katsetamisega seotud kavandatavad tootmiskohad ja -rajatised.

c) Biopreparaatide puhul kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

Lähtematerjalide päritolu ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse.

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peavad taotlejad tõestama, et toimeaine vastab "Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks" ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Rakupankade kasutamisel tõendatakse, et rakuomadused on püsinud muutumatuna tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.

▼M2

Külvimaterjale, rakupanku, seerumi- ja plasmasegusid ning muid bioloogilise päritoluga aineid ja võimaluse korral nende lähtematerjale kontrollitakse juhuslike lisandite suhtes.

Kui potentsiaalsete haigusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida seejärel tuleb kinnitada.

Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine külvipartiide süsteemil ja loodud rakupankadel. Bakteri- ja viirusevaktsiinide puhul on vaja nakkusetekitaja omadused külvides tõestada. Lisaks sellele on elusvaktsiinide puhul vaja külvides tõestada omaduste nõrgenemise püsivus; kui see ei ole piisav, esitatakse ka tõendusmaterjal nõrgenemise kohta tootmisjärgus.

Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul kirjeldatakse lähtematerjali päritolu ja kriteeriume ning kogumis-, transportimis- ja säilitamismenetlusi ja dokumenteeritakse need.

Kirjeldatakse tootmisrajatisi ja -sisseseadet.

d) Vajadusel esitatakse igas kriitilises järgus tehtud kontrollkatsed ja heakskiitmiskriteeriumid, teave kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning tootmisprotsessi valideerimise ja/või hindamise uuringud.

e) Kui potentsiaalsete nakkusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida on vaja kinnitada viirusohutuse hindamist käsitlevas jaos.

f) Esitatakse toimeaine tootmisprotsessis ja/või tootmispaigas arenduse käigus tehtud muudatuste kirjeldused.

3.2.1.3. Toimeaine(te) iseloomustus

Esitatakse toimeaine struktuuri ja muid omadusi selgitavad andmed.

Esitatakse mis tahes füüsikalis-keemilistel ja/või immunokeemilistel ja/või bioloogilistel meetoditel põhinevate toimeainete struktuuri kinnitus ning teave lisandite kohta.

3.2.1.4. Toimeaine(te) kontroll

Esitatakse üksikasjalik teave toimeainete tavapäraseks kontrollimiseks kasutatavate spetsifikatsioonide, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta ning spetsifikatsioonide valiku põhjendus.

Esitatakse arenduse käigus toodetud üksikpartiide kontrolli tulemused.

3.2.1.5. Etalonid või etalonained

Märgitakse etalonpreparaadid või standardid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult. Vajaduse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonmaterjale.

3.2.1.6. Toimeaine pakend ja sulgemine

Esitatakse toimeaine pakendi ja sulgemissüsteemi(de) kirjeldus ja nende spetsifikatsioonid.

3.2.1.7. Toimeaine(te) püsivus

a) Võetakse kokku läbiviidud uuringud, kasutatud protokollid ja uuringute tulemused.

b) Asjakohases vormis tuuakse ära püsivusalaste uuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks kasutatud analüüsivõtete kohta ja nende võtete valideerimise kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgse püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

3.2.2. *Valmisravim*

3.2.2.1. Valmisravimi kirjeldus ja koostis

Esitatakse valmisravimi kirjeldus ja selle koostis. See teave peab sisaldama ravimvormi ja koostise kirjeldust koos valmisravimi kõigi koostisosade loeteluga, nende sisaldusega ühes ühikus ja igaühe funktsiooniga järgmiste ainete puhul:

▼M2

— toimeaine(d),

— abiainete komponendid, olenemata nende olemusest ja kasutatud kogusest, k.a värvained, säilitusained, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid, aromaatained jne,

— neelamiseks või muul viisil patsiendile manustamiseks mõeldud ravimite kattekomponendid, nt kapslid, želatiinkapslid, rektaalselt manustatavad kapslid, kaetud tabletid, kilekattega tabletid jne,

— kõnealustele andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamis- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa.

Olenemata artikli 8 lõike 3 punkti c sätete kohaldamisest, on ravimikomponentide kirjeldamisel kasutatavad tavamõisted järgmised:

— Euroopa farmakopöasse või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul: kõnealuse monograafia põhinimetus koos viitega asjaomasele farmakopöale,

— muude ainete puhul Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN) või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,

— värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt nõukogu 12. detsembri 1977. aasta direktiivile 78/25/EMÜ ravimites lubatud värvaineid käsitlevate liikmesriikide eeskirjade ühtlustamise kohta [1] ja/või Euroopa Parlamendi ja nõukogu 30. juuni 1994. aasta direktiivile 94/36/EÜ toiduainetes kasutatavate värvainete kohta. [2]

Ravimite toimeainete kvantitatiivsete andmete esitamisel on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja täpsustada selle massi või bioloogilise aktiivsuse ühikute arvu kas iga toimeaine doosiühiku või massi- või mahuühiku kohta.

Ühendites või derivaatides esinevate toimeainete puhul märgitakse kogus üldmassina ja vajaduse korral molekuli aktiivosa või -osade massina.

Ravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liikmesriigis müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, esitatakse toimeaine kvantitatiivsed andmed süstemaatiliselt molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud ravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa molekulaarselt määratleda. Kui Maailma Tervishoiuorganisatsioon on määratlenud rahvusvahelise bioloogilise aktiivsuse ühiku, siis kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav.

3.2.2.2. Farmatseutiline arendus

See peatükk on pühendatud arendusalastele uuringutele, mida tehakse annustamise, tootmisprotsessi, koostise, pakendite sulgemise süsteemi, mikrobioloogiliste täienduste ja kasutamisjuhendi kooskõlla viimiseks müügiloa taotluse toimikus märgitud kavatsetava kasutusviisiga.

Peatükis kirjeldatavad uuringud erinevad spetsifikatsioonide järgi tehtavatest kontrollkatsetest. Osutatakse ja kirjeldatakse koostise ja töötlemisvõtete kriitilisi näitajaid, mis võivad mõjutada partii reprodutseeritavust, ravimi efektiivsust ja kvaliteeti. Vajadusel viidatakse toetavatele lisaandmetele müügiloa taotluse mooduli 4 (Mittekliiniliste uuringute andmed) ja mooduli 5 (Kliiniliste uuringute andmed) asjakohastes peatükkides.

[1] EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18.
[2] EÜT L 237, 10.9.1994, lk 13.

▼M2

a) Dokumenteeritakse toimeaine sobivus abiainetega ning tähtsamad füüsikalis-keemilised näitajad, mis võivad mõjutada valmisravimi efektiivsust või kombineeritud ravimi eri toimeainete omavahelist kokkusobivust.

b) Põhjendatakse abiainete valikut, eriti igaühe otstarbe ja kontsentratsiooni seisukohast.

c) Kirjeldatakse valmistoote arendust, arvestades kavandatavat manustamis- ja kasutamisviisi.

d) Põhjendatakse muudatusi ettenähtud kontsentratsioonis.

e) Kui tegemist on füüsikalis-keemiliste ja bioloogiliste omadustega, osutatakse igale valmistoote efektiivsust mõjutavale näitajale ning dokumenteeritakse need.

f) Kajastatakse tootmisprotsessi valikut ja optimeerimist ning erinevusi põhiliste kliiniliseks katsetamiseks mõeldud partiide tootmises kasutatud protsessi ja kavandatava valmisravimi tootmisprotsessi vahel.

g) Dokumentaalselt kajastatakse valmistoote ladustamiseks, veoks ja kasutamiseks mõeldud pakendamise ja pakendite sulgemise süsteeme. Võib osutuda vajalikuks käsitleda pakendi ja ravimi vahelist võimalikku vastasmõju.

h) Ravimvormi mikrobioloogilised lisandid steriilse ja mittesteriilse toote korral peavad olema kooskõlas Euroopa farmakopöa ettekirjutustega ja nende kohaselt kirjeldatud.

i) Märgistamiseks vajaliku toetava lisateabe andmisel tuleb dokumenteerida valmistoote sobivus lahjendusvedelikega või doseerimisvahenditega.

3.2.2.3. Valmisravimi tootmisprotsess

a) Artikli 8 lõike 3 punkti d kohasele müügiloataotlusele lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

Selleks peab kirjeldus sisaldama vähemalt järgmist:

— valmistamise eri etapid, kaasa arvatud kontrollimisvõtted ja heakskiitmise kriteeriumid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides ebasoovitavaid muutusi,

— pideva tootmise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,

— eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks, kui kasutatakse ebastandardset valmistamisviisi või kui see on ravimi seisukohast äärmiselt oluline,

— steriilsete ravimite puhul kasutatud steriliseerimisprotsesside ja/või aseptiliste meetodite üksikasjad,

— partiide koostamise üksikasjalik skeem.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ning iga tootmise ja katsetamisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.

b) Lisatakse andmed tootmisprotsessi vaheetappidel tootmisprotsessi muutumatuse tagamiseks tehtavate kontrollkatsete kohta.

Sellised katsed on olulised selleks, et kontrollida ravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepaneku rakendada lõpptoote kontrollimisel sellist analüüsimeetodit, mis ei näe ette kõikide toimeainete kontrolli (või kõikide selliste abiainekomponentide kontrolli, millele kehtivad samasugused nõuded kui toimeainetele).

Sama kehtib ka siis, kui lõppoote kvaliteedi kontroll sõltub tootmisaegsetest kontrollkatsetest, eelkõige sel juhul, kui ravimit määratletakse peamiselt valmistamismeetodi alusel.

c) Esitatakse tootmisprotsessi kriitiliste järkude või katsete valideerimiseks kasutatavate uuringute kirjeldused ja dokumenteeritud tulemused.

▼M2

3.2.2.4. Abiainete kontroll

a) Loetletakse abiainete tootmiseks vajalikud materjalid, näidates, millises tootmisprotsessi staadiumis iga materjali kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavatsetava kasutuse aspektist asjakohastele standarditele.

Värvaine peab igal juhul vastama direktiivide 78/25/EMÜ ja/või 94/36/EÜ nõuetele. Lisaks peab värvaine vastama muudetud direktiivis 95/45/EÜ sätestatud puhtusekriteeriumidele.

b) Iga abiaine kohta antakse üksikasjalik spetsifikatsioon ja selle põhjendus. Kirjeldatakse analüüsivõtteid ja valideeritakse need nõuetekohaselt.

c) Erilist tähelepanu pööratakse inim- või loomse päritoluga abiainetele.

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peab taotleja ka abiainete osas tõendama, et ravimit toodetakse kooskõlas loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate ravimite kaudu kandumise ohu vähendamist käsitlevate suuniste ja nende ajakohastatud variantidega, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Nimetatud juhistele vastavust võib tõendada kas soovitavalt Euroopa farmakopöa transmissiivset spongioosset entsefalopaatiat käsitlevale asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadi esitamisega või seda vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

d) Uued abiained

Abiaine(te) puhul, mida kasutatakse ravimites esimest korda või mida manustatakse uuel teel, esitatakse vastavalt eespool kirjeldatud toimeainet käsitlevale vormile kõik tootmise üksikasjad, iseloomustus, kontrollimine koos ristviidetega nii kliinilistele kui mittekliinilistele toetavatele andmetele ohutuse kohta.

Lisatakse dokument, mis sisaldab üksikasjalikku keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalast teavet. See teave peab olema vormistatud sama skeemi järgi kui toimeaine(te)le pühendatud peatükk moodulis 3.

Teave uute abiainete kohta võib olla esitatud omaette dokumendina eelmistes lõikudes kirjeldatud vormi järel. Kui taotleja ei ole isik, kes toodab uut abiainet, tehakse nimetatud omaette dokument kättesaadavaks taotlejale, kes esitab selle pädevale asutusele.

Lisateave uue abiaine toksilisuseuuringute kohta esitatakse toimiku moodulis 4.

Kliinilised uuringud esitatakse moodulis 5.

3.2.2.5. Valmisravimi kontroll

Lõpptoote kontrollimisel moodustavad ravimipartii kõik ravimvormi ühikud, mis on valmistatud ühesugusest materjali algkogusest ning on läbinud ühed ja samad tootmis- ja/või steriliseerimistoimingud, või pideva tootmisprotsessikorral kõik teatava ajavahemiku jooksul valmistatud ühikud.

Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeainesisalduse suurim lubatud hälve valmistamise ajal olla kuni ± 5 %.

Üksikasjalik teave tuleb esitada spetsifikatsioonide (levitamine ja kõlblikkusaeg) ja nende valiku kohta, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta.

3.2.2.6. Etalonid või etalonmaterjalid

Identifitseeritakse etalonpreparaadid ja valmisravimi kontrollimisel kasutatavad etalonid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult, kui seda pole eelnevalt tehtud toimeainet käsitlevas jaos.

3.2.2.7. Valmisravimi pakend ja sulgemine

Kirjeldatakse pakendeid ja pakendite sulgemise süsteemi, kaasa arvatud kõik esmapakendite materjalid ja nende spetsifikatsioonid. Spetsifikat-

▼M2

sioon peab sisaldama nimetust ja kirjeldust. Vajadusel lisatakse farmakopöaga hõlmamata meetodid (koos valideerimisega).

Välispakendite osas, millel puudub seos ravimiga, antakse üksnes lühikirjeldus. Ravimi seisukohast oluliste välispakendite puhul antakse lisateavet.

3.2.2.8. Valmisravimi püsivus

a) Tehakse kokkuvõte läbiviidud uuringuliikidest, kasutatud protokollidest ja uuringute tulemustest.

b) Asjakohases vormis esitatakse püsivusuuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks ja analüüsivõtete valideerimiseks kasutatud analüüsimeetodite kohta; vaktsiinide puhul esitatakse vajadusel ka teave kumulatiivse püsivuse kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

4. MOODUL 4: MITTEKLIINILISED ANDMED

4.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 4 üldine plaan on järgmine:

— Sisukord

— Uuringute aruanded

  — *Farmakoloogia*

    — Esmane farmakodünaamika

    — Teisene farmakodünaamika

    — Ohutusfarmakoloogia

    — Farmakodünaamilised vastasmõjud

  — Farmakokineetika

    — Analüüsimeetodid ja valideerimisaruanded

    — Imendumine

    — Jaotumine

    — Ainevahetus

    — Eritumine

    — Farmakokineetilised vastastoimed (mittekliinilised)

    — Muud farmakokineetika-alased uuringud

  — Toksikoloogia

    — Ühekordse doosi toksiline toime

    — Kordusdoosi toksiline toime

    — Genotoksilisus

      — *In vitro*

      — *In vivo* (sealhulgas toetavad toksikokineetilised hinnangud)

    — Kantserogeensus

      — Pikaajalised uuringud

      — Keskmise- ja lühiajalised uuringud

      — Muud uuringud

    — Paljunemis- ja arenemisvõimet kahjustav toksiline toime

      — Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

      — Embrüonaalne ja looteline areng

      — Sünnieelne ja sünnijärgne areng

▼M2

— Uuringud järglastel (noorloomadel) ja/või pärastine hindamine

— Lokaalne taluvus

— *Muud toksilisuseuuringud*

— Antigeensed omadused

— Immunotoksilisus

— Toimemehhanismi uuringud

— Sõltuvus

— Metaboliidid

— Lisandid

— Muu

— Viited kirjandusele

4.2. **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

(1) Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid peavad selgitama:

a) preparaadi võimalikku mürgisust ning selle mis tahes ohtlikku või soovimatut toksilist toimet, mis võib ilmneda inimtervishoius kasutamiseks kavandatud tingimustes; neid tuleb hinnata seoses asjaomase haigusseisundiga;

b) preparaadi kvalitatiivseid ja kvantitatiivseid farmakoloogilisi omadusi seoses selle kavandatava kasutamisega inimtervishoius. Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkohaldatavad. Igal vajalikul juhul kasutatakse katsetamisviiside väljatöötamiseks ja tulemuste hindamiseks matemaatilisi ja statistilisi menetlusi.

Lisaks sellele tuleb arstidele esitada teave preparaadi raviomaduste ja võimaliku toksilisuse kohta.

(2) Mõnede biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul võib osutuda vajalikuks käesoleva mooduli nõuete kohandamine üksiktoodetele; seetõttu põhjendab taotleja läbiviidud katsetamiskava.

Katsetamiskava koostamisel arvestatakse järgmist:

kõikide katsete kavandamisel, mille puhul on vajalik preparaadi korduv manustamine, võetakse arvesse antikehade võimalikku teket ja nende kaasmõju;

paljunemisvõimet, embrüo/loote- ja perinataalset mürgistust ning mutageensust ja kantserogeensust käsitlevaid uuringuid. Kui kahtlustatakse toimeainest või ainetest erinevate komponentide toimet, võib uuringu asemel esitada kinnituse nende eemaldamise kohta.

(3) Abiaine esmakordse kasutamise korral farmaatsia valdkonnas uuritakse selle toksikoloogilisi ja farmakokineetilisi omadusi.

(4) Kui ravimi säilitamise ajal võib see märkimisväärselt laguneda, tuleb käsitleda laguproduktide toksilisi omadusi.

4.2.1. *Farmakoloogia*

Farmakoloogilisel uuringul võib järgida kaht erinevat lähenemisviisi.

— Esiteks uuritakse ja kirjeldatakse piisavalt kavandatava terapeutilise kasutusega seotud toiminguid. Võimaluse korral kasutatakse tunnustatud ja valideeritud *in vivo* ja *in vitro* katseid. Uusi eksperimentaaltehnikaid kirjeldatakse nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik kirjelduse põhjal korrata. Tulemusi väljendatakse kvantitatiivselt (nt doosi-toime, aja-toime jms kõverate abil) ja võrreldakse igal võimalusel sarnase terapeutilise toimega ainet käsitlevate andmetega.

— Teiseks uurib taotleja aine võimalikke soovimatuid farmakodünaamilisi toimeid organismi füsioloogilistele funktsioonidele. Need uuringud viiakse läbi kavatsetavate ja neist kõrgemate terapeutiliste

▼M2

kontsentratsioonidega. Kui ei ole tegemist standardmenetlusega, tuleb katsemeetodeid kirjeldada nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik korrata ning uurija peab tõendama nende kehtivust. Uuritakse igasuguseid oletatavaid muutusi organismi vastustes aine korduvdoosi manustamisele.

Toimeainete kombinatsioonide uurimise põhjused võivad olla kas farmakoloogilised või tuleneda ravitoimest. Esimesel juhul toob farmakodünaamiline uuring välja need koosmõjud, mis võivad anda kombinatsioonile raviotstarbelise väärtuse. Teisel juhul, kui kombinatsioonile otsitakse teaduslikku põhjendust kliiniliste katsete abil, määratakse uuringuga kindlaks, kas kombinatsiooni loodetavat toimet saab näidata loomadel ning uuritakse vähemalt kõikide kõrvaltoimete osatähtsust.

4.2.2. *Farmakokineetika*

Farmakokineetika uurib toimeaine liikumist organismis ja hõlmab selliste ainete imendumist, jaotumist, metabolismi (biotransformatsiooni) ja eritumist.

Nende etappide uuringuid võib teha füüsikaliste, keemiliste või bioloogiliste meetoditega ja jälgides aine enda tegelikku farmakodünaamilist toimet.

Teavet jaotumise ja organismist väljutamise kohta on vaja kõikidel juhtudel, kui sellised andmed on hädavajalikud inimestele antavate dooside kindlaksmääramiseks, samuti kemoteraapias kasutatavate ainete (antibiootikumid jne) ja selliste ainete puhul, mille kasutamine sõltub muust toimest kui farmakodünaamiline toime (nt paljud diagnostilised reagendid jne).

In vitro uuringute eeliseks võrreldes *in vivo* loomkatsetega on inimpäritoluga katsematerjalide kasutamise võimalus (proteiinide sidumise võime, metabolism, ravimite vahelised vastasmõjud).

Kõiki farmakoloogilisi toimeaineid on vaja ka farmakokineetiliselt uurida. Käesoleva direktiivi sätete kohaselt uuritud teadaolevate ainete uute kombinatsioonide puhul ei nõuta farmakokineetilisi uuringuid, kui nende tegemata jätmist põhjendavad mürgisusuuringud ja kliinilised katsed.

Farmakokineetiliste uuringute plaan tehakse nii, et see võimaldab loom- ja inimkatsetes saadud andmete võrdlust ja ekstrapoleerimist.

4.2.3. *Toksikoloogia*

a) Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse katse on selliste mürgistuste kvalitatiivne ja kvantitatiivne uuring, mis võivad tuleneda ravimis sisalduva(te) toimeaine(te) ühekordsest manustamisest samasuguses proportsioonis ja füüsikalis-keemilises olekus, nagu need esinevad asjaomases ravimis.

Ühekordse doosi mürgisuse katse viiakse läbi ameti avaldatud asjakohastele juhendite kohaselt.

b) Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse katsete eesmärk on tuua esile kõik vaadeldava toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduva manustamisega kaasnevad füsioloogilised ja/või anatoomilis-patoloogilised muutused ning määrata kindlaks nende seos doosiga.

Üldjuhul on soovitav läbi viia kaks katset: lühiajaline katse, mis kestab kaks kuni neli nädalat, ja pikaajaline katse. Pikaajalise testi kestus sõltub kliinilistest kasutustingimustest. Selle eesmärk on kirjeldada võimalikke ebasoodsaid toimeid, millele tuleks tähelepanu pöörata kliinilistes katsetustes. Katse kestus on määratletud ameti avaldatud asjakohastes juhistes.

c) Genotoksilisus

Mutageense ja klastogeense toime uuringute eesmärk on selgitada välja muutused, mida aine võib tekitada organismi või raku geneetilises materjalis. Mutageensed ained võivad endast kujutada ohtu tervisele, kuna kokkupuude mutageenidega võib esile kutsuda mutatsioone loote arengus, mis omakorda võivad tekitada pärilikke

▼M2

kõrvalekaldeid ja somaatilisi mutatsioone, mis viivad vähi tekkeni. Sellised uuringud on kohustuslikud kõikide uute ainete puhul.

d) Kantserogeensus

Kantserogeensuse väljaselgitamise teste nõutakse tavaliselt järgmistel juhtudel:

1. Kõikide ravimite puhul, mida kavatsetakse kasutada patsientidel pika eluperioodi kestel kas pidevalt või vahelduvalt ja korduvalt.

2. Soovitavalt mõnede ravimite puhul, millel kahtlustatakse kantserogeenset toimet, s.o kantserogeenidega samast grupist või sarnase struktuuriga ravimite puhul, või kui korduvdoosi toksilisuseuuringud on andnud vastavat tõendusmaterjali.

3. Selgelt genotoksilisi ühendeid ei ole vaja uurida, kuna neid peetakse paljude liikide suhtes kantserogeenideks ja see toob vältimatult kaasa ohu ka inimestele. Kui sellist ravimit kavatsetakse pikaajaliselt manustada inimestele, võib osutuda vajalikuks pikaajaline uuring varaste kasvajaliste muutuste koheseks avastamiseks.

e) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime

Naise või mehe organismi reproduktiivse funktsiooni võimalikku kahjustumist ning järglastel ilmnevat kahjulikku mõju uuritakse asjakohaste katsete abil.

Need katsed hõlmavad toime uuringuid seoses täiskasvanud meeste ja naiste reproduktiivse funktsiooniga ning toksiliste ja teratogeensete toimete uuringuid kõikides arengufaasides viljastumisest kuni suguküpsuseni, kaasa arvatud latentsed toimed, kui uuritavat ravimit manustati naistele raseduse ajal.

Nende uuringute ärajätmine peab olema piisavalt põhjendatud.

Ravimi näidustustest olenevalt võivad ravimi manustamisel põhjendatud olla järglaste arengu jälgimisele suunatud lisauuringud.

Embrüo/loote mürgistuse uuringuid viiakse tavaliselt läbi kahe imetajaliigiga, millest üks ei tohiks olla pisinäriline. Perinataalseid ja sünnijärgseid uuringuid tehakse vähemalt ühe liigiga. Kui on teada, et ravimi ainevahetuskäik on teatavate liikide ja inimese puhul ühesugune, on soovitav lisada kõnealused liigid. Samuti on soovitav, et üks liik oleks sama mis kordusdoosi mürgisuse uuringutes.

Testide üksikasjade kavandamisel võetakse arvesse teaduse arengutaset taotluse esitamise ajal.

f) Lokaalne taluvus

Lokaalse taluvuse uuringute eesmärk on välja selgitada, kas kehapiirkonnad, mis võivad ravimiga kokku puutuda selle raviotstarbelisel kasutamisel, taluvad kõnealust ravimit (nii toime- kui ka abiaineid). Katsetamisstrateegiana kasutatakse menetlust, mis võimaldab eristada manustamise mehhaanilist toimet või puhtalt füüsikaliskeemilist toimet toksikoloogilisest või farmakodünaamilisest toimest.

Lokaalse taluvuse katseid tehakse preparaadiga, mis on parajasti väljaarendamisel inimtervishoius kasutamiseks, kasutades kontrollgruppidel lahjendusvahendeid või abiaineid. Vajadusel kaasatakse katsetesse positiivsed kontroll-/etalonained.

Lokaalse taluvuse katsete planeerimisel (liigi valik, kestus, manustamissagedus ja -teed ning annused) lähtutakse uuritavast probleemist ja kavandatavatest kliinilistest manustamistingimustest. Vajaduse korral uuritakse kohalike kahjustuste pöörduvust.

Loomkatsed võib asendada valideeritud *in vitro* katsetega, kui tulemused on ohutushindamise seisukohast võrreldava kvaliteedi ja informatiivsusega.

Välispidiselt kasutatavate kemikaalide puhul (nahale, rektaalselt või vaginaalselt) hinnatakse sensibiliseerivat toimet vähemalt ühes parajasti kättesaadavas katsesüsteemis (katsed merisigadega või kohalike lümfisõlmede proov).

▼M2

5. MOODUL 5: KLIINILISTE UURINGUTE ANDMED

5.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 5 üldine plaan on järgmine:

— Kliiniliste uuringute andmete sisukord

— Kõigi kliiniliste uuringute loetelu tabeli kujul

— Kliinilised uuringud

  — *Biofarmaatsiaalased uuringud*

    — Biosaadavuse uuringud

    — Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringud

    — *In vitro* ja *in vivo* katsete vastavuse uuringud

    — Andmed bioloogilis-analüütiliste ja analüütiliste meetodite kohta

  — Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetilised uuringud

    — Vereplasma proteiinide sidumise võime uuringud

    — Maksa metabolismi ja vastasmõjude uuringud

    — Uuringud muudel inimpäritoluga bioloogilistel materjalidel

  — Farmakokineetilised uuringud inimesel

    — Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud tervetel isikutel

    — Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud haigetel

    — Farmakokineetiliste püsitegurite uuringud

    — Juhuslike farmakokineetiliste tegurite uuringud

    — Elanikkonna farmakokineetilised uuringud

  — *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

    — Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud tervetel isikutel

    — Farmakodünaamislised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud haigetel

  — Efektiivsuse ja ohutuse uuringud

    — Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

    — Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed

    — Rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsi aruanded, kaasa arvatud mis tahes formaalsed kaasnevad analüüsid, meta-analüüsid ja eri teadusharude analüüsid

    — Muude uuringute andmed

  — *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

— Viited kirjandusele

5.2. **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

a) Artikli 8 lõike 3 punkti i ja artikli 10 lõike 1 kohaselt esitatud kliiniliste andmete alusel peab olema võimalik esitada piisavalt põhjendatud ja teaduslikult usaldusväärne arvamus selle kohta, kas ravim vastab müügiloa andmise kriteeriumidele. Seega on oluline, et edastatakse kõik kliiniliste uuringute soodsad ja ebasoodsad tulemused.

b) Kliinilistele uuringutele peavad alati eelnema asjakohased farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid, mis on tehtud loomadega vastavalt käesoleva lisa 4. osa nõuetele. Uurija peab tutvuma farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste uuringute põhjal tehtud järeldustega, mistõttu peab taotleja esitama talle vähemalt uurija brošüüri,

▼M2

mis sisaldab enne kliiniliste uuringute algust teada olnud asjakohast teavet, sh keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaseid andmeid, toksikoloogilisi, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi andmeid loomadel tehtud uuringutest ning varasemate uuringute tulemusi, samuti kavandatud katsetuste olemust, ulatust ja kestust piisavalt põhjendavaid andmeid; nõudmise korral esitatakse täielikud farmakoloogilised ja toksikoloogilised aruanded. Inim- või loomse päritoluga materjalide puhul rakendatakse kõiki olemasolevaid vahendeid nakkusetekitajate leviku välistamiseks enne uuringu alustamist.

c) Müügiloa omanikud peavad korraldama põhilise kliinilise dokumentatsiooni (kaasa arvatud haiguslood, kuid välja arvatud isikute tervisekaardid) säilitamise andmete valdajate poolt:

— vähemalt 15 aastat pärast katsete lõpetamist või poolelijätmist,

— või vähemalt kaks aastat pärast viimase müügiloa andmist Euroopa Ühenduses ja kui Euroopa Ühenduses pole lõpetamisel või pooleli olevaid taotlusi,

— või vähemalt kaks aastat pärast uuritud toote kliinilise arendamise ametlikku katkestamist.

Patsientide tervisekaarte säilitatakse kehtivate õigusaktidega või haigla, asutuse või erapraksise eeskirjadega lubatud maksimumaja jooksul.

Dokumente võib siiski alles hoida ka kauem, kui seda nõutakse õigusaktides või uuringu tellijaga sõlmitud lepingus. Uuringu tellija ülesanne on teavitada haiglat, asutust või erapraksist siis, kui dokumente enam ei vajata.

Uuringu tellija või muu andmevaldaja säilitab kogu uuringuga seotud dokumentatsiooni nii kaua, kuni preparaadi luba kehtib. Selline dokumentatsioon hõlmab: uuringuplaani, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, uuringu tegemise ja juhtimise tingimusi ning üksikasju uuritava preparaadi ja kasutatud võrdlusravimi ja/või platseebo kohta; standardset töökorda; kõiki uuringuplaani ja menetlusi käsitlevaid kirjalikke arvamusi; uurija brošüüri; kõikide uuringus osalejate uuringulugusid; lõpparuannet; kontrollitõendit või -tõendeid, kui see/need on olemas. Uuringu tellija või järgmine omanik säilitab lõpparuannet viis aastat pärast seda, kui ravimi luba on kaotanud kehtivuse.

Lisaks Euroopa Ühenduses tehtud katsetustele korraldab müügiloa omanik dokumentatsiooni arhiveerimise vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ sätetele ja üksikasjalikele rakendussuunistele.

Kõik andmete omanikuõiguse üleminekud dokumenteeritakse.

Asjakohaste asutuste taotluse korral tehakse kõik andmed ja dokumendid kättesaadavaks.

d) Kõikide kliiniliste uuringute andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et oleks võimalik teha objektiivne otsus:

— uuringuplaan, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, ning uuringu tegemise ja juhtimise tingimused ja uuritavat ravimit käsitlevad üksikasjad,

— kontrollitõend(id), kui see need on olemas,

— uurija(te) nimekiri, kuhu on märgitud uurija nimi, aadress, ametikoht, kvalifikatsioon, teadustöö alased ülesanded, uuringu tegemise koht ja teave iga patsiendi kohta eraldi, k.a kõikide uuringus osalejate uuringulood,

— lõpparuanne, millele on alla kirjutanud uurija ja millele mitmes keskuses tehtud uuringute puhul on alla kirjutanud kõik uurijad või koordineeriv (juhtiv-) uurija.

e) Eespool nimetatud kliiniliste uuringute üksikasjad esitatakse pädevatele asutustele. Taotleja võib kokkuleppel pädevate asutustega jätta osa kõnealusest teabest esitamata. Nõudmise korral esitatakse viivitamata täielik dokumentatsioon.

Uurija esitab katsematerjale käsitlevates järeldustes arvamuse tavapärastes tingimustes kasutatava preparaadi ohutuse kohta, selle talu-

▼M2

vuse ja efektiivsuse kohta ning kogu kasuliku teabe, mis on seotud näidustuste ja vastunäidustuste, doseerimise ja ravi keskmise kestusega, samuti kõik ravi jooksul võetavad eriettevaatusabinõud ja üledoosi kliinilised sümptomid. Mitmes keskuses tehtud uuringu tulemuste kohta koostatud aruandes esitab juhtivuurija oma järeldustes arvamuse uuritava ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta kõikide keskuste nimel.

f) Kõikide uuringute kohta koostatakse kliiniliste vaatluste kokkuvõte, kuhu märgitakse:

1) osa lenud patsientide arv ja sugu;

2) uuringu ja võrdlustestidega seotud patsiendirühmade valik ja vanuseline jagunemine;

3) uuringutelt enne lõppu kõrvaldatud patsientide arv ja kõrvaldamise põhjused;

4) kui kontrolluuringud viidi läbi eespool nimetatud tingimustel, siis kas kontrollrühm:

— ei saanud ravi,

— sai platseebot,

— sai muud teadaoleva toimega ravimit,

— sai mingit muud ravi kui medikamentoosne ravi;

5) vaatlemisel täheldatud ebasoovitavate kõrvaltoimete sagedus;

6) üksikasjad enamohustatud patsientide kohta, nt vanurite, laste ja rasedate kohta ning naiste kohta menstruatsiooni ajal, samuti patsientide kohta, kelle füsioloogiline või patoloogiline seisund nõuab eritähelepanu;

7) efektiivsuse parameetrid või hindamiskriteeriumid ja sellistele parameetritele vastavad tulemused;

8) tulemuste statistiline analüüs, kui seda nõuavad uuringukavad ja asjaomased muutujad.

g) Peale selle esitab uurija alati oma tähelepanekud järgmiste asjaolude kohta:

1) kõik märgid, mis viitavad ravimiga harjumisele, ravimsõltuvusele või raskusele patsiente ravimist võõrutada;

2) tähelepanekud samal ajal manustatavate ravimite koosmõju kohta;

3) teatavate patsientide uuringust väljaarvamise kriteeriumid;

4) kõik uuringu jooksul või sellele järgneval perioodil asetleidnud surmajuhtumid.

h) Uusi ravimikombinatsioone käsitlevad andmed peavad olema identsed uute ravimite kohta nõutud andmetega ja need peavad tõendama kombinatsiooni ohutust ja tõhusust.

i) Andmete täielikku või osalist esitamata jätmist tuleb põhjendada. Kui uuringu käigus ilmnevad ootamatud tulemused, tuleb läbi viia täiendavad prekliinilised toksikoloogilised ja framakoloogilised katsed, mille tulemusi on vaja analüüsida.

j) Kui ravim on ette nähtud pikaajaliseks manustamiseks, esitatakse kõik korduvale manustamisele järgnevad farmakoloogilise toime muutused ja pikaajalise raviskeemi kindlaksmääramist mõjutavad andmed.

5.2.1. *Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed*

Esitatakse biosaadavuse, võrdleva biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringute, *in vitro* ja *in vivo* katsete võrreldavuse uuringute andmed ning bioloogilis-analüütilised ja analüütilised meetodid.

Lisaks sellele hinnatakse biosaadavust sel juhul, kui see on vajalik artikli 10 lõike 1 punktis a nimetatud ravimite bioekvivalentsuse näitamiseks.

▼M2

5.2.2. *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed*

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *bioloogiline materjal* tähistab mis tahes valke, rakke, kudesid ja sarnaseid inimpäritoluga materjale, mida kasutatakse raviaine omaduste hindamiseks *in vitro* või *ex vivo*.

Seepärast esitatakse vereplasma valkude sidumise võime, maksa metabolismi ja toimeainete vastasmõjude uuringute andmed ning muude uuringute andmed, kus kasutatakse inimese bioloogilisi materjale.

5.2.3. *Farmakokineetilised uuringud inimesel*

a) Kirjeldatakse järgmisi farmakokineetilisi omadusi:

— imendumine (kiirus ja ulatus),

— jaotumine,

— ainevahetus,

— eritumine.

Kirjeldatakse olulisi kliinilisi omadusi, k.a kineetiliste andmete mõju eelkõige enamohustatud patsientide doseeringu määramisele, ning inimese ja prekliinilistes uuringutes kasutatud loomaliikide vahelisi erinevusi.

Lisaks standardsetele mitmeproovilistele farmakokineetilistele uuringutele võivad küsimusi püsi- ja juhutegurite osast doosi ja farmakokineetilise reaktsiooni vahekorra kohta selgitada kliiniliste uuringute ajal tehtavad elanikkonna pistelised farmakokineetilised uuringud. Esitatakse farmakokineetiliste ja algtaluvuse uuringute andmed tervetel ja haigetel, püsi- ja juhutegurite mõju hindamise uuringute andmed ja elanikkonna farmakokineetiliste uuringute andmed.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakokineetilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.4. *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

a) Näidatakse tõhususe seost farmakodünaamilise toimega, esitades järgmised üksikasjad:

— doosi ja vastusreaktsiooni seos ning selle kestus,

— doosi põhjendus ja manustamistingimused,

— võimaluse korral toime selgitus.

Kirjeldatakse farmakodünaamilist toimet, mis ei ole seotud efektiivsusega.

Inimestel demonstreeritud farmakodünaamilisest toimest ei piisa selleks, et teha otsuseid konkreetse võimaliku ravitoime kohta.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakodünaamilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.5. *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*

5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

Tavaliselt tehakse kliinilisi katseid nn kontrollitud kliiniliste katsetena, võimaluse korral juhuslikul valimil ning vajadusel võrdluses platseeboga ja võrdluses tõestatud raviomadustega üldkasutatava ravimiga; kõiki teistsuguseid uuringukavasid on vaja põhjendada. Kontrollrühma ravi on iga kord erinev ja see sõltub eetilistest kaalutlustest ja ravimi terapeutilisest spektrist; seetõttu võib olla mõnel juhul asjakohasem

▼M2

võrrelda uue ravimi efektiivsust platseebo toime asemel pigem tõestatud raviväärtusega ravimi toimega.

(1) Võimaluse korral ja eelkõige nende uuringute puhul, kus ei ole võimalik objektiivselt mõõta preparaadi toimet, võetakse meetmeid erapoolikuse vältimiseks, rakendades sh juhu- ja pimemeetodeid.

(2) Uuringukava peab sisaldama põhjalikku kirjeldust rakendatavate statistiliste meetodite, patsientide arvu ja nende kaasamise põhjuste kohta (sh uuringu statistilise väärtuse arvutusi), kasutatavat tähtsusastet ning statistilise arvestusüksuse kirjeldust. Erapoolikuse vältimiseks võetavad meetmed, eelkõige juhumeetodid, dokumenteeritakse. Suure hulga isikute kaasamine uuringusse ei asenda täielikult nõuetekohast kontrolluuringut.

Andmed ohutuse kohta vaadatakse läbi komisjoni avaldatud juhiste kohaselt, pöörates erilist tähelepanu doosi muutusest tingitud nähtudele või vajadusele kaasneva ravi järgi, tõsistele soovimatutele kõrvalnähtudele, ravi katkestamisest tingitud nähtudele ja surmajuhtumitele. Kõik enamohustatud patsiendid või grupid tehakse kindlaks ja pööratakse erilist tähelepanu võimalikele ohustatud patsientidele, keda võib olla vähe, näiteks lastele, rasedatele, nõrgestatud organismiga vanuritele, väljendunud ainevahetus- või eritushäiretega inimestele jne. kirjeldatakse ravimi võimalike kasutusviisidega kaasneva ohutushindamise vajalikkust.

5.2.5.2. Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed

Nimetatud andmed esitatakse.

5.2.6. *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

Kui ravimile on teistes riikides juba luba antud, esitatakse teave asjaomase ravimiga ja samasugust toimeainet või samasuguseid toimeaineid sisaldavate ravimitega seotud soovimatute kõrvaltoimete kohta, võimaluse korral seostatuna seal manustatud kogustega.

5.2.7. *Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad*

Kui haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad on esitatud kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste juhistega, siis järjestatakse nad vastavalt kliiniliste uuringute ülevaadetele ja tähistatuna vastavalt neile uuringutele.

II OSA

MÜÜGILOA TAOTLUSE ERITOIMIKUD JA NÕUDED

Mõned ravimid on eriomadustega, mis tingivad kõigi käesoleva lisa I osas müügiloa taotluse toimikule esitatud nõuete kohandamist. Et arvesse võtta neid eriolukordi, peavad taotlejad järgima toimiku asjakohast ja kohandatud esitust.

1. VÄLJAKUJUNENUD MEDITSIINILINE KASUTUS

Ravimite suhtes, mille toimeaine kasutamine on üldlevinud, nagu osutatud artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktis ii, efektiivsus tunnustatud ja ohutuse tase vastuvõetav, kohaldatakse erieeskirju.

Taotleja esitab moodulid 1, 2 ja 3 nagu kirjeldatud käesoleva lisa I osas.

Moodulitele 4 ja 5 lisatakse üksikasjalik teaduslik bibliograafia kliiniliste ja mittekliiniliste omaduste kohta.

Et tõestada väljakujunenud meditsiinilist kasutamist, kohaldatakse järgnevaid erieeskirju.

a) Tegurid, millega tuleb arvestada ravimi koostisosade väljakujunenud meditsiinilise kasutuse tõestamisel, on järgmised:

— aeg, mille jooksul aine on kasutusel olnud,

— aine kasutamise kvantitatiivsed aspektid,

— millisel tasemel pakub aine kasutamine teaduslikku huvi (teaduskirjanduses avaldatud kajastused) ja

— teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

▼M2

Seetõttu võib “hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse” kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri ainete puhul mitmesugune. Kuid mingil juhul ei või ravimi koostisosa “hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse” kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui ravimi esimesest süstemaatilisest ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses.

b) Taotleja esitatud dokumentatsioon peaks hõlmama kõiki efektiivsushinnangu aspekte ning sisaldama ülevaadet asjakohasest kirjandusest või viitama sellisele kirjandusülevaatele, võttes arvesse müügiloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetav kui ka mittetoetav dokumentatsioon. Eriti on “väljakujunenud meditsiinilise kasutusega” seoses vaja selgitada, et kontrollimiste ja uuringute kõrval võib bibliograafiline viitamine teistele tõendusallikatele ning mitte katsete ja analüüsidega saadud andmetele (müügijärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotluses rahuldavalt selgitatakse ja põhjendatakse kõnealuste infoallikate kasutamist.

c) Eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada;

d) Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba.

e) Eriti tähtis on teiste samasuguseid koostisosi sisaldavate preparaatidega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

2. OLEMUSELT SARNASED RAVIMID

a) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil i (olemuselt sarnased ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid, tingimusel, et algse müüdiloa omanik on taotlejale andnud nõusoleku teha ristviiteid tema taotluse moodulite 4 ja 5 sisule.

b) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil iii (olemuselt sarnased geneerilised ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid koos biosaadavust ja originaalravimiga bioekvivalentsust näitavate andmetega, kui viimane ei ole biopreparaat (vt II osa, 4, sarnased biopreparaadid).

Nende toodete puhul keskenduvad mittekliinilised/kliinilised ülevaated/kokkuvõtted eriti järgmistele üksikasjadele:

— väidetava sarnase olemuse põhjendused,

— ülevaade toimeainepartiides ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajadusel säilitamise ajal tekkivatest laguproduktidest), mida müügiks kavandatav toode võib sisaldada, koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta,

— bioekvivalentsuse uuringute ülevaade või põhjendus, miks neid uuringuid pole tehtud, kooskõlas juhendiga “Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimine”,

— ajakohastatud andmed avaldatud kirjanduse kohta seoses asjaomase toote ja kõnealuse taotlusega. Sel eesmärgil võib viidata ekspertajakirjades avaldatud artiklitele,

— iga ülevaates sisalduvat väidet toote omaduste kohta, mis pole teada tuntud ravimi ja/või vastava ravimgrupi omaduste puhul või kaldub neist omadustest kõrvale, tuleb käsitleda mittekliinilistes/kliinilistes kokkuvõtetes/ülevaadetes ja toetada viidetega avaldatud kirjandusele ja/või tehtud lisauuringutele,

— kui taotleja väidab olemuse sarnasust, peaks ta lubatud toimeaine eri soolade, estrite ja muude derivaatide ohutuse ja efektiivsuse tõendusmaterjalina vajadusel esitama täiendavaid andmeid.

▼M2

3. ERIOLUKORDADE PUHUL NÕUTAV LISATEAVE

Kui olemuselt sarnase ravimi toimeaine molekul sisaldab sama terapeutilise toimega osa kui algselt lubatud ravimi toimeaine, kuid see on ühendatud teistsuguse soola/estri, kompleksi/derivaadiga, esitatakse tõestusmaterjal selle kohta, et terapeutilise osa farmakokineetikas, farmakodünaamikas ja toksilisuses pole muutusi, mis võiksid mõjutada ohutuse/efektiivsuse näitajaid. Kui see pole nii, vaadeldakse seda ühendit kui uut toimeainet.

Kui ravimit kavatsetakse kasutada teistsugusel raviotstarbel või teistsuguse ravimvormina või manustada teist teed pidi, teistsugustes doosides või teistsuguse skeemi järgi, tuleb esitada asjakohaste toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ja/või kliiniliste uuringute tulemused.

4. SARNASED BIOPREPARAADID

Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti iii sätted ei pruugi olla piisavad biopreparaatide puhul. Kui olemuselt sarnaste (geneeriliste) ravimite puhul nõutav teave ei võimalda tõestada kahe biopreparaadi sarnast olemust, esitatakse lisaandmeid eriti toksikoloogiliste ja kliiniliste näitajate kohta.

Kui käesoleva lisa I osa lõike 3 lõigus 2 määratletud biopreparaadi, mis on sarnane mõne varasema ühenduses müügiloa saanud biopreparaadiga, esitab müügiloa taotlemiseks sõltumatu taotleja pärast andmekaitseperioodi lõppemist, rakendatakse järgmist lähenemisviisi.

— Esitatav teave ei piirdu biosaadavuse ja bioekvivalentsuse andmetega täiendatud moodulitega 1, 2 ja 3 (farmaatsia-, keemia- ja bioloogiaalased andmed). Täiendavate andmete laad ja hulk (s.o toksikoloogilised ja muud mittekliinilised ning asjakohased kliinilised andmed) määratakse igal üksikjuhul kindlaks kooskõlas asjaomaste teaduslike suunistega.

— Biopreparaatide mitmekesisusest tulenevalt nõuab pädev asutus moodulites 4 ja 5 ettenähtud kindlateemalisi uuringuid, võttes arvesse iga üksiku ravimi erilist iseloomu.

Kohaldatavaid üldpõhimõtteid käsitletakse ameti avaldatud juhendis, mis arvestab asjaomase biopreparaadi omadusi. Juhul kui algselt lubatud ravimil on mitmeid näidustusi, tuleb põhjendada väidetavalt sarnase ravimi tõhusust ja ohutust, või vajadusel tõendada seda eraldi seoses iga näidustusega.

5. KINDLATES KOMBINATSIOONIDES KASUTATAVAD RAVIMID

Artikli 10 lõike 1 punktil b põhinevad taotlused seostatakse vähemalt kaht toimeainet sisaldavate uute ravimitega, mis pole varem lubatud kui kindlakskujunenud kombinatsioonides kasutatavad ravimid.

Nende taotluste puhul esitatakse kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi kohta täielik toimik (moodulid 1–5). Vajadusel esitatakse teave tootmiskohtade ja juhuslike lisandite kohta ning ohutushinnang.

6. ERANDLIKEL ASJAOLUDEL ESITATUD TAOTLUSTE DOKUMENTATSIOON

Kui taotleja suudab teatavate näidustuste puhul tõendada, nagu ette nähtud artiklis 22, et tal ei ole võimalik esitada põhjalikke andmeid tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes, sest:

— näidustused, mille jaoks kõnealune preparaat on ette nähtud, esinevad niivõrd harva, et taotlejal ei ole tegelikult võimalik esitada täielikku tõendusmaterjali,

— teaduse hetketase ei võimalda esitada täielikku teavet, või

— sellise teabe kogumine on vastuolus meditsiinieetika üldtunnustatud põhimõtetega,

võidakse anda müügiluba teatavate erikohustuste täitmise tingimusega.

Kohustuste hulka võivad kuuluda järgmised:

— taotleja viib pädeva asutuse kehtestatud aja jooksul läbi kindaksmääratud uuringuprogrammi, mille tulemuste alusel hinnatakse uuesti kasulikkust/ohutust,

▼M2

— ravimit võib väljastada ainult arstiretsepti alusel ja teatavatel juhtudel võib seda manustada ainult range meditsiinilise järelevalve all, võimaluse korral haiglas, ning radiofarmatseutiliste preparaatide puhul ainult selleks volitatud isiku järelevalve all,

— infolehe ja muu meditsiinilise teabe abil juhitakse arstipraksisega tegeleva isiku tähelepanu asjaolule, et kõnealuse ravimi kohta ei ole veel igakülgseid piisavaid andmeid.

7. SEGATÜÜPI MÜÜGILOATAOTLUSED

Segatüüpi müügiloataotlused on taotlused, mille toimikutes moodulid 4 ja/või 5 koosnevad taotleja poolt läbiviidud piiratud ulatusega mitte-kliiniliste ja/või kliiniliste uuringute andmetest, mis on kombineeritud bibliograafiliste viidetega. Kõigi teiste moodulite ülesehitus vastab käesoleva lisa I osas toodud kirjeldusele. Pädevad asutused otsustavad nende individuaalsete esitusviiside tunnustamise üksikjuhtumite kaupa.

III OSA

ERILAADSED RAVIMID

Käesolevas osas sätestatakse erinõuded seoses teatavate kindlaksmääratud ravimitega.

1. BIOPREPARAADID

1.1. **Vereplasmast saadud ravimid**

Inimverest või -plasmast saadud toodete puhul ja erandina mooduli 3 sätetest võib "Teabes lähte- ja toormaterjalide kohta" nimetatud nõuded inimverest/-plasmast saadud lähtematerjalidele asendada käesoleva osa kohaselt sertifitseeritud plasma põhitoimikuga.

a) Põhimõtted

Käesolevas lisas kasutatakse mõisteid:

— *plasma põhitoimik* – omaette dokumentatsioon, mis on lahus müügiloa taotluse toimikust, ja kus esitatakse üksikasjalikult igasugune asjakohane teave kogu all-/vahesaaduste tootmiseks lähte-/toormaterjalina kasutatud inimplasma omaduste kohta, abiaine(te) ja toimeaine(te) koostisosade kohta, mis moodustavad osa Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. novembri 2000. aasta direktiivis 2000/70/EÜ (millega muudetakse nõukogu direktiivi 93/42/EÜ inimvere või inimplasma püsivaid derivaate sisaldavate meditsiiniseadmete kohta) [1] osutatud ravimitest või meditsiiniseadmetest.

— Kõik inimplasma fraktsioneerimisega/töötlemisega tegelevad keskused või asutused koostavad ja ajakohastavad pidevalt plasma põhitoimikus osutatud asjakohast teavet.

— Plasma põhitoimiku esitab müügiloa taotleja või omanik ametile või pädevale asutusele. Kui isik, kelle valduses on plasma põhitoimik, pole müügiloa taotleja või omanik, tehakse plasma põhitoimik kättesaadavaks müügiloa taotlejale või omanikule, esitamiseks pädevale asutusele. Igal juhul vastutab ravimi eest müügiloa taotleja või omanik.

— Pädev asutus, kes müügiloa taotlust hindab, ootab enne otsuse tegemist, kuni amet annab välja sertifikaadi.

— Igas müügiloa taotluse toimikus, mis sisaldab teavet ravimite inimplasmast saadud koostisosade kohta, tuleb viidata lähte-/toormaterjalina kasutatud plasmale vastavale põhitoimikule.

b) Sisu

Vastavalt artikli 109 sätetele, muudetud direktiiviga 2002/98/EÜ, milles osutatakse doonoritele ja doonorvere kontrollile esitatavatele nõuetele, sisaldab plasma põhitoimik teavet lähte-/toormaterjalina kasutatud plasma kohta eriti järgmistes üksikasjades:

(1) Plasma päritolu

i) Teave keskuste või asutuste kohta, kus plasmat kogutakse, kaasa arvatud nende inspekteerimine ja heakskiitmine, ning

[1] EÜT L 313, 13.12.2000, lk 22.

▼M2

epidemioloogilised andmed verega edasikanduvate haiguste kohta;

ii) teave keskuste või asutuste kohta, kus kontrollitakse doonorverd ja plasmasegusid, kaasa arvatud nende inspekteerimise ja heakskiitmisega seotud staatus;

iii) vere-/plasmadoonorite valiku/tagasilükkamise kriteeriumid;

iv) kehtiv süsteem, mis võimaldab jälgida iga üksiku vere- või plasmakoguse kulgemist vere-/plasmakogumisasutusest kuni valmistooteni ja vastupidi.

(2) Plasma kvaliteet ja ohutus

i) Vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele;

ii) vere-/plasmakoguste ja segude kontrollimine haigustekitajate suhtes, kaasa arvatud teave analüüsimeetodite kohta ja plasmasegude puhul ka kasutatavate analüüside valideerimise andmed;

iii) vere ja plasma kogumiskotikeste tehnilised omadused, kaasa arvatud teave kasutatud antikoagulantide kohta;

iv) plasma ladustamise ja transportimise tingimused;

v) menetluskord mis tahes hoiu- või karantiiniperioodi kehtestamiseks üksikutele plasmapartiidele;

vi) plasmasegu iseloomustus.

(3) Plasmast saadud ravimite tootja ja/või plasma fraktsioneerimis-/töötlemisettevõtte ning teiselt poolt vere-/plasmakogumis- ja kontrollimisasutuse vaheliste koostöötingimuste ja kokkulepitud kohustuste kehtiv süsteem.

Lisaks esitatakse plasma põhitoimikus loetelu lubatud või müügiloa taotlemise järgus olevatest ravimitest, mille suhtes plasma põhitoimik kehtib, kaasa arvatud Euroopa Parlamendi ja nõukogu hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes käsitleva direktiivi 2001/20/EÜ artiklis 2 osutatud ravimid.

c) **Hindamine ja sertifitseerimine**

— Ravimite puhul, mis pole veel lubatud, esitab müügiloa taotleja pädevale asutusele täieliku toimiku, millega on kaasas eraldi plasma põhitoimik, kui seda pole koostatud varem.

— Plasma põhitoimikut hindab amet tehnilisest ja teaduslikust aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse plasma põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Plasma põhitoimikut ajakohastatakse ja sertifitseeritakse uuesti igal aastal.

— Plasma põhitoimiku sisus tehtud muudatused peavad vastama nõukogu 22. juuli 1993. aasta määruse (EMÜ) nr 2309/93 (milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet) ([1]) reguleerimisalasse jääva müügiloa tingimuste muudatuste läbivaatamist käsitleva komisjoni määrusega (EÜ) nr 542/95 ([2]) sätestatud hindamismenetlusele. Nende muudatuste hindamise tingimused on sätestatud määrusega (EÜ) nr 1085/2003.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)e ravimi(te) plasma põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

— Kui plasma põhitoimik on koostatud üksnes selliste verest/plasmast saadud ravimite kohta, mille müügiks on luba antud üheainsa liikmesriigi piires, hindab plasma põhitoimikut erandina käesoleva

([1]) EÜT L 55, 11.3.1995, lk 15.
([2]) EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1.

▼M2

punkti teise taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) tehnilisest ja teaduslikust aspektist selle liikmesriigi pädev asutus.

1.2. **Vaktsiinid**

Inimtervishoius kasutatavate vaktsiinide puhul, mis põhinevad vaktsiiniantigeeni põhitoimikul, kohaldatakse erandina toimeaineid käsitleva mooduli 3 sätetest järgmisi nõudeid.

Muude vaktsiinide kui inimese gripivaktsiini müügiloa taotluse toimik peab iga vaktsiiniantigeeni kohta sisaldama asjaomase vaktsiini toimeaineks oleva vaktsiiniantigeeni põhitoimikut.

a) **Põhimõtted**

Käesolevas lisas kasutatakse järgmisi mõisteid:

— *Vaktsiiniantigeeni põhitoimik* – omaette, vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolev dokument, mis sisaldab kogu asjakohast bioloogia-, keemia- ja farmaatsiaalast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub asjaomase ravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine mõne teise või mõnede teiste sama taotleja või loaomaniku poolt esitatud monovalentse(te) ja/või kombineeritud vaktsiini(de) toimiku(te)ga.

— Vaktsiin võib sisaldada üht või mitut eri vaktsiiniantigeeni. Vaktsiinis on nii palju toimeaineid kui mitu vaktsiiniantigeeni selles leidub.

— *Kombineeritud vaktsiin* sisaldab vähemalt kaht eri vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa või mitme nakkushaiguse ärahoidmiseks.

— *Monovalentne vaktsiin* on vaktsiin, mis sisaldab üht vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa nakkushaiguse ärahoidmiseks.

b) **Sisu**

Vaktsiiniantigeeni põhitoimik peab sisaldama järgmist, kvaliteediandmeid käsitleva mooduli 3 asjakohasest osast (Toimeaine) pärinevat käesoleva lisa I osas piiritletud teavet:

Toimeaine

1. Üldandmed, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa asjakohas(t)ele monograafia(te)le.

2. Teave toimeaine tootmise kohta: see pealkiri peab hõlmama tootmisprotsessi, teavet lähte- ja toormaterjalide kohta, erimeetmeid seoses transmissiivsete spongioossete entsefalopaatiatega, juhuslike lisandite ohutuse hinnangut ning rajatisi ja sisseseadet.

3. Toimeaine iseloomustus

4. Toimeaine kvaliteedi kontroll

5. Etalonid ja etalonmaterjalid

6. Toimeaine pakend ja sulgemissüsteem

7. Toimeaine püsivus

c) **Hindamine ja sertifitseerimine**

— Uut antigeeni sisaldavate uute vaktsiinide puhul esitab taotleja pädevale asutusele täieliku müügiloa taotluse toimiku, kaasa arvatud kõigile uue vaktsiini koostisse kuuluvate antigeenidele vastavad vaktsiiniantigeenide põhitoimikud, kui konkreetse vaktsiiniantigeeni kohta pole seda toimikut juba koostatud. Iga vaktsiiniantigeeni põhitoimikut hindab amet teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse iga vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja Euroopa Ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Esimese taande sätteid kohaldatakse ka iga sellise vaktsiini suhtes, mis sisaldab vaktsiiniantigeenide uut kombinatsiooni, olenemata sellest, kas üks või mitu neist antigeenidest kuulub ühenduses juba lubatud vaktsiinide koostisse.

▼M2

— Muudatusi ühenduses lubatud vaktsiinile vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimikus hindab amet teaduslikust ja tehnilisest seisukohast komisjoni määruses (EÜ) nr 1085/2003 sätestatud korra kohaselt. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaadi. See sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Kui vaktsiiniantigeeni põhitoimik on koostatud üksnes selliste vaktsiinide kohta, mille müügiks pole luba antud või ei anta tulevikus luba ühenduse korra kohaselt ja kui lubatud vaktsiin sisaldab vaktsiiniantigeene, mida pole hinnatud ühenduse korra kohaselt, hindab vaktsiiniantigeeni põhitoimikut ja selle hilisemaid muudatusi tehnilisest ja teaduslikust aspektist erandina käesoleva punkti esimese, teise ja kolmanda taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) müügiloa andnud pädev asutus.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)ele ravimi(te)le vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

2. RADIOFARMATSEUTIKUMID JA PREKURSORID

2.1. **Radiofarmatseutikumid**

Käesoleva peatüki kohaldamiseks esitatakse artikli 6 lõike 2 ja artikli 9 kohaste taotluste korral täielik toimik, mis sisaldab järgmisi üksikasju:

Moodul 3

a) Radiofarmatseutiliste preparaatide komplekti puhul, mis radiomärgistatakse pärast tootja poolt tarnimist, käsitatakse toimeainena seda koostisosa, mille ülesanne on radionukliidi kanda või siduda. Radiofarmatseutiliste komplektide puhul sisaldab tootmismeetodi kirjeldus ka üksikasju komplekti valmistamise ja radioaktiivse ravimi saamiseks soovitatud lõpptöötlemise kohta. Radionukliidide iseärasusi kirjeldatakse vajadusel kooskõlas Euroopa farmakopöa üldmonograafiaga või erimonograafiatega. Lisaks sellele kirjeldatakse kõiki radiomärgistuse jaoks olulisi ühendeid. Kirjeldatakse ka radiomärgistatava koostisosa struktuuri.

   Radionukliidide puhul käsitletakse valmistamisega seotud tuumareaktsioone.

   Generaatori puhul käsitatakse toimeainena nii ema- kui ka tütarradionukliidi.

b) Esitatakse radionukliidi olemuse üksikasjad, isotoobi tunnus, võimalikud lisandid, kandja, kasutus ja eriaktiivsus.

c) Lähteainete hulka kuuluvad kiirituse sihtmaterjalid.

d) Esitatakse kaalutlused keemilise/radiokeemilise puhtuse kohta ja selle seose kohta biojaotumisega.

e) Kirjeldatakse radionukliidset ja radiokeemilist puhtust ning eriaktiivsust.

f) Generaatorite puhul on vaja märkida ema- ja tütarradionukliidide määramise analüüside üksikasjad. Generaatorieluaadi kohta esitatakse emaradionukliide ja generaatorisüsteemi muid komponente käsitlevate katsete tulemused.

g) Nõuet väljendada toimeainete sisaldust aktiivosade massina kohaldatakse üksnes radiofarmatseutiliste komplektide suhtes. Radionukliidide radioaktiivsust väljendatakse bekrellides teataval kuupäeval ja vajaduse korral teataval kellaajal, viidates ajavööndile. On vaja märkida kiirguse liik.

h) Komplektide puhul peavad lõpptoote spetsifikaadid sisaldama analüüse, millega uuritakse preparaatide toimet pärast radiomärgistamist. Lisatakse radiomärgistatud ühendite radiokeemilise ja radionukliidse puhtuse asjakohase kontrolli andmed. On vaja nimetada kõik radiomärgistuseks olulised ained ja neid analüüsida.

i) Radionukliidide generaatorite, radiofarmatseutiliste komplektide ja radiomärgistatud toodete puhul esitatakse teave püsivuse kohta. Dokumenteeritakse mitmedoosilistes pudelites olevate radiofarmatseutiliste preparaatide püsivus kasutuse ajal.

▼M2

Moodul 4

On soovitav esitada mürgisus koos kiirgusdoosiga. Diagnostikas on see radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamise tulemus; teraapias on see soovitav omadus. Seetõttu osutatakse radiofarmatseutiliste preparaatide ohutuse ja tõhususe hinnangus ravimitele esitatavatele nõuetele ja kiirguse dosimeetriaga seotud asjaoludele. Elundi/koe kokkupuuteaeg kiirgusega dokumenteeritakse. Prognoositav kiirguse neeldumisdoos teatava manustamisviisi puhul arvutatakse konkreetse rahvusvaheliselt tunnustatud süsteemi alusel.

Moodul 5

Vajaduse korral esitatakse nende kliiniliste katsete tulemused, mis on põhjendatud kliinilistes kokkuvõtetes.

2.2. **Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks**

Üksnes radiomärgistamiseks mõeldud radiofarmatseutilised prekursorid moodustavad erijuhtumi, mille korral peab esmaseks eesmärgiks olema radiomärgistamise väikese tõhususe või radiomärgistatud ühendi organismis lagunemise võimalikke tagajärgi iseloomustava teabe esitamine, s.o küsimused, mis on seotud vaba radionukliidi mõjuga patsiendile. Ühtlasi on vaja esitada tööohutusega, s.o haiglapersonali ja keskkonna kiirituse võimalustega seonduv asjakohane teave.

Eelkõige esitatakse vajadusel järgmine teave:

Moodul 3

Mooduli 3 sätteid kohaldatakse eespool (taanetes a–i) määratletud radiofarmatseutiliste prekursorite registreerimise suhtes.

Moodul 4

Esitatakse nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ ja 88/320/EMÜ sätestatud häid laboritavasid käsitlevate sätete kohaselt tehtud ühekordse ja korduvdoosi toksilisuse uuringute tulemused, kui nende esitamatajätmine pole põhjendatud.

Radionukliidi mutageensuse uuringuid ei peeta kõnealusel juhul oluliseks.

Esitatakse asjaomase “külma” nukliidi keemilise toksilisusega ja jaotumisega seotud teave.

Moodul 5

Kliinilistest uuringutest saadud kliinilist laadi teavet prekursori iseärasuste kohta ei peeta üksnes radiomärgistamiseks mõeldud prekursorite korral asjakohaseks.

Esitatakse siiski asjaomase kandjaga liidetud radiofarmatseutilise prekursori kliinilist kasulikkust näitav teave.

3. HOMÖOPAATILISED RAVIMID

Käesolevas jaos nähakse ette erisätted moodulite 3 ja 4 kohaldamiseks artikli 1 lõikes 5 määratletud homöopaatiliste ravimite suhtes.

Moodul 3

Homöopaatiliste ravimite artikli 14 lõikes 1 osutatud lihtsustatud korras registreerimiseks kohaldatakse mooduli 3 sätteid artikli 15 kohaselt esitatud dokumentide suhtes ning dokumentide suhtes, millega taotletakse luba muudele artikli 16 lõikes 1 osutatud homöopaatilistele ravimitele, järgmiste muudatustega:

a) Terminid

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatiliste ainete ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele, või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajadusel esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

b) Lähteainete kontrollimine

Lähteaineid (s.o kõiki valmisravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, kaasa arvatud toormaterjalid ja

▼M2

vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise materjali kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toormaterjalide suhtes ning tootmisprotsessi vahesaaduste suhtes kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui ravim sisaldab toksilisi koostisaineid ja kui kvaliteeti ei saa väikese kontsentratsiooni tõttu kontrollida valmisravimi koostisse kuuluvas lõpplahjenduses, on võimaluse korral vaja teha proov. Täielikult kirjeldatakse iga tootmisprotsessi järku alates lähtematerjalidest kuni valmisravimi koostisse kuulva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismeetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

c) Valmisravimi kontrollkatsed

Homöopaatiliste valmisravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid ja taotleja peab nõuetekohaselt põhjendama kõiki erandeid.

Tehakse toksikoloogilisest aspektist ohtlike koostisosade kvalitatiivse ja kvantitatiivse määramise katsed. Kui tuuakse põhjendus, et toksikoloogiliselt asjakohaste koostisosade määramise katseid pole võimalik teha suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, võib kvaliteeti tõendada tootmis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

d) Püsivuskatsed

Tuleb tõendada valmisravimi püsivust. Homöopaatiliste materjalide püsivust käsitlevaid andmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/trituratsioonidele. Kui mingit toimeaine kindlakstegemist ja kvantitatiivset määramist ei saa lahjendusastme tõttu teha, võib arvesse võtta ravimvormi püsivuse andmeid.

Moodul 4

Mooduli 4 sätteid kohaldatakse artikli 14 lõikes 1 osutatud homöopaatiliste ravimite lihtsustatud korras registreerimise suhtes järgmiste täpsustustega.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, s.o selgitada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

4. TAIMSED RAVIMID

Taimsete ravimite jaoks esitatud taotluste korral esitatakse täielik toimik, millesse lisatakse järgmised erilaadsed üksikasjad.

Moodul 3

Taimsete ravimite müügiloa suhtes kohaldatakse mooduli 3 sätteid, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele. Võetakse arvesse teaduse taset taotluse esitamise ajal.

Peetakse silmas järgmisi üksnes taimsetele ravimitele omaseid asjaolusid.

(1) Taimsed ained ja taimsed preparaadid

Käesolevas lisas kasutatud mõistete *taimsed ained ja preparaadid* tähendus on samaväärne Euroopa farmakopöas määratletud mõistete *taimsed ravimid ja taimsed ravipreparaadid* tähendusega.

Taimse aine nimetuste osas esitatakse kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse aine määratlus, muud nimetused (farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse preparaadi nimetustest esitatakse taime kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse preparaadi määratlus, taimse aine sisalduse määr taimses preparaadis, muud nimetused (muudes farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

▼M2

Taimse aine ja vajadusel taimse preparaadi struktuuri käsitlevas dokumendiosas esitatakse füüsikaline vorm, tuntud terapeutilise toimega koostisosade kirjeldused või iseloomulikud omadused (molekulivalem, suhteline molekulmass, struktuurivalem, kaasa arvatud suhteline ja absoluutne stereokeemiline valem) ning teised koostisosad.

Taimse aine tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tarnija nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega/kogumisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse preparaadi tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tootja nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse aine tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimede tootmise ja kogumise kohta, kaasa arvatud ravimtaime geograafiline päritolu ning kasvatamise, koristamise ja ladustamise tingimused.

Taimse preparaadi tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimse preparaadi tootmisprotsessi kohta, sealhulgas töötlemise kirjeldus, kasutatavad lahustid ja reaktiivid, puhastamisetapid ning standardimine.

Tootmisprotsessi arendusest esitatakse lühike ülevaade, mis kirjeldab vajadusel taimse(te) aine(te) või taimse(te) preparaatide arendust, võttes arvesse kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse toetavates bibliograafilistes andmetes esitatud taimsete ainete ja taimsete preparaatide fütokeemilise koostise võrdluse tulemusi taotluse objektiks olevas taimses ravimis toimeaine(te)na sisalduva(te) taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide koostisega.

Taimse aine struktuuri ja muude omaduste selgitamiseks esitatakse selle botaaniline, makroskoopiline, mikroskoopiline ja fütokeemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Taimse preparaadi struktuuri ja muude omaduste selgitamisel esitatakse selle fütokeemiline ja füüsikalis-keemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonid.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks ettenähtud analüüsimenetlused.

Esitatakse teave analüüsimenetluste valideerimise kohta, sealhulgas vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks kasutatud analüüsidest saadud tulemused.

Partiide kaupa analüüsimise puhul esitatakse partiide kirjeldused ja vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide partiide kontrollimiseks kasutatud analüüside tulemused, sealhulgas ka farmakopöasse kuuluvate ainete osas saadud tulemused.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonide põhjendused.

Vajadusel esitatakse teave taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimisel kasutatud etalonide ja etalonainete kohta.

Kui taimset ainet või taimset preparaati on käsitletud mõnes monograafias, võib taotleja Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt taotleda vastavussertifikaadi väljaandmist.

(2) Taimsed ravimid

Preparaadi arenduse kohta esitatakse lühike kokkuvõte, mis peaks kirjeldama taimse ravimi arendust, arvestades kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse bibliograafiliste andmete toetamiseks kasutatud toodete ja taotluse objektiks oleva ravimi fütokeemiliste koostiste võrdlustulemusi.

5. HARVA KASUTATAVAD RAVIMID

— Harva kasutatavate ravimite puhul määruse (EÜ) nr 141/2000 tähenduses võib kohaldada II osa punkti 6 (erandlikud asjaolud)

▼M2

üldisi sätteid. Taotleja peab sel juhul mittekliinilises ja kliinilises ülevaates selgitama, miks pole võimalik esitada täielikku teavet ning põhjendama asjaomase ravimi kasulikkuse/ohtlikkuse tasakaalu.

— Kui harvakasutatava ravimi müügiloa taotleja toetub artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti ii ja käesoleva lisa II osa 1. punkti (väljakujunenud meditsiiniline kasutamine) sätetele, võib asjaomase aine süstemaatiline ja dokumenteeritud kasutamine erandina viidata selle aine käesoleva direktiivi artikli 5 sätete kohasele kasutamisele.

IV OSA

KÕRGTEHNOLOOGILISED RAVIMID

Kõrgtehnoloogiliste ravimite tootmisprotsessid keskenduvad mitmesugustele geeniülekannete teel saadud biomolekulidele ja/või terapeutilistele biotehnoloogiate abil muundatud rakkudele, mis kujutavad endast toimeainet või toimeaine osa.

Nende ravimite puhul peab müügiloa taotluse toimik vastama käesoleva lisa I osas kirjeldatud vorminõuetele.

Rakendatakse mooduleid 1–5. Geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise korral pööratakse tähelepanu geneetiliselt muundatud organismide püsivusele retsipiendi organismis ja nende paljunemise või edasise muundumise võimalusele pärast keskkonda viimist. Keskkonnaohtlikkust käsitlev teave tuleks esitada mooduli 1 lisas.

1. **GEENITERAAPIA RAVIMID (INIMPÄRITOLUGA JA KSENOGEENSED)**

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *geeniteraapia ravimid* tähistab profülaktilise, diagnostilise või terapeutilise geeni (s.o nukleiinhappe fragmendi) *in vivo* või *in vitro* inimese/loomade rakkudesse ülekandmisele ja selle hilisemale *in vivo* avaldumisele suunatud tootmisprotsesside abil saadud toodet. Geeniülekande *vektor*i nimetuse all tuntud ülekandesüsteem hõlmab ka avaldumissüsteemi, kusjuures vektor võib olla nii viirusliku kui mitteviirusliku päritoluga. Vektor võib paikneda ka inimese või looma rakus.

1.1. **Mitmesugused geeniteraapia tooted**

a) Allogeensetel või ksenogeensetel rakkudel põhinevad geeniteraapia ravimid

Vektor valmistatakse ette varem ja seda hoitakse kasutusvalmis kuni vastuvõtuorganismi rakkudesse viimiseni.

Rakud on kogutud varem ja neid võib töödelda piiratud eluaja jooksul (kogumispank või algrakkudest kasvatatud pank).

Vektori poolt geneetiliselt muundatud rakud kujutavad endast toimeainet.

Valmisravimi saamiseks võib olla vaja täiendavaid töötlemisetappe. Selline ravim on oma olemuse poolest ette nähtud manustamiseks teatavale hulgale patsientidele.

b) Autoloogsetel inimrakkudel põhinevad geeniteraapia ravimid

Toimeaineks on partii kasutamisvalmis vektoreid, mida hoitakse kuni autoloogsetesse rakkudesse viimiseni.

Valmisravimi saamiseks võivad olla vajalikud täiendavad töötlusetapid.

Need ravimid valmistatakse rakkudest, mis on saadud ühelt konkreetselt patsiendilt. Seejärel muundatakse rakke geneetiliselt, kasutades asjakohast, varem ette valmistatud toimegeeni kandvat valmisvektorit. Saadud preparaat süstitakse samale patsiendile tagasi ja see on alati mõeldud ühele kindlale patsiendile. Kogu tootmisprotsessi patsiendi rakkude kogumisest kuni tagasisüstimiseni käsitatakse ühe menetlusena.

c) Lisatud (profülaktilise, diagnostilise või raviotstarbelise) geenimaterjaliga kasutamisvalmis vektorite manustamine

Toimeaineks on kasutamisvalmis vektorite partii.

▼M2

Valmisravimi saamiseks võivad vajalikud olla täiendavad töötlusetapid. Seda tüüpi ravimid on ette nähtud mitmele patsiendile manustamiseks.

Geneetilise materjali ülekandmine võib toimuda valmisvektori otsese süstimise teel retsipiendile.

1.2. **Erinõuded seoses mooduliga 3**

Geeniteraapia ravimite hulka kuuluvad:

— isoleeritud nukleiinhapped,

— nukleiinhapete või mitteviiruslike vektorite kompleksid,

— viiruslikud vektorid,

— geneetiliselt muundatud rakud.

Nagu muudegi ravimite puhul, võib kindlaks teha kolm tootmisprotsessi elementi:

— lähteained: materjalid, millest toodetakse toimeainet, näiteks soovitav geen, avaldumisplasmiidid, rakupangad ja viiruse või mitteviirusliku vektori varud,

— toimeaine: rekombinantne vektor, viirus, isoleeritud või mitmekaupa eraldatud plasmiidid, viiruse tootmiseks vajalikud rakud, laboris geneetiliselt muundatud rakud,

— valmisravim: toimeaine, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse ettenähtud raviotstarbeliseks kasutamiseks. Sõltuvalt geeniteraapia ravimi tüübist võib mõne manustamis- ja kasutamisviisi puhul olla vajalik patsiendi rakkude töötlemine *ex vivo* (vt 1.1.b).

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele asjaoludele:

a) Esitatud peab olema teave geeniteraapia ravimi asjakohaste omaduste kohta, kaasa arvatud avaldumisviis rakkude sihtpopulatsioonil. Esitatakse teave kodeeriva geeni päritolu, omaduste ja ehituse kohta, selle nukleotiidijärjestuse kontrollimise kohta, kaasa arvatud terviklikkus ja püsivus. Lisaks terapeutilise toimega geenile esitatakse muude geenide nukleotiidijärjestus ja reguleerivad elemendid ning tugivektorid.

b) Esitatakse teave geeni ülekandeks ja siirdamiseks kasutatava vektori omaduste kohta. Selle hulka kuuluvad füüsikalis-keemilised omadused ja/või bioloogiline/immunoloogiline iseloomustus.

Ravimite puhul, milles geeniülekande soodustamiseks kasutatakse mikroorganisme (bioloogiline geeniülekanne), näiteks baktereid ja viirusi, esitatakse andmed vanemtüve patogeneetiliste omaduste ja tropismi kohta konkreetsete kudede ja rakutüüpide suhtes ning rakutsükli sõltuvus välismõjudest.

Ravimite puhul, milles geeniülekande soodustamiseks kasutatakse mittebioloogilisi vahendeid, esitatakse nii üksikute koostisosade kui ka nende kombinatsioonide füüsikalis-keemilised omadused.

c) Vajadusel esitatakse geeniteraapia ravimite puhul rakupankade moodustamise ja kultuurides kasvatamise põhimõtted ja iseloomustus.

d) Märgitakse rekombinatse vektori kandmiseks vajalike rakkude päritolu.

Inimpäritolu korral dokumenteeritakse vanus, sugu, mikrobioloogiliste ja viirusuuringute tulemused, tagasilükkamiskriteeriumid ja päritoluriik.

Loomsete rakkude korral esitatakse üksikasjalik teave järgmiste asjaolude kohta:

— Loomade päritolu

— Kasvutingimused ja hooldus

— Transgeensed loomad (saamismeetod, transgeensete rakkude iseloomustus, siirdatud geeni olemus)

▼M2

— Nakkushaiguste ärahoidmise ja jälgimise meetmed lähte-/doonorloomadel

— Uuringud nakkusetekitajate suhtes

— Vahendid

— Lähte- ja toormaterjalide kontrollimine

Kirjeldatakse rakkude kogumise meetodit, kaasa arvatud lähtekoe paiknemine, selle liik, toimimisvõtted, transport, säilitamine ja jälgitavus ning kogumise käigus tehtud kontrollid.

e) Esitatava dokumentatsiooni olulise osa moodustab viirusnakkuste ohu hindamine ning toote jälgitavus alates doonorloomast kuni valmisravimini. Näiteks peab olema välistatud paljunemisvõimeliste viiruste leidumine paljunemisvõimetute viiruslike vektorite varudes.

2. SOMAATILISE RAKUTERAAPIA RAVIMID (INIMPÄRITOLUGA JA KSENOGEENSED)

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *somaatilise rakuteraapia ravimid* tähistab autoloogsete (patsiendilt endalt pärinevate), allogeensete (teiselt inimisendilt pärinevate) või ksenogeensete (loomadelt pärinevate) somaatiliste elusrakkude kasutamist, mille biologilised omadused on terapeutilise, diagnostilise või profülaktilise toime saavutamiseks oluliselt muudetud ainevahetuslike, farmakoloogiliste või immunoloogiliste manipulatsioonide abil. Selline manipulatsioon hõlmab autoloogsete rakupopulatsioonide kasvatamist või aktiveerimist *ex vivo* (nt adoptiivne immunoteraapia), allogeensete ja ksenogeensete rakkude kasutamist koos meditsiiniseadmetega *ex vivo* või *in vivo* (nt mikrokapslid, implanteeritavad maatriksid, kas biolagunevad või mitte).

Erinõuded rakuteraapia ravimitele seoses mooduliga 3

Somaatilise rakuteraapia ravimite hulka kuuluvad:

— immunoloogiliste, ainevahetuslike või funktsionaalsete omaduste kvalitatiivseks või kvantitatiivseks muutmiseks manipuleeritud rakud;

— sorteeritud, valitud ja manipuleeritud rakud, mis seejärel läbivad valmisravimi saamiseks tootmisprotsessi;

— mitterakuliste komponentidega kombineeritud manipuleeritud rakud, (nt bioloogilised või inertsed maatriksid või meditsiiniseadmed), mis avaldavad põhilist valmistoote puhul soovitavat toimet;

— autoloogsed rakuteisendid, mille omadused ilmnevad erilistes kasvutingimustes *in vitro*;

— geneetiliselt muundatud või muul viisil manipuleeritud rakud, millel ilmnevad seni avaldumata homoloogsed või mittehomoloogsed funktsionaalsed omadused.

Kogu tootmisprotsessi alustades patsiendi rakkude kogumisest (autoloogsel juhul) kuni tagasisüstimiseni käsitatakse üheainsa menetlusena.

Nagu muudegi ravimite puhul, identifitseeritakse kolm tootmisprotsessi astet:

— lähtematerjalid: materjalid, millest toodetakse toimeainet, s.o organid, koed, kehavedelikud või rakud,

— toimeaine: manipuleeritud rakud, rakkude lüsaadid; paljunevad rakud ning koos inertsete maatriksitega ja meditsiiniseadmetega kasutatavad rakud,

— valmisravimid: toimeaine, mis on suletud kontaktpakendisse kavatsetavaks raviotstarbeliseks kasutuseks.

a) Üldine teave toimeaine(te) kohta

Rakuteraapia ravimite toimeained koosnevad rakkudest, mis *in vitro* töötluse tulemusel ilmutavad algmaterjali füsioloogilistest ja bioloogilistest omadustest erinevaid profülaktilisi, diagnostilisi või terapeutilisi omadusi.

Selles jaos kirjeldatakse asjaomast rakutüüpi ja kultuuri. Dokumenteeritakse koed, organid ja kehavedelikud, millest rakud on eraldatud, samuti autoloogsed, allogeensed või ksenogeensed doonor-

▼M2

partiid ja nende geograafiline päritolu. Üksikasjalikult käsitletakse rakkude kogumist, tootmiseelseid proove ja säilitamist. Allogeensete rakkude puhul pööratakse erilist tähelepanu protsessi kõige esimesele etapile, mille käigus valitakse välja doonorid. Märgitakse tehtud manipulatsiooni tüüp ja toimeainena kasutatavate rakkude füsioloogiline funktsioon.

b) Toimeaine(te) lähtematerjalidega seotud teave

1. Inimese somaatilised rakud

Inimese somaatiliste rakuteraapia ravimid valmistatakse kindlast arvulisest kogusest (*pool*) eluvõimelistest rakkudest, mis on saadud inimorganismist eraldatud organitest ja kudedest või täpselt määratletud rakupangast lähtuva tootmisprotsessi tulemusel, kus viimasel juhul rakukogum pärineb pidevast järglusliinist. Käesolevas peatükis tähistab mõiste *toimeaine* inimrakukultuuri ja *valmistoode* tähistab ettenähtud meditsiiniliseks kasutuseks formeeritud inimrakukultuuri.

Lähtematerjalid ja kõik tootmisprotsessi järgud dokumenteeritakse täielikult, sealhulgas ka viirusohutuse aspektist.

(1) Inimpäritoluga organid, koed, kehavedelikud ja rakud

Dokumenteeritakse allikorganismi andmed, nagu vanus, sugu, mikrobioloogiline staatus, tagasilükkamise kriteeriumid ja päritoluriik.

Dokumenteeritakse kogumise kirjeldus, sealhulgas koht, rakutüüp, toimingud, kogumite moodustamine, transportimine, säilitamine ja jälgitavus, ning kogutud materjali kontrollid.

(2) Rakupankade moodustamise süsteemid

Rakupankade moodustamise ettevalmistuse ja kvaliteedikontrolli suhtes kohaldatakse I osas kajastatud asjakohaseid nõudeid. Eriti puudutab see allogeensete ja ksenogeensete rakkude kasutamist.

(3) Lisamaterjalid või täiendavad meditsiiniseadmed

Esitatakse teave mis tahes toormaterjali kohta (nt tsütokiinid, kasvufaktorid, kasvukeskkond) või võimalike lisamaterjalide ja -seadmete kasutamise kohta (nt rakkude sorteerimise vahendid, biologiliselt sobivad polümeerid, maatriksid, kiud ja helmed bioloogilise sobivuse, funktsionaalsuse ja nakkusohu seisukohast.

2. Loomade somaatilised (ksenogeensed) rakud

Esitatakse üksikasjalik teave järgmiste asjaolude kohta:

— Loomade päritolu

— Kasvutingimused ja hooldus

— Geneetiliselt muundatud loomad (saamise meetodid, transgeensete rakkude iseloomustus, siiratud või eemaldatud (*knock out*-) geeni olemus.

— Nakkuste ärahoidmise ja jälgimise meetmed päritolu-/doonorloomadel

— Kontroll nakkusetekitajate suhtes, kaasa arvatud vertikaalselt edasikanduvad mikroorganismid (ka endogeensed retroviirused)

— Vahendid

— Rakupankade moodustamise süsteemid

— Lähte- ja toormaterjalide kontroll

a) Teave toimeaine(te) ja valmisravimi tootmisprotsessi kohta

Dokumenteeritakse tootmisprotsessi järgud, nagu organite/kudede eraldamine, soovitava rakupopulatsiooni väljavalimine, rakkude kasvatamine *in vitro*, rakkude muundamine kas füüsikalis-keemiliste vahenditega või geeniülekandega.

▼M2

b) Toimeaine(te) iseloomustus

Esitatakse kogu asjakohane teave soovitava rakupopulatsiooni täpseks identifitseerimiseks vajalike omaduste kohta (päritoluliik, tsütogeneetiline profiil, morfoloogiline analüüs), puhtuse (juhuslikud mikrobioloogilised ja rakulised lisandid), toimetugevus (kindlakstehtud bioloogiline aktiivsus) ja sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks (karüoloogilised ja kantserogeensusuuringud).

c) Valmisravimi farmatseutiline arendus

Peale konkreetse kasutatava manustamismeetodi (veenisisene infusioon, süstimine haiguskoldesse, kirurgiline siirdamine) esitatakse teave ka võimalike meditsiiniliste lisaseadmete kohta (bioloogiliselt sobivad polümeerid, maatriksid, kiud, terad) koesobivuse ja vastupidavuse seisukohast.

d) Jälgitavus

Toodete jälgitavuse tagamiseks doonorist kuni valmisravimini esitatakse üksikasjalik kulgemisskeem.

3. MOODULITEGA 4 JA 5 SEOTUD ERINÕUDED GEENITERAAPIA RAVIMITELE JA SOMAATILISE RAKUTERAAPIA RAVIMITELE (INIMPÄRITOLUGA JA KSENOGEENSETELE)

3.1. **Moodul 4**

Geeniteraapia ja somaatilise rakuteraapia ravimite puhul on teada, et moodulis 4 sätestatud tavapärased nõuded ravimite mittekliinilisele testimisele ei pruugi olla sobivad kõnealuste toodete ainulaadsete ja eripäraste struktuursete ja bioloogiliste omaduste tõttu, nagu kõrge liigispetsiifilisus, organismispetsiifilisus, immunoloogilised barjäärid ja erinevused pleiotroopsetes reaktsioonides.

Mittekliinilise arenduse loogiline skeem ja asjakohase liigi või mudeli valiku kriteeriumid peavad olema nõuetekohaselt kajastatud moodulis 2.

Funktsioonide ja toksilisuse kohta tehtud konkreetsete tähelepanekute ekstrapoleerimiseks inimorganismis *in vivo* avalduvale toimele võib olla vajalik kindlaks määrata või arendada uusi loomseid mudeleid. Ohutus- ja efektiivsushinnangute toetamiseks ja tõestamiseks esitatakse loomsete haigusmudelite kasutamise teaduslik põhjendus.

3.2. **Moodul 5**

Kõrgtehnoloogiliste ravimite efektiivsust tuleb tõendada nii, nagu kirjeldatud moodulis 5. Mõne toote ja mõne terapeutilise näidustuse korral võib tavapäraste kliiniliste katsetuste tegemine siiski olla võimatu. Iga kõrvalekallet olemasolevatest juhenditest põhjendatakse moodulis 2.

Kõrgtehnoloogiliste ravimite kliiniline arendus on mõneti eripärane toimeainete komplekssе ja labiilse laadi tõttu. See nõuab täiendavat uurimist seoses rakkude eluvõimelisuse, paljunemise, migratsiooni ja diferentseerumisega (somaatiline rakuteraapia) toodete kasutamise eriliste kliiniliste tingimuste tõttu või geenide avaldumisega seotud eripärase toime tõttu (somaatiline geeniteraapia).

Kõrgtehnologilise ravimi müügiloa taotluses tuleb osutada selliste toodetega kaasnevatele erilaadsetele ohtudele, mis tekivad saastumise korral nakkusetekitajatega. Erilist rõhku tuleks panna ühest küljest arenduse varastele järkudele, sealhulgas doonorite valikule rakuteraapia ravimite puhul ning teisest küljest ravimenetlusele tervikuna, sealhulgas ravimi nõuetekohasele käsitlemisele ja manustamisele.

Peale selle peaks taotluse moodul 6 sisaldama vajadusel andmeid elusrakkude retsipientorganismis funktsioneerimise ja arengu kontrolli- ja jälgimise meetmete kohta, et vältida haigustekitajate edasikandumist retsipiendile ja minimeerida mis tahes võimalikke ohtusid rahva tervisele.

3.2.1. *Inimese farmakoloogia alased ja efektiivsusuuringud*

Inimese farmakoloogia alased uuringud peaksid andma teavet soovitava toimelaadi kohta, põhjendatud kriteeriumide abil saadud hinnangulise efektiivsuse kohta, jaotumise kohta organismis, sobiva doosi, ravis-

▼M2

keemi ja manustamismeetodite või efektiivsusuuringute jaoks soovitava kasutamisviisi kohta.

Tavapärased farmakokineetilised uuringud ei pruugi mõnede kõrgtehnoloogiliste ravimite puhul olla asjakohased. Mõnikord ei ole uuringud tervetel vabatahtlikel teostatavad ning doosi ja farmakokineetikat on kliinilistes katsetustes raske kindlaks määrata. Siiski on vaja uurida ravimi jaotumist ning käitumist *in vivo*, kaasa arvatud rakkude paljunemine ja pikaajalised funktsioonid ning geenitoote puhul selle jaotumist, geeni avaldumise määra ja selle kestust. Kasutatakse asjakohaseid katseid, ja vajadusel töötatakse välja katsed rakutoote või soovitud geeni avaldumisraku jälgitavuseks inimkehas ning manustatud või transfekteeritud rakkude funktsiooni jälgimiseks.

Kõrgtehnoloogilise ravimi efektiivsuse ja ohutuse hindamine peab sisaldama kogu raviprotseduuri hoolikat kirjeldust ja hindamist, kaasa arvatud erilised manustamisteed nagu rakkude transfektsioon *ex vivo*, manipulatsioonid *in vitro*, või invasiivsete tehnikate kasutamine) ja võimalike kaasnevate raviliikide (kaasa arvatud immunosupressiivne, viirustevastane ja tsütotoksiline ravi) katsetamine.

Kogu menetlust katsetatakse kliiniliselt ja kirjeldatakse tooteinfos.

3.2.2. *Ohutus*

Käsitletakse ravimi või valkude manustamise imuunvastusest, immunoloogilisest äratõukereaktsioonist, immunosupressioonist või immunoisolatsiooni seadmete riketest tulenevaid ohutuse küsimusi.

Mõned kõrgtehnoloogilised või somaatilise rakuteraapia ravimid (nt ksenogeensed rakuteraapiaravimid ja teatavad geeniülekanderavimid) võivad sisaldada paljunemisvõimelisi osakesi ja/või nakkusetekitajaid. Patsienti võib olla vaja loa andmisele eelnevas ja järgnevas faasis jälgida võimalike nakkuste ja/või nende patoloogiliste tüsistuste arengu suhtes; seda järelevalvet võib olla vaja laiendada patsiendiga lähedalt kokku puutunud isikutele, kaasa arvatud tervishoiutöötajad.

Edasikanduvate haigustekitajatega saastumise ohtu ei saa mõne somaatilise rakuteraapia ravimi ja teatavate geeniülekanderavimite kasutamisel täielikult välistada. Riski võib aga vähendada miinimumini moodulis 3 kirjeldatud asjakohaste meetmete abil.

Tootmisprotsessiga ühendatud meetmeid tuleb täiendada kaasnevate katsetustega, kvaliteedikontrolli menetlustega ja asjakohase järelevalvega, mida tuleb kirjeldada moodulis 5.

Teatavate kõrgtehnoloogiliste ravimite kasutamist võib olla tarvis ajutiselt või püsivalt piirata asutustega, kellel on olemas dokumenteeritud kogemused ja patsientide edaspidise ohutuse tagamiseks vajalikud vahendid. Samasugune lähenemine võib osutuda asjakohaseks mõnede geeniteraapia ravimite puhul, millega kaasneb paljunemisvõimeliste nakkusetekitajate oht.

Vajadusel arvestatakse käsitletakse toimikus ka jälgimist hiliskomplikatsioonide suhtes.

Taotleja peab vajadusel esitama üksikasjaliku riskijuhtimise kava, mis sisaldab patsiendi kliinilisi ja laboratoorseid andmeid, olulisi epidemioloogilisi andmeid ja vajadusel doonori ja retsipiendi koeproovide arhiiviandmeid. Selline süsteem peab tagama ravimi kulu jälgitavuse ja ebasoovitavate sündmuste kahtluse korral kiire tegutsemise.

4. ERIÕIEND KSENOTRANSPLANTATSIOONI RAVIMITE KOHTA

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *ksenotransplantatsioon* tähistab mis tahes menetlust, mis sisaldab eluskudede või loomadelt saadud organite või elusate loomsete mitteinimpäritoluga rakkude, kudede või organitega *ex vivo* kokku puutunud inimese kehavedelike, rakkude, kudede või organite siirdamist, implanteerimist või infusiooni inimorganismi.

Erilist rõhku pannakse lähtematerjalide iseloomustusele.

Nende kohta esitatakse vastavalt erijuhendile üksikasjalik teave järgmistes üksikasjades:

— Loomade päritolu

— Loomade kasvutingimused ja hooldus

▼**M2**

— Geneetiliselt muundatud loomad (saamise meetod, transgeensete rakkude iseloomustus, siiratud või eemaldatud (*knock-out*-) geeni olemus

— Meetmed nakkuste vältimiseks ja jälgimiseks päritolu-/doonorloomadel

— Uuringud nakkusetekitajate suhtes

— Vahendid

— Lähte- ja toormaterjalide kontroll

— Jälgitavus.

▼B

II LISA

A OSA

Kehtetuks tunnistatud direktiivid ja nende hilisemad muudatused (nimetatud artiklis 128)

Nõukogu direktiiv 65/65/EMÜ (EÜT L 22, 9.2.1965, lk 369/65)

Nõukogu direktiiv 66/454/EMÜ (EÜT 144, 5.8.1966, lk 2658/66)

Nõukogu direktiiv 75/319/EMÜ (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ (EÜT L 332, 28.11.1983, lk 1)

Nõukogu direktiiv 87/21/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 36)

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 11)

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 8)

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 22)

Nõukogu direktiiv 75/318/EMÜ (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 1)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ

Nõukogu direktiiv 87/19/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 31)

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ

Komisjoni direktiiv 91/507/EMÜ (EÜT L 270, 26.9.1991, lk 32)

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ

Komisjoni direktiiv 1999/82/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 7)

Komisjoni direktiiv 1999/83/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 9)

Nõukogu direktiiv 75/319/EMÜ

Nõukogu direktiiv 78/420/EMÜ (EÜT L 123, 11.5.1978, lk 26)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ

Komisjoni direktiiv 2000/38/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 28)

Nõukogu direktiiv 89/342/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 14)

Nõukogu direktiiv 89/343/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 16)

Nõukogu direktiiv 89/381/EMÜ (EÜT L 181, 28.6.1989, lk 44)

Nõukogu direktiiv 92/25/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 1)

Nõukogu direktiiv 92/26/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 5)

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ

Nõukogu direktiiv 92/28/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 13)

Nõukogu direktiiv 92/73/EMÜ (EÜT L 297, 13.10.1992, lk 8)

▼B

B OSA

Direktiivi siseriiklikku õigusesse ülevõtmise tähtajad (nimetatud artiklis 128)

Direktiiv	Ülevõtmise tähtaeg
Direktiiv 65/65/EMÜ	31. detsember 1966
Direktiiv 66/454/EMÜ	–
Direktiiv 75/318/EMÜ	21. november 1976
Direktiiv 75/319/EMÜ	21. november 1976
Direktiiv 78/420/EMÜ	–
Direktiiv 83/570/EMÜ	31. oktoober 1985
Direktiiv 87/19/EMÜ	1. juuli 1987
Direktiiv 87/21/EMÜ	1. juuli 1987 1. jaanuar 1992 ([1])
Direktiiv 89/341/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/342/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/343/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/381/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 91/507/EMÜ	1. jaanuar 1992 ([2]) 1. jaanuar 1995 ([3])
Direktiiv 92/25/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/26/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/27/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/28/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/73/EMÜ	31. detsember 1993
Direktiiv 93/39/EMÜ	1. jaanuar 1995 ([4]) 1. jaanuar 1998 ([5])
Direktiiv 1999/82/EÜ	1. jaanuar 2000
Direktiiv 1999/83/EÜ	1. märts 2000
Direktiiv 2000/38/EÜ	5. detsember 2001

([1]) Kreeka, Hispaania ja Portugali suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.
([2]) V.a lisa II osa jaotise A punkt 3.3.
([3]) Lisa II osa jaotise A punkti 3.3 suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.
([4]) V.a artikli 1 lõige 6.
([5]) Artikli 1 lõike 7 suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.

▼B

III LISA

VASTAVUSTABEL

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 1 lõiked 1–3	Artikli 1 lõiked 1–3										
Artikli 1 lõige 4			Lisa	Artikli 1 lõiked 1 ja 2							
Artikli 1 lõige 5											Artikkel 1
Artikli 1 lõiked 6–9					Artikli 1 lõige 2						
Artikli 1 lõige 10						Artikli 1 lõige 1					
Artikli 1 lõiked 11–16			Artikli 29b esimene lõik								
Artikli 1 lõiked 17 ja 18							Artikli 1 lõige 2				
Artikli 1 lõige 19								Artikli 1 lõike 2 teine lause			
Artikli 1 lõiked 20–26									Artikli 1 lõige 2		
Artikli 1 lõige 27			Artikli 8 lõige 1								
Artikli 1 lõige 28			Artikli 10 lõige 1								
Artikkel 2	Artikli 2 lõige 1										

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 3 lõiked 1 ja 2	Artikli 1 lõiked 4 ja 5, artikli 2 lõike 3 esimene taane										
Artikli 3 lõiked 3 ja 4	Artikli 2 lõike 3 teine ja kolmas taane										
Artikli 3 lõige 5					Artikli 1 lõige 1						
Artikli 3 lõige 6						Artikli 1 lõige 2					
Artikli 4 lõige 1					Artikli 1 lõige 3						
Artikli 4 lõige 2						Artikli 1 lõige 3					
Artikli 4 lõige 3	Artikli 3 teine lõik										
Artikli 4 lõige 4	Artikkel 6										
Artikkel 5	Artikli 2 lõige 4										
Artikli 6 lõige 1	Artikli 3 lõige 1										
Artikli 6 lõige 2					Artikli 2 esimene lause						
Artikkel 7					Artikli 2 teine lause						

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 8 lõiked 1 ja 2	Artikli 4 lõiked 1 ja 2										
Artikli 8 lõike 3 punktid a–e	Artikli 4 kolmanda lõigu punktid 1–5	Artikli 1 esimene lõik									
Artikli 8 lõike 3 punktid f–i	Artikli 4 kolmanda lõigu punktid 6–8.1										
Artikli 8 lõike 3 punktid j–l	Artikli 4 kolmanda lõigu punktid 9–11										
Artikkel 9					Artikkel 3						
Artikli 10 lõige 1	Artikli 4 kolmanda lõigu punkt 8.2										
Artikli 10 lõige 2		Artikli 1 teine lõik									
Artikli 11 punktid 1–5.3	Artikli 4a punktid 1–5.3										
Artikli 11 punkt 5.4	Artikli 4a punkt 5.4			Artikkel 3							
Artikli 11 punktid 5.5–6.4	Artikli 4a punktid 5.5–6.4										
Artikli 11 punkt 6.5	Artikli 4a punkt 6.6										
Artikli 11 punkt 7	Artikli 4a punkt 6.5										

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 11 punktid 8–9					Artikkel 4						
Artikli 12 lõige 1			Artikkel 1								
Artikli 12 lõiked 2 ja 3			Artikkel 2								
Artikkel 13											Artikli 6 lõiked 1 ja 2
Artikli 14 lõiked 1 ja 2											Artikli 7 lõiked 1 ja 4
Artikli 14 lõige 3											Artikli 4 teine lõik
Artikkel 15											Artikkel 8
Artikkel 16											Artikkel 9
Artikkel 17	Artikkel 7										
Artikkel 18	Artikkel 7a										
Artikkel 19			Artikkel 4								
Artikkel 20			Artikkel 5								
Artikkel 21	Artikkel 4b										
Artikkel 22	Artikli 10 lõige 2										
Artikkel 23	Artikkel 9a										
Artikkel 24	Artikli 10 lõige 1										
Artikkel 25	Artikkel 9										
Artikkel 26	Artikkel 5										
Artikkel 27			Artikkel 8								

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 28 lõige 1			Artikli 9 lõige 3								
Artikli 28 lõige 2			Artikli 9 lõige 1								
Artikli 28 lõige 3			Artikli 9 lõige 2								
Artikli 28 lõige 4			Artikli 9 lõige 4								
Artikkel 29			Artikkel 10								
Artikkel 30			Artikkel 11								
Artikkel 31			Artikkel 12								
Artikkel 32			Artikkel 13								
Artikkel 33			Artikli 14 lõige 1								
Artikkel 34			Artikli 14 lõiked 2–4								
Artikkel 35			Artikkel 15								
Artikkel 36			Artikkel 15a								
Artikkel 37			Artikkel 15b								
Artikkel 38			Artikkel 15c								
Artikkel 39			Artikli 14 lõige 5								
Artikkel 40			Artikkel 16								
Artikkel 41			Artikkel 17								
Artikkel 42			Artikkel 18								
Artikkel 43			Artikli 20 lõige 1								

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 44			Artikli 20 lõige 2								
Artikkel 45			Artikli 20 lõige 3								
Artikkel 46			Artikkel 19								
Artikkel 47			Artikkel 19a								
Artikkel 48			Artikkel 21								
Artikkel 49			Artikkel 23								
Artikkel 50			Artikkel 24								
Artikli 51 lõiked 1 ja 2			Artikli 22 lõige 1								
Artikli 51 lõige 3			Artikli 22 lõige 2								
Artikkel 52			Artikkel 25								
Artikkel 53											Artikkel 3
Artikkel 54									Artikli 2 lõige 1		
Artikkel 55									Artikkel 3		
Artikkel 56									Artikli 4 lõige 1		
Artikkel 57									Artikli 5 lõige 2		
Artikkel 58									Artikkel 6		
Artikkel 59									Artikli 7 lõiked 1 ja 2		
Artikkel 60									Artikli 5 lõige 1 ja artikkel 9		

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 61									Artikli 10 lõiked 1–4		
Artikkel 62									Artikli 2 lõige 2 ja artikli 7 lõige 3		
Artikli 63 lõige 1									Artikli 4 lõige 2		
Artikli 63 lõige 2									Artikkel 8		
Artikli 63 lõige 3									Artikli 10 lõige 5		
Artikkel 64									Artikli 11 lõige 1		
Artikkel 65									Artikkel 12		
Artikkel 66					Artikkel 5						
Artikkel 67					Artikli 6 lõige 1						
Artikkel 68											Artikli 2 lõige 2
Artikkel 69											Artikli 7 lõiked 2 ja 3
Artikkel 70								Artikkel 2			
Artikkel 71								Artikkel 3			
Artikkel 72								Artikkel 4			
Artikkel 73								Artikli 5 lõige 1			
Artikkel 74								Artikli 5 lõige 2			

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 75								Artikli 6 lõige 2			
Artikkel 76							Artikkel 2				
Artikkel 77							Artikkel 3				
Artikkel 78							Artikli 4 lõige 1				
Artikkel 79							Artikkel 5				
Artikkel 80							Artikkel 6				
Artikkel 81							Artikkel 7				
Artikkel 82							Artikkel 8				
Artikkel 83							Artikkel 9				
Artikkel 84							Artikkel 10				
Artikkel 85											Artikkel 9
Artikkel 86										Artikli 1 lõiked 3 ja 4	
Artikkel 87										Artikkel 2	
Artikkel 88										Artikli 3 lõiked 1–6	
Artikkel 89										Artikkel 4	
Artikkel 90										Artikkel 5	
Artikkel 91										Artikkel 6	
Artikkel 92										Artikkel 7	
Artikkel 93										Artikkel 8	
Artikkel 94										Artikkel 9	
Artikkel 95										Artikkel 10	
Artikkel 96										Artikkel 11	

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 97 lõiked 1–4										Artikli 12 lõiked 1 ja 2	
Artikli 97 lõige 5										Artikli 12 lõige 4	
Artikkel 98										Artikkel 13	
Artikkel 99										Artikkel 14	
Artikkel 100											Artikli 6 lõige 3
Artikkel 101			Artikkel 29e								
Artikkel 102			Artikkel 29a								
Artikkel 103			Artikkel 29c								
Artikkel 104			Artikkel 29d								
Artikkel 105			Artikkel 29f								
Artikli 106 lõige 1			Artikkel 29g								
Artikli 106 lõige 2			Artikli 29b teine lõik								
Artikkel 107			Artikkel 29h								
Artikkel 108			Artikkel 29i								
Artikkel 109						Artikli 3 lõiked 1–3					
Artikkel 110						Artikli 3 lõige 4					
Artikli 111 lõige 1			Artikli 26 esimene ja teine lõik								
Artikli 111 lõige 2				Artikli 4 lõige 1							

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 111 lõige 3			Artikli 26 kolmas lõik								
Artikkel 112	Artikkel 8		Artikkel 27								
Artikkel 113				Artikli 4 lõige 2		Artikli 4 lõige 2					
Artikli 114 lõige 1				Artikli 4 lõige 3							
Artikli 114 lõige 2						Artikli 4 lõige 3					
Artikkel 115						Artikli 4 lõige 1					
Artikkel 116	Artikkel 11										
Artikkel 117			Artikkel 28								
Artikkel 118			Artikkel 29								
Artikkel 119											Artikli 4 lõige 1
Artikkel 120		Artikli 2a esimene lõik									
Artikkel 121		Artikkel 2b	Artikkel 37a								
Artikkel 122			Artikkel 30								
Artikkel 123			Artikkel 33								
Artikkel 124											Artikkel 5
Artikkel 125	Artikkel 12		Artikkel 31				Artikli 4 lõige 2		Artikli 11 lõige 2	Artikli 12 lõige 3	
Artikli 126 esimene lõik	Artikkel 21										
Artikli 126 teine lõik			Artikkel 32								

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 127			Artikkel 28a								
Artikkel 128	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Artikkel 129	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Artikkel 130	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
I lisa		Lisa									
II lisa	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
III lisa	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–