**Tämä asiakirja on ainoastaan dokumentointitarkoituksiin. Toimielimet eivät vastaa sen sisällöstä.**

►**B** **EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI 2001/83/EY,**

**annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,**

**ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä**

(EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67)

Muutettu:

| | | virallinen lehti | | |
|---|---|---|---|---|
| | | N:o | sivu | päivämäärä |
| ►**M1** | Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2002/98/EY, annettu 27 päivänä tammikuuta 2003 | L 33 | 30 | 8.2.2003 |
| ►**M2** | Komission direktiivi 2003/63/EY, annettu 25 päivänä kesäkuuta 2003 | L 159 | 46 | 27.6.2003 |
| ►**M3** | Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/24/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004 | L 136 | 85 | 30.4.2004 |
| ►**M4** | Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/27/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004 | L 136 | 34 | 30.4.2004 |
| ►**M5** | Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006 | L 378 | 1 | 27.12.2006 |
| ►**M6** | Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007, annettu 13 päivänä marraskuuta 2007 | L 324 | 121 | 10.12.2007 |
| ►**M7** | Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2008/29/EY, annettu 11 päivänä maaliskuuta 2008 | L 81 | 51 | 20.3.2008 |

Oikaistu:

►**C1** Oikaisu, EUVL L 87, 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)

▼B

# EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI 2001/83/EY,

## annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,

## ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä

EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, jotka

ottavat huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 95 artiklan,

ottavat huomioon komission ehdotuksen,

ottavat huomioon talous- ja sosiaalikomitean lausunnon ([1]),

noudattavat perustamissopimuksen 251 artiklassa tarkoitettua menettelyä ([2]),

sekä katsovat seuraavaa:

(1) Lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 26 päivänä tammikuuta 1965 annettua neuvoston direktiiviä 65/65/ETY ([3]), lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyviä analyyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annettua neuvoston direktiiviä 75/318/ETY ([4]), lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annettua toista neuvoston direktiiviä 75/319/ETY ([5]), direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja rokotteita, toksiineja tai seerumeja ja allergeeneja sisältäviä immunologisia lääkkeitä koskevista lisäsäännöksistä 3 päivänä toukokuuta 1989 annettua neuvoston direktiiviä 89/342/ETY ([6]), direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja radiofarmaseuttisia valmisteita koskevista lisäsäännöksistä 3 päivänä toukokuuta 1989 annettua neuvoston direktiiviä 89/343/ETY ([7]), lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annettujen direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä koskevista erityissäännöksistä 14 päivänä kesäkuuta 1989 annettua neuvoston direktiiviä 89/381/ETY ([8]), ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tukkukaupasta 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/25/ETY ([9]), ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden luovutusluokittelusta 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/26/ETY ([10]), ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden merkinnöistä ja pakkausselosteista 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä

([1]) EYVL C 368, 20.12.1999, s. 3.
([2]) Europan parlamentin lausunto, annettu 3. heinäkuuta 2001 (ei vielä julkaistu virallisessa lehdessä) ja neuvoston päätös, tehty 27. syskuuta 2001.
([3]) EYVL 22, 9.2.1965, s. 369/65. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 93/39/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 22).
([4]) EYVL L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 1999/83/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 9).
([5]) EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2000/38/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 28).
([6]) EYVL L 142, 25.5.1989, s. 14.
([7]) EYVL L 142, 25.5.1989, s. 16.
([8]) EYVL L 181, 28.6.1989, s. 44.
([9]) EYVL L 113, 30.4.1992, s. 1.
([10]) EYVL L 113, 30.4.1992, s. 5.

▼B

92/27/ETY ([1]), ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden mainonnasta 31 päivänä maaliskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/28/ETY ([2]) ja lääkkeitä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annettujen direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja homeopaattisia lääkkeitä koskevista lisäsäännöksistä 22 päivänä syyskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/73/ETY ([3]) on muutettu useita kertoja ja huomattavilta osin. Tämän takia olisi selkeyden ja järkeistämisen vuoksi kodifioitava mainitut direktiivit saattamalla ne yhtenäiseksi tekstiksi.

(2) Lääkkeiden tuotantoa, jakelua ja käyttöä koskevien säännösten ensisijaisena tarkoituksena on oltava kansanterveyden turvaaminen.

(3) Tämä päämäärä on kuitenkin saavutettava keinoilla, jotka eivät estä lääketeollisuuden tai lääkekaupan kehittymistä yhteisössä.

(4) Lääkkeitä koskevien kansallisten säännösten väliset erot, lukuun ottamatta elintarvikkeisiin, eläinten rehuihin tai hygieniatuotteisiin kuuluvia aineita tai aineiden seoksia koskevia säännöksiä, muodostavat esteen yhteisön sisäiselle lääkekaupalle. Tällaiset erot vaikuttavat suoraan sisämarkkinoiden toimintaan.

(5) On tärkeää poistaa tämän vuoksi nämä esteet; ja siksi asiaan liittyvien säännösten lähentäminen on tarpeen.

(6) Jäljellä olevien erojen vähentämiseksi tulisi lääkkeiden valvontaa koskevat säännökset määrittää ja määritellä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten vastuulla olevat tehtävät, jotta varmistetaan lainsäädäntöön perustuvien vaatimusten noudattaminen.

(7) Käsitteet haitallisuus ja terapeuttinen teho voidaan arvioida vain suhteessa toisiinsa ja niillä voi olla vain suhteellinen merkitys riippuen tieteellisen tietämyksen kehityksestä ja lääkkeen aiotusta käyttötarkoituksesta. Ilmoitusten ja asiakirjojen, jotka on liitettävä markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen, on osoitettava, että tehokkuudesta seuraava hyöty on merkittävämpi kuin mahdolliset riskit.

(8) Lääkkeillä suoritettavia kokeita ja tutkimuksia varten tarkoitetut standardit ja tutkimussuunnitelmat ovat tehokas keino niiden valvonnassa ja siten kansanterveyden turvaamisessa ja voivat helpottaa näiden valmisteiden liikkumista vahvistamalla yhdenmukaiset kokeisiin ja tutkimuksiin, valmisteasiakirjojen laatimiseen ja hakemusten arviointiin soveltuvat säännöt.

(9) Kokemus on osoittanut, että on järkevää säätää tarkemmin niistä tapauksista, joissa toksikologisten, farmakologisten tai kliinisten tutkimusten tuloksia ei tarvitse esittää luvan saamiseksi sellaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille, joka on olennaisilta osiltaan samanlainen kuin jo luvan saanut lääke, kun samalla varmistetaan, että innovatiivisia yrityksiä ei saateta epäedulliseen asemaan.

(10) Yleisen edun vuoksi ei kuitenkaan ole perusteltua tehdä uusintatutkimuksia ilman painavia syitä ihmisillä tai eläimillä.

(11) Samojen standardien ja tutkimussuunnitelmien omaksuminen jäsenvaltioissa mahdollistaa sen, että toimivaltaiset viranomaiset päätyvät ratkaisuihinsa yhdenmukaisten tutkimusten pohjalta ja yhdenmukaisin arviointiperustein, ja auttaa sen vuoksi välttämään arviointieroja.

(12) Lukuun ottamatta lääkkeitä, joihin sovelletaan ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja val-

([1]) EYVL L 113, 30.4.1992, s. 8.
([2]) EYVL L 113, 30.4.1992, s. 13.
([3]) EYVL L 297, 13.10.1992, s. 8.

▼B

vontamenettelystä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta 22 päivänä heinäkuuta 1993 annetulla neuvoston asetuksella (ETY) N:o 2309/93 ([1]) säädettyä yhteisön keskitettyä luvanantomenettelyä, muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten olisi tunnustettava toisen toimivaltaisen viranomaisen myöntämä lupa saattaa lääke markkinoille jäsenvaltiossa, ellei niillä ole painavia syitä olettaa, että kyseisen lääkkeen salliminen voi aiheuttaa kansanterveydellisen vaaran. Jäsenvaltioiden ollessa eri mieltä lääkkeen laadusta, turvallisuudesta ja tehosta Euroopan lääkearviointiviraston yhteydessä toimivan lääkevalmistekomitean olisi arvioitava kysymys tieteellisesti yhteisön tasolla tehdäkseen yhteisen, asianomaisia jäsenvaltioita velvoittavan päätöksen kaikista riidanalaisista kohdista. Tämä päätös olisi toteutettava nopeaa menettelyä noudattaen, johon sisältyy komission ja jäsenvaltioiden läheinen yhteistyö.

(13) Tätä tarkoitusta varten tulisi perustaa lääkevalmistekomitea, joka kuuluisi asetuksella (ETY) N:o 2309/93 perustetun Euroopan lääkearviointiviraston toimivaltaan.

(14) Tämä direktiivi on tärkeä askel kohti lääkkeiden vapaata liikkuvuutta koskevan tavoitteen saavuttamista. Uudet toimenpiteet voivat kuitenkin osoittautua lääkkeiden vapaata liikkumista koskevien jäljellä olevien esteiden poistamisen kannalta välttämättömiksi, ottaen huomioon erityisesti edellä mainitussa lääkevalmistekomiteassa saatu kokemus.

(15) Kansanterveyden paremman suojelun vuoksi ja jotta vältettäisiin ponnistelujen tarpeeton toistaminen lääkkeiden markkinoille saattamista koskevia lupahakemuksia tutkittaessa, jäsenvaltioiden olisi valmisteltava järjestelmällisesti jokaista sallimaansa lääkettä koskevat arviointikertomukset ja vaihdettava niitä pyynnöstä. Jäsenvaltion olisi lisäksi voitava lykätä lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen tutkimista, silloin kun lääkettä jo tutkitaan aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa, tarkoituksena tunnustaa jälkimmäisen jäsenvaltion tekemä päätös.

(16) Sisämarkkinoiden toteuttamisen seurauksena kolmansista maista maahantuotujen lääkkeiden laadun takaamiseksi tehtävistä erityistarkastuksista ei myönnetä vapautusta, ellei aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan tarpeellisten tarkastusten suorittaminen viejämaassa, ole sovittu yhteisön kanssa.

(17) On tarpeen hyväksyä immunologisia, homeopaattisia, radioaktiivisiin isotooppeihin perustuvia kuten myös ihmisvereen tai -veriplasmaan perustuvia lääkkeitä koskevat erityiset säännökset.

(18) Kaikissa radiofarmaseuttisia valmisteita koskevissa säännöksissä on otettava huomioon lääketieteellistä tutkimusta tai hoitoa läpikäyvien henkilöiden säteilynsuojauksen perustoimenpiteistä 3 päivänä syyskuuta 1984 annetun neuvoston direktiivin 84/466/Euratom ([2]) säännökset. Yleisön ja työntekijöiden terveyden turvaamisen perusturvallisuusstandardeista ionisoivan säteilyn vaaroja vastaan annettujen direktiivien muuttamisesta 15 päivänä heinäkuuta 1980 annettu neuvoston direktiivi 80/836/Euratom ([3]) tulisi myös ottaa huomioon, sillä sen tavoitteena on ehkäistä työntekijöiden ja potilaiden altistumista liiallisille tai tarpeettoman suurille määrille ionisoivaa säteilyä, ja erityisesti sen 5 artiklan c alakohta, jossa edellytetään radioaktiivisten aineiden lääkkeisiin lisäämistä varten

([1]) EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1. Asetus sellaisena kuin se on muutettuna komission asetuksella (EY) N:o 649/98 (EYVL L 88, 24.3.1998, s. 7).

([2]) EYVL L 265, 5.10.1984, s. 1. Direktiivi kumotaan 13 päivästä toukokuuta 2000 alkaen direktiivillä 97/43/Euratom (EYVL L 180, 9.7.1997, s. 22).

([3]) EYVL L 246, 17.9.1980, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 84/467/Euratom (EYVL L 265, 5.10.1984, s. 4). Direktiivi kumotaan 13 päivästä toukokuuta 2000 alkaen direktiivillä 96/29/Euratom (EYVL L 314, 4.12.1996, s. 20).

▼B

sekä tällaisten lääkkeiden maahantuontia varten ennalta annettua lupaa.

(19) Yhteisö tukee täydellisesti Euroopan neuvoston pyrkimyksiä vapaaehtoisen, maksuttoman verenluovutuksen edistämiseksi, omavaraisuuden saavuttamiseksi verivalmistehuollossa kaikkialla yhteisössä ja eettisten periaatteiden kunnioittamisen varmistamiseksi ihmisestä peräisin olevien terapeuttisten aineiden kaupassa.

(20) Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden laadun, turvallisuuden ja tehon takaamiseksi tarkoitettuja säännöksiä on sovellettava samalla tavoin sekä julkisissa että yksityisissä laitoksissa ja kolmansista maista tuotuun vereen ja plasmaan.

(21) Ottaen huomioon homeopaattisten lääkkeiden erityisluonteen, kuten niiden sisältämien vaikuttavien ainesosien erittäin alhaiset pitoisuudet ja vaikeudet soveltaa niihin kliinisiin tutkimuksiin liittyviä tavanomaisia tilastollisia menetelmiä, on toivottavaa säätää erityisestä yksinkertaistetusta rekisteröintimenettelystä niille homeopaattisille lääkkeille, jotka saatetaan markkinoille ilman lääkemuodossa esitettyjä terapeuttisia käyttötarkoituksia ja annostuksella, joka ei aiheuta vaaraa potilaalle.

(22) Virallisessa farmakopeassa kuvattuja ja homeopaattisella menetelmällä valmistettuja antroposofisia lääkkeitä on käsiteltävä rekisteröinnin ja myyntiluvan osalta samalla tavoin kuin homeopaattisia lääkkeitä.

(23) Ensisijaisesti on toivottavaa antaa homeopaattisten lääkkeiden käyttäjille hyvin selkeät tiedot niiden homeopaattisesta luonteesta sekä riittävät takeet niiden laadusta ja vaarattomuudesta.

(24) Homeopaattisten lääkkeiden valmistusta, valvontaa ja tarkastusta koskevat säännökset on yhdenmukaistettava, jotta tehtäisiin mahdolliseksi turvallisten ja hyvänlaatuisten lääkkeiden liikkuminen kaikkialla yhteisössä.

(25) Lääkkeiden myyntilupaa sääntéleviä tavallisia säännöksiä on sovellettava homeopaattisiin lääkkeisiin, joita pidetään kaupan terapeuttisin käyttötarkoituksin varustettuna tai muodossa, josta voi aiheutua vaaraa, jota täytyy punnita suhteessa haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen. Erityisesti niiden jäsenvaltioiden, joissa on homeopaattinen perinne, tulisi voida soveltaa erityisiä säännöksiä näiden lääkkeiden turvallisuuden ja tehon osoittamiseen tarkoitettujen testien ja tutkimusten tulosten arviointiin, edellyttäen, että ne ilmoittavat niistä komissiolle.

(26) Lääkkeiden liikkuvuuden helpottamiseksi ja sen välttämiseksi, että jo yhdessä jäsenmaassa suoritetut tarkastukset toistetaan toisessa jäsenvaltiossa, tulisi laatia vähimmäisvaatimukset valmistukselle, kolmansista maista tapahtuvalle tuonnille ja näihin liittyvien lupien myöntämiselle.

(27) Jäsenvaltioissa tulisi varmistaa, että lääkkeiden valmistuksen valvonnasta ja valmisteiden tarkastuksesta huolehtii henkilö, joka täyttää vähimmäiskelpoisuusvaatimukset.

(28) Ennen kuin voidaan myöntää lupa saattaa immunologinen tai ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin oleva lääke markkinoille, on valmistajan osoitettava, että hän kykenee jatkuvasti varmistamaan valmistuserien yhdenmukaisuuden. Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden ollessa kyseessä hänen on lisäksi osoitettava, sikäli kun se tekniikan kehityksen kannalta on mahdollista, se, ettei ominaisia viruskontaminaatioita esiinny.

(29) Lääkkeiden julkista luovutusta koskevat edellytykset olisi yhdenmukaistettava.

(30) Yhteisössä liikkuvilla henkilöillä on oikeus kuljettaa mukanaan kohtuullinen määrä henkilökohtaiseen käyttöön laillisesti hankkimiaan lääkkeitä. Yhdessä jäsenvaltiossa asuvalla henkilöllä on

▼B

oltava myös mahdollisuus vastaanottaa toisesta jäsenvaltiosta kohtuullinen määrä henkilökohtaiseen käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä.

(31) Lisäksi asetuksen (ETY) N:o 2309/93 mukaan tietyiltä lääkkeiltä edellytetään yhteisön markkinoille saattamista koskeva lupa. Tässä yhteydessä on yhteisön markkinoille saattamista koskevan luvan kattamille lääkkeille vahvistettava luovutusluokittelu. Sen vuoksi on tärkeää vahvistaa perusteet, joiden perusteella yhteisön päätökset tehdään.

(32) Ensiksi on tarpeen yhdenmukaistaa lääkkeiden luovutusluokitteluun yhteisössä tai asianomaisessa jäsenmaassa sovellettavat perusperiaatteet ottamalla lähtökohdaksi Euroopan neuvoston jo hyväksymät periaatteet sekä Yhdistyneissä kansakunnissa tehdyn huumausaineita ja psykotrooppisia aineita koskevan yhdenmukaistamistyön.

(33) Lääkkeiden luovutusluokittelua koskevat säännökset eivät vaikuta kansallisiin sosiaaliturvajärjestelmiin, jotka koskevat lääkemääräyksellä saatavien lääkkeiden korvaamista tai maksamista.

(34) Monet ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tukkukauppaan liittyvät toiminnot voivat samanaikaisesti koskea useita jäsenvaltioita.

(35) On tarpeen valvoa lääkkeiden koko jakeluketjua, lääkkeiden valmistuksesta tai yhteisöön tuonnista aina yleiseen jakeluun asti, jotta niiden varastoiminen, kuljettaminen ja käsitteleminen asianmukaisissa olosuhteissa varmistettaisiin. Tätä tarkoitusta varten hyväksyttävät vaatimukset tulevat huomattavasti helpottamaan virheellisten valmisteiden poistamista markkinoilta ja mahdollistamaan tehokkaamman toiminnan väärennettyjä valmisteita vastaan.

(36) Kaikilla lääkkeiden tukkukauppaan osallistuvilla henkilöillä olisi oltava erityinen lupa, jonka hankkimisesta olisi kuitenkin vapautettava proviisorit ja henkilöt, joilla on oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun ja jotka pitäytyvät tähän toimintaan. Koko lääkkeiden jakeluketjun valvomiseksi on kuitenkin välttämätöntä, että proviisorit ja henkilöt, joilla on lupa lääkkeiden yleiseen jakeluun, pitävät vastaanotetut toimitukset osoittavaa kirjanpitoa.

(37) Luvan myöntämiselle on asetettava tiettyjä olennaisia edellytyksiä ja asianomaisen jäsenvaltion tehtävä on varmistaa niiden täyttyminen. Jokaisen jäsenvaltion on tunnustettava toisten jäsenvaltioiden myöntämät luvat.

(38) Tietyt jäsenvaltiot asettavat tiettyjä yhteiskunnallisia velvollisuuksia tukkukauppiaille, jotka toimittavat lääkkeitä proviisoreille ja henkilöille, joilla on oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun. Näiden jäsenvaltioiden on edelleen voitava asettaa näitä velvollisuuksia alueelleen sijoittautuneille tukkukauppiaille ja myös muiden jäsenvaltioiden tukkukauppiaille, jos ne eivät aseta ankarampia velvollisuuksia kuin mitä ne asettavat omille tukkukauppiailleen ja jos velvollisuuksia voidaan pitää perusteltuina kansanterveyden turvaamisen perusteella ja jos ne ovat suhteutettuja turvaamisen tavoitteisiin.

(39) On täsmennettävä ne yksityiskohtaiset säännöt, joiden mukaisesti merkinnät ja pakkausseloste on laadittava.

(40) Potilaille annettavaa tietoa koskevien säännösten olisi varmistettava kuluttajansuojan korkea taso, jotta lääkkeitä käytettäisiin oikein täydellisen ja ymmärrettävän tiedon perusteella.

(41) Lääkkeiden, joiden merkinnät ja pakkausselosteet ovat tämän direktiivin mukaisia, markkinoille saattamista ei saa kieltää tai estää merkintöihin tai pakkausselosteihin liittyvistä syistä.

(42) Tämä direktiivi ei saa estää harhaanjohtavaa mainontaa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lä-

▼B

hentämisestä 10 päivänä syyskuuta 1984 annetun neuvoston direktiivin 84/450/ETY ([1]) mukaisten toimenpiteiden soveltamista.

(43) Kaikki jäsenvaltiot ovat myös hyväksyneet erityisiä lääkkeiden mainontaa koskevia lisätoimenpiteitä. Näiden toimenpiteiden välillä on eroja, joilla on vaikutusta sisämarkkinoiden toimintaan, sillä yhdessä jäsenvaltiossa levitetyllä mainonnalla on todennäköisesti vaikutuksia muissa jäsenvaltioissa.

(44) Televisiotoimintaa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten yhteensovittamisesta 3 päivänä lokakuuta 1989 annetussa neuvoston direktiivissä 89/552/ETY kielletään sellaisten lääkkeiden televisiomainonta ([2]) jotka ovat saatavissa ainoastaan lääkärin määräyksestä siinä jäsenvaltiossa, jonka lainkäyttövaltaan televisiotoiminnan harjoittaja kuuluu. Tätä periaatetta olisi sovellettava yleisesti ulottamalla se muihin tiedotusvälineisiin.

(45) Ilman lääkemääräystä saatavien lääkkeiden liiallinen ja harkitsematon yleinen mainonta voisi vaikuttaa kansanterveyteen. Tämän mainonnan, silloin kun se on sallittua, olisi sen vuoksi täytettävä tietyt olennaiset edellytykset, jotka olisi määriteltävä.

(46) Lisäksi ilmaisnäytteiden yleinen jakelu myynnin edistämiseksi on kiellettävä.

(47) Lääkkeiden mainostaminen henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa niitä, vaikuttaa osaltaan tällaisten henkilöiden saatavilla oleviin tietoihin. Tämän mainonnan olisi kuitenkin oltava tarkkojen edellytysten ja tehokkaan valvonnan alaista, miltä osin voidaan viitata erityisesti Euroopan neuvostossa tehtyyn työhön.

(48) Lääkemainonnan olisi oltava riittävän ja tehokkaan valvonnan alaista. Tässä suhteessa voidaan viitata neuvoston direktiivissä 84/450/ETY käyttöön otettuihin valvontajärjestelmiin.

(49) Lääke-esittelijöillä on tärkeä tehtävä lääkkeiden myynnin edistämisessä. Sen vuoksi heille olisi asetettava tiettyjä velvollisuuksia, erityisesti velvollisuus antaa yhteenveto valmisteen ominaisuuksista henkilölle, jonka luona he käyvät.

(50) Lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden on voitava suorittaa nämä tehtävät puolueettomasti, ilman että heihin vaikutetaan suorin tai välillisin taloudellisin kannustimin.

(51) Tietyin rajoitetuin edellytyksin olisi voitava toimittaa lääkkeiden ilmaisnäytteitä henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa lääkkeitä, niin että he voisivat tutustua uusiin lääkkeisiin ja hankkia kokemusta niiden käytöstä.

(52) Lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutetuilla henkilöillä on oltava käytettävissään puolueettomia, asiallisia tietolähteitä markkinoilla olevista lääkkeistä; jäsenvaltioiden on kuitenkin toteutettava tämän varmistamiseksi kaikki tarpeelliset toimenpiteet oman erityisen tilanteensa mukaisesti.

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

(54) Jotta voitaisiin taata käytössä olevien lääkkeiden jatkuva turvallisuus, on varmistettava, että yhteisössä käytössä olevia lääkevalvontajärjestelmiä mukautetaan jatkuvasti tieteen ja tekniikan kehitykseen.

([1]) EYVL L 250, 19.9.1984, s. 17. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna komission direktiivillä 97/55/EY (EYVL L 290, 23.10.1997, s. 18).

([2]) EYVL L 298, 17.10.1989, s. 23. Direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna komission direktiivillä 97/36/EY (EYVL L 202, 30.7.1997, s. 60).

▼B

(55) On otettava huomioon muutokset, joita aiheutuu määritelmien, terminologian ja teknologian kehittämisen kansainvälisestä yhdenmukaistamisesta lääkevalvonnan alalla.

(56) Yhteisössä markkinoille saatettavien lääkkeiden epätoivottuja vaikutuksia koskeva tiedonvaihto tapahtuu yhä enemmän sähköisten verkkojen avulla, minkä pitäisi mahdollistaa se, että toimivaltaiset viranomaiset saavat tiedot käyttöönsä samanaikaisesti.

(57) On yhteisön edun mukaista varmistaa, että keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saaneiden lääkkeiden ja muiden menettelyjen mukaisesti luvan saaneiden lääkkeiden lääkevalvontajärjestelmät ovat yhdenmukaiset.

(58) Markkinoille saattamista koskevien lupien haltijoiden olisi vastattava aktiivisesti markkinoille saattamiensa lääkkeiden jatkuvasta lääkevalvonnasta.

(59) Tämän direktiivin täytäntöönpanemiseksi tarvittavista toimenpiteistä olisi päätettävä menettelystä komissiolle siirrettyä täytäntöönpanovaltaa käytettäessä 28 päivänä kesäkuuta 1999 tehdyn neuvoston päätöksen 1999/468/EY ([1]) mukaisesti.

(60) Komission olisi saatava toimivalta mukauttaa tarvittaessa liite I tieteen ja tekniikan kehitykseen.

(61) Tämä direktiivi ei vaikuta jäsenvaltioiden velvoitteisiin, jotka koskevat liitteessä II olevassa B osassa mainittuja määräaikoja direktiivien saattamiseksi osaksi kansallista lainsäädäntöä,

OVAT ANTANEET TÄMÄN DIREKTIIVIN:

## I OSASTO

## MÄÄRITELMÄT

*1 artikla*

Tässä direktiivissä tarkoitetaan:

▼M4

———————

2. *”Lääkkeellä”:*

a) aineita tai aineiden yhdistelmiä, jotka on tarkoitettu ihmisen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn; tai

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

▼B

3. *”Aineella”:*

kaikkia aineita, riippumatta alkuperästä, joka voi olla:

— ihminen, esimerkiksi

ihmisveri ja verivalmisteet;

— eläinkunta, esimerkiksi

mikro-organismi, kokonainen eläin, elinten osa, eläimen erite, toksiini, uute, verituote;

— kasvikunta, esimerkiksi

———————

([1]) EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23.

▼B

mikro-organismi, kasvi, kasvinosa, kasvin erite, uute ja niin edelleen;

— kemiallinen, esimerkiksi

alkuaine, luonnossa esiintyvä kemiallinen aine sekä kemiallisella muuntamisella ja synteesillä saatu kemiallinen yhdiste.

4. *”Immunologisella lääkkeellä”:*

kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät rokotteita, toksiineja, seerumeja tai allergeenivalmisteita:

a) rokotteet, toksiinit ja seerumit kattavat erityisesti

i) aktiivisen immuniteetin aikaansaamiseksi käytettävät aineet, kuten kolerarokote, BCG, poliorokote, isorokkorokote;

ii) immuniteettitilan tutkimiseen käytettävät aineet, mukaan lukien erityisesti tuberkuliinin ja tuberkuliini PPD:n, toksiinit Schickin ja Dickin kokeisiin, bruselliinin;

iii) passiivisen immuniteetin aikaansaamiseksi käytettävät aineet, kuten difteria-antitoksiini, isorokkovasta-aiheglobuliini, antilymfosyyttinen globuliini.

b) allergeenivalmisteita ovat kaikki lääkkeet, jotka on tarkoitettu allergisoivaa ainetta vastaan esiintyvän spesifisen hankitun immuunivasteen muutoksen toteamiseksi tai aikaansaamiseksi.

▼M6

4a. *”Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävällä lääkkeellä”:*

pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä 13 päivänä marraskuuta 2007 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 ([1]) 2 artiklan määritelmän mukaista tuotetta.

▼M4

5. *”Homeopaattisella lääkkeellä”:*

lääkkeitä, jotka on valmistettu homeopaattisiksi kannoiksi kutsutuista aineista Euroopan farmakopeassa kuvatun, tai jos tätä kuvausta ei ole, jäsenvaltioissa tuolla hetkellä virallisesti käytetyissä farmakopeoissa kuvatun homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti. Homeopaattinen lääke voi sisältää useita ainesosia.

▼B

6. *”Radiofarmaseuttisella lääkkeellä”:*

kaikkia lääkkeitä, jotka käyttövalmiina sisältävät yhtä tai useampaa radionuklidia (radioisotooppia) lääkkeelliseen tarkoitukseen käytettäväksi.

7. *”Radionuklidien generaattorilla”:*

kaikkia järjestelmiä, jotka sisältävät kiinteän emoradionuklidin, josta tuotetaan tytärradionuklidi, joka saadaan eluoimalla tai muulla menetelmällä ja käytetään radiofarmaseuttisessa valmisteessa.

8. *”►M4 Valmistussarja ◄”:*

kaikkia valmisteita, jotka tulee muodostaa tai yhdistää radionuklidien kanssa lopullisessa radiofarmaseuttisessa lääkkeessä, yleensä juuri ennen sen antamista.

9. *”Radionuklidien esiasteella”:*

kaikkia muita toisten aineiden radioleimausta, juuri ennen niiden antamista, varten tuotettuja radionuklideja.

10. *”Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevilla lääkkeillä”:*

veren osiin perustuviin lääkkeisiin, jotka on valmistettu teollisesti

([1]) EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121.

▼B

julkisessa tai yksityisessä laitoksessa; näihin valmisteisiin kuuluvat erityisesti ihmisestä peräisin olevat albumiini, hyytymistekijät ja immunoglobuliinit.

11. *”Epätoivotulla vaikutuksella”:*

sellaista lääkkeen aiheuttamaa haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta, joka esiintyy ihmisillä sairauden ennaltaehkäisyyn, diagnosointiin tai hoitoon tai fysiologisen toiminnan palauttamiseen, korjaamiseen tai muuntamiseen tavanomaisesti käytettyjen annosten yhteydessä.

12. *”Vakavalla epätoivotulla vaikutuksella”:*

kuolemaan johtavaa, henkeä uhkaavaa, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativaa, jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtavaa vaikutusta taikka synnynnäistä anomaalia/epämuodostumaa.

13. *”Odottamattomalla epätoivotulla vaikutuksella”:*

epätoivottua vaikutusta, jonka luonne, vakavuus tai seuraus ei ole yhdenmukainen tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon kanssa.

14. *”Säännöllisillä turvallisuuskatsauksilla”:*

säännöllisiä katsauksia, jotka sisältävät 104 artiklassa tarkoitetut tiedot.

15. *”Luvan saamisen jälkeisellä turvallisuustutkimuksella”:*

markkinoille saattamista koskevan luvan edellytysten mukaisesti suoritettavaa farmakologis-epidemiologista tai kliinistä tutkimusta, jonka tarkoituksena on tunnistaa tai ilmaista määrällisesti luvan saaneeseen lääkkeeseen liittyvä turvallisuusvaara.

16. *Lääkkeen ”väärinkäytöllä”:*

Säännöllistä tai satunnaista lääkkeiden tarkoituksellista liikakäyttöä, jolla on haitallisia fyysisiä tai psykologisia vaikutuksia.

17. *”Lääkkeiden tukkukaupalla”:*

kaikkia toimintoja, jotka muodostuvat lääkkeiden hankkimisesta, hallussapidosta, toimittamisesta tai maastaviennistä, lukuun ottamatta lääkkeiden yleistä jakelua; nämä toiminnot suoritetaan valmistajien tai niiden varastonpitäjien, maahantuojien, muiden tukkukauppiaiden tai proviisoreiden ja muiden henkilöiden kanssa, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun kyseisessä jäsenvaltiossa.

18. *”Yhteiskunnallisella velvollisuudella”:*

tukkukauppiaalle asetettua velvollisuutta taata pysyvästi riittävä lääkevalikoima erityisen maantieteellisesti määritellyn alueen tarpeiden täyttämiseksi ja toimittaa pyydetyt tavarat hyvin lyhyessä ajassa koko kyseiselle alueelle.

▼M4

18a. *”Myyntiluvan haltijan edustajalla”:*

myyntiluvan haltijan nimeämää henkilöä, joka edustaa luvan haltijaa asianomaisessa jäsenvaltiossa ja joka yleisesti tunnetaan paikallisena edustajana.

▼B

19. *”Lääkemääräyksellä”:*

mitä tahansa lääkemääräystä, jonka yhteisössä lääkkeitä määräämään oikeutettu ammattihenkilö on antanut.

▼M4

20. *”Lääkkeen nimellä”:*

lääkkeelle annettua joko keksittyä nimeä, joka ei saa johtaa sekaannukseen yleisnimen kanssa, taikka yleisnimeä tai tieteellistä

▼M4

nimeä yhdessä tavaramerkin tai myyntiluvan haltijan nimen kanssa.

▼B

21. *”Yleisnimellä”:*

Maailman terveysjärjestön suosittelemaa kansainvälistä nimeä, tai jos tällaista ei ole, tavanomaista yleisnimeä.

22. *”Lääkkeen vahvuudella”:*

vaikuttavan aineen pitoisuutta, joka on pakkauksen mukaan ilmaistu määrällisesti annosyksikköä, tilavuusyksikköä tai painoa kohden.

23. *”Pakkauksella”:*

päällystä tai muuta pakkausmuotoa, joka on suorassa kosketuksessa lääkkeeseen.

24. *”Ulommalla päällyksellä”:*

päällystä, johon pakkaus on sijoitettu.

25. *”Merkinnöillä”:*

pakkauksessa tai ulommassa päällyksessä olevia merkintöjä.

26. *”Pakkausselosteella”:*

lääkkeen mukana olevaa selostetta, joka sisältää tietoja käyttäjälle.

▼M4

27. *”Virastolla”:*

asetuksella (EY) N:o 726/2004 ([1]) perustettua Euroopan lääkevirastoa.

28. *”Lääkkeen käyttöön liittyvillä riskeillä”:*

— lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon liittyviä potilaan terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvia riskejä,

— ympäristölle aiheutuviin epäsuotaviin vaikutuksiin liittyviä riskejä.

28a. *”Riski-hyötysuhteella”:*

lääkkeen hyödyllisten terapeuttisten vaikutusten arviointia suhteessa 28 kohdan ensimmäisessä luetelmakohdassa määritettyihin riskeihin.

▼M3

29. *”Perinteisellä kasvirohdosvalmisteella”:*

kasvirohdosvalmistetta, joka täyttää 16 a artiklan 1 kohdassa säädetyt ehdot.

30. *”Kasvirohdosvalmisteella”:*

kaikkia lääkevalmisteita, jotka sisältävät vaikuttavina aineina vain yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta tai yhtä tai useampaa kasvirohdostuotetta taikka yhtä tai useampaa tällaista kasviperäistä ainetta yhdistettynä yhteen tai useampaan tällaiseen kasvirohdostuotteeseen.

31. *”Kasviperäisillä aineilla”:*

pääasiassa kokonaisina, palasina tai paloiteltuina kaikkia kasveja, kasvinosia, leviä, sieniä ja jäkäliä, käsittelemättöminä eli yleensä kuivattuina mutta toisinaan myös tuoreina. Tiettyjä kasvinesteitä, joita ei ole erityisesti käsitelty, pidetään myös kasviperäisinä aineina. Kasviperäiset aineet määritellään täsmällisesti käyttäen valmistukseen käytetyn kasvinosan nimeä sekä kasvitaksonomian binomisen järjestelmän mukaista kasvitieteellistä nimeä (suku, laji, muunnos ja auktori).

([1]) EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼M3

32. *”Kasvirohdostuotteilla”:*

tuotteita, jotka on saatu käsittelemällä kasviperäisiä aineita esimerkiksi uuttamalla, tislaamalla, puristamalla, fraktioimalla, puhdistamalla, konsentroimalla tai käymisen avulla. Kasvirohdostuotteisiin kuuluvat muun muassa hienoksi paloitellut tai jauhetut kasviperäiset aineet, tinktuurat, uutteet, haihtuvat öljyt, puristetut mehut ja käsitellyt kasvinesteet.

▼B

II OSASTO

**SOVELTAMISALA**

▼M4

*2 artikla*

1. Tätä direktiiviä sovelletaan ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin, jotka on tarkoitettu saatettaviksi markkinoille jäsenvaltioissa ja jotka on valmistettu teollisesti tai joiden valmistuksessa käytetään teollista prosessia.

2. Tätä direktiiviä sovelletaan epäselvissä tapauksissa, joissa tuote voi kaikki sen ominaisuudet huomioon ottaen vastata ”lääkkeen” määritelmää ja yhteisön muun lainsäädännön soveltamisalaan kuuluvan tuotteen määritelmää.

3. Sen estämättä, mitä 1 kohdassa ja 3 artiklan 4 kohdassa säädetään, tämän direktiivin IV osastoa sovelletaan lääkkeisiin, jotka on tarkoitettu pelkästään vientiin, sekä välituotteisiin.

▼B

*3 artikla*

Tätä direktiiviä ei sovelleta:

1. yksittäiselle potilaalle kirjoitetun lääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistettuihin lääkkeisiin (lääkemääräyksen mukaiset apteekkivalmisteet);

2. farmakopean ohjeiden mukaan apteekissa valmistettuihin ja kyseessä olevan apteekin palvelemille potilaille suoraan toimitettavaksi tarkoitettuun lääkkeeseen (apteekkivalmisteet);

▼M4

3. tutkimukseen ja tuotekehitykseen tarkoitettuihin lääkkeisiin, tämän kuitenkaan rajoittamatta hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 4 päivänä huhtikuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY ([1]) säännösten soveltamista;

▼B

4. välituotteisiin, joita toimiluvan saanut valmistaja edelleen tuotannollisesti käsittelee;

5. suljetuissa lähteissä oleviin radionuklideihin;

([1]) EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M4

6. ihmisestä peräisin olevaan kokovereen, veriplasmaan eikä verisoluihin lukuun ottamatta veriplasmaa, jonka valmistuksessa käytetään teollista prosessia.

▼M6

7. pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin, sellaisena kuin ne on määritelty asetuksessa (EY) N:o 1394/2007, jotka valmistetaan muuten kuin rutiininomaisesti erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja käytetään samassa jäsenvaltiossa sairaalassa lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa, jotta noudatettaisiin yksittäiselle potilaalle annettua yksilölliseen käyttöön valmistetun tuotteen yksittäistä lääkemääräystä.

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen antaa luvan näiden tuotteiden valmistukseen. Jäsenvaltioiden on pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden, joilta vaaditaan lupa ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta 31 päivänä maaliskuuta 2004 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 ([1]) mukaisesti, yhteydessä varmistettava, että jäljitettävyydelle ja lääketurvatoiminnalle asetetut kansalliset vaatimukset sekä tässä kohdassa tarkoitetut laatuvaatimukset vastaavat yhteisön tasolla säädettyjä vaatimuksia.

▼B

*4 artikla*

1. Tällä direktiivillä ei miltään osin poiketa yhteisön säännöksistä lääketieteellisiä tutkimuksia tai hoitoa saavien henkilöiden säteilysuojauksesta eikä yhteisön säännöksistä, joilla on annettu perusturvallisuusstandardit yleisön ja työntekijöiden terveyden suojaamisesta ionisoivan säteilyn vaaroja vastaan.

2. Tällä direktiivillä ei vaikuteta ihmisestä peräisin olevien terapeuttisten aineiden kauppaa koskevan Euroopan sopimuksen hyväksymisestä neuvoston puolesta 25 päivänä kesäkuuta 1986 tehtyyn neuvoston päätökseen 86/346/ETY ([2]).

3. Tämän direktiivin säännökset eivät vaikuta jäsenvaltioiden viranomaisten toimivaltaan lääkkeiden hinnoittelun alalla tai niiden toimivaltaan, kun kyseessä on lääkkeiden kuuluminen kansallisten sairausvakuutusjärjestelmien soveltamisalaan terveydellisin, taloudellisin ja sosiaalisin perustein.

4. Tämä direktiivi ei vaikuta hedelmöitymisen estävien tai abortoivien lääkkeiden myynnin, toimittamisen tai käytön kieltävien tai niitä rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle asiaa koskevasta kansallisesta lainsäädännöstä.

▼M6

5. Tämä direktiivi tai mikään siinä mainittu asetus ei vaikuta sellaisen tietyntyyppisten ihmis- tai eläinsolujen käytön taikka tällaisia soluja sisältävien tai niistä peräisin olevien lääkkeiden myynnin, luovutuksen tai käytön kieltävän tai rajoittavan kansallisen lainsäädännön soveltamiseen, joka ei sisälly edellä mainittuun yhteisön lainsäädäntöön. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle asiaa koskevasta kansallisesta lainsäädännöstä. Komissio julkistaa tiedot rekisterissä.

▼M4

*5 artikla*

1. Jäsenvaltio voi voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti ja erityistarpeiden täyttämiseksi olla soveltamatta tämän direktiivin säännöksiä lääkkeeseen, joka on valmistettu laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien ohjeiden mukaisesti ja tarkoitettu hänen välittö-

([1]) EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1, asetus sellaisena kuin se on muutettuna asetuksella (EY) N:o 1901/2006 (EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1).
([2]) EYVL L 207, 30.7.1986, s. 1.

▼M4

mällä henkilökohtaisella vastuullaan yksittäiselle potilaalle, ja joka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan.

2. Jäsenvaltiot voivat myöntää väliaikaisen luvan sellaisen lääkkeen jakeluun, jolla ei ole myyntilupaa, haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien tai kemiallisten aineiden tai haitallisen ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella.

3. Jäsenvaltioiden on, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 1 kohdan säännösten soveltamista, toteutettava toimia sen varmistamiseksi, että myyntiluvan haltijat, valmistajat ja terveydenhuollon ammattihenkilöt eivät joudu siviilioikeudelliseen tai hallinnolliseen vastuuseen lääkkeen käyttöön liittyvien mahdollisten seurausten vuoksi, kun lääkettä käytetään muuhun kuin hyväksyttyihin käyttötarkoituksiin tai kun käytetään lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa, silloin kun toimivaltainen viranomainen suosittaa tai edellyttää kyseisen lääkkeen käyttöä haitallisten taudinaiheuttajien, toksiinien tai kemiallisten aineiden tai haitallisen ydinsäteilyn epäillyn tai todetun leviämisen perusteella. Näitä säännöksiä sovelletaan riippumatta siitä, onko jäsenvaltion tai yhteisön lupa myönnetty.

4. Mitä 3 kohdassa säädetään, ei koske tuotevastuuta koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 25 päivänä heinäkuuta 1985 annetussa neuvoston direktiivissä 85/374/ETY ([1]) säädettyä tuotevastuuta.

▼B

III OSASTO

**MARKKINOILLE SAATTAMINEN**

*1 LUKU*

**Markkinoille saattamista koskeva lupa**

*6 artikla*

▼M5

1. ►M6 ►C1 Lääkettä ei saa saattaa jäsenvaltion markkinoille, ellei sillä ole kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tämän direktiivin mukaisesti antamaa myyntilupaa tai lupaa, joka on annettu noudattaen asetusta (EY) N:o 726/2004 yhdessä lastenlääkkeistä 12 päivänä joulukuuta 2006 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1901/2006 ([2]) ja asetuksen (EY) N:o 1394/2007 kanssa. ◄ ◄

▼M4

Kun lääkkeelle on myönnetty ensimmäinen myyntilupa ensimmäisen alakohdan mukaisesti, kaikille myöhemmille vahvuuksille, lääkemuodoille, antoreiteille, pakkaustyypeille sekä kaikille muutoksille ja laajennuksille on myös myönnettävä lupa ensimmäisen alakohdan mukaisesti tai ne on sisällytettävä samaan myyntilupaan. Kaikkien kyseisten myyntilupien katsotaan kuuluvan samaan yleiseen myyntilupaan erityisesti 10 artiklan 1 kohtaa sovellettaessa.

1a Myyntiluvan haltija on vastuussa lääkkeen markkinoille saattamisesta. Edustajan nimeäminen ei vapauta luvanhaltijaa hänen oikeudellisesta vastuustaan.

▼B

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan myös radionuklidien generaattoreita, ►M4 valmistussarjoja ◄, radionuklidien esiastetyyp-

([1]) EYVL L 210, 7.8.1985, s. 29. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 1999/34/EY (EYVL L 141, 4.6.1999, s. 20).

([2]) EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼B

pisiä radiofarmaseuttisia valmisteita ja teollisesti valmistettuja radiofarmaseuttisia valmisteita varten.

*7 artikla*

Markkinoille saattamista koskevaa lupaa ei kuitenkaan vaadita käyttöhetkellä valmistettavaa radiofarmaseuttista lääkettä varten, jonka valmistaa henkilö tai laitos, jolla kansallisen lainsäädännön mukaan on oikeus käyttää tällaisia valmisteita valmistajan ohjeiden mukaisesti hyväksytyssä terveydenhuollon laitoksessa ja käyttäen ainoastaan luvallisia ►M4 radionuklidien generaattoreita, valmistussarjoja tai esiasteita ◄.

*8 artikla*

1. Lupaa sellaisen lääkkeen markkinoille saattamiseen, joka ei kuulu asetuksen (ETY) N:o 2309/93 soveltamisalaan, haetaan kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselta viranomaiselta.

2. Lupa lääkkeen markkinoille saattamiseksi voidaan myöntää vain hakijalle, joka on sijoittautunut yhteisöön.

3. Hakemukseen on liitettävä seuraavat liitteen I mukaisesti laaditut ilmoitukset ja asiakirjat:

a) Hakijan, sekä tarvittaessa valmistajan, nimi tai toiminimi sekä koti- tai päätoimipaikka;

▼M4

b) Lääkkeen nimi;

c) Kaikkien lääkkeen valmistusaineiden laatu ja määrä, mukaan lukien Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleisnimi (INN-nimi), kun lääkkeellä on sellainen olemassa, tai kemiallinen nimi;

ca) Lääkkeen mahdollisten ympäristöriskien arviointi; on arvioitava tällaiset ympäristövaikutukset ja harkittava tapauskohtaisesti erityissäännöksiä niiden rajoittamiseksi;

▼B

d) Kuvaus valmistusmenetelmästä;

e) Terapeuttiset vaikutukset, vasta-aiheet ja epätoivotut vaikutukset;

f) Annostus, lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä arvioitu kelpoisuusaika;

▼M4

g) Syyt, joiden perusteella on toteutettava varotoimia lääkkeen varastoinnin aikana, annosteltaessa sitä potilaalle ja hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot lääkkeen mahdollisesti aiheuttamista ympäristöriskeistä;

h) Kuvaus valmistajan käyttämistä tarkastusmenetelmistä;

i) Tulokset:

— farmaseuttisista (fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista) tutkimuksista,

— prekliinisistä (toksikologisista ja farmakologisista) tutkimuksista,

— kliinisistä tutkimuksista;

ia) Yksityiskohtainen kuvaus lääketurvajärjestelmästä ja tarvittaessa riskinhallintajärjestelmästä, jonka hakija ottaa käyttöön;

ib) Todistus siitä, että Euroopan unionin ulkopuolella suoritetut kliiniset kokeet vastaavat direktiivin 2001/20/EY eettisiä vaatimuksia;

j) 11 artiklan mukaisesti laadittu yhteenveto valmisteen ominaisuuksista, vedokset lääkkeen ulommasta päällyksestä, jossa on 54 artik-

▼M4

lassa säädetyt merkinnät, ja sisäpakkauksesta, jossa on 55 artiklassa säädetyt merkinnät, sekä 59 artiklan mukainen pakkausseloste;

▼B

k) Asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa valmistaa lääkkeitä;

l) Jäljennös toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa saadusta luvasta asianomaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin vaatimusten mukainen lupahakemus on tutkittavana; hakijan 11 artiklan nojalla esittämän tai jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen 21 artiklan nojalla hyväksymän tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon jäljennös; 59 artiklan nojalla esitetyn tai jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen 61 artiklan nojalla hyväksymän pakkausselosteen jäljennös; yksityiskohdat kaikista luvan hylkäyspäätöksistä sekä yhteisössä että kolmansissa maissa, ja näiden päätösten perustelut.

Nämä tiedot on saatettava ajan tasalle säännöllisesti;

▼M4

m) Jäljennös harvinaislääkkeistä 16 päivänä joulukuuta 1999 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (ETY) N:o 141/2000 ([1]) mukaisesti tehdystä harvinaislääkkeeksi määrittelemisestä sekä jäljennös asiasta annetusta viraston lausunnosta;

n) Todistus, että hakijalla on palveluksessaan pätevä henkilö, joka vastaa lääketurvatoiminnasta, ja että hakijalla on tarvittavat keinot ilmoittaa haittavaikutuksista, joita epäillään esiintyvän joko yhteisössä tai kolmannessa maassa.

Edellä i alakohdassa tarkoitettuihin farmaseuttisten, prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia koskeviin asiakirjoihin ja tietoihin on liitettävä 12 artiklan mukainen yksityiskohtainen yhteenveto.

▼B

*9 artikla*

Edellä 8 artiklassa sekä 10 artiklan 1 kohdassa esitettyjen vaatimusten lisäksi tulee radionuklidien generaattorin markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa olla seuraavat ilmoitukset ja asiakirjat:

— yleiskuvaus järjestelmästä sekä yksityiskohtainen kuvaus järjestelmän niistä osista, jotka voivat vaikuttaa tytärnuklidivalmisteen koostumukseen tai laatuun,

— eluaatin tai sublimaatin laatua ja määrää koskevat tiedot.

▼M4

*10 artikla*

1. Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 3 kohdan i alakohdassa säädetään, ja rajoittamatta teollisten ja kaupallisten oikeuksien suojaamista koskevan lainsäädännön soveltamista hakijan ei tarvitse toimittaa prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hän voi osoittaa, että geneerinen lääke on sellaista vertailulääkettä vastaava, jolla on tai on ollut 6 artiklan mukainen lupa jäsenvaltiossa tai yhteisössä vähintään kahdeksan vuoden ajan.

Tämän säännöksen nojalla luvan saanut geneerinen lääke voidaan saattaa markkinoille aikaisintaan kymmenen vuoden kuluttua vertailulääkkeen alkuperäisen luvan myöntämisestä.

Ensimmäistä alakohtaa sovelletaan myös, jos vertailulääkkeelle ei ole myönnetty myyntilupaa siinä jäsenvaltiossa, jossa geneeristä lääkettä koskeva hakemus on jätetty. Tällöin hakijan on ilmoitettava hakulomak-

([1]) EYVL L 18, 22.1.2000, s. 1.

▼M4

keessa, missä jäsenvaltiossa vertailuvalmisteelle on myönnetty myyntilupa. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä, jossa hakemus on jätetty, toimitettava kuukauden kuluessa vahvistus siitä, että vertailulääkkeellä on tai on ollut lupa, sekä vertailuvalmisteen täydellinen koostumus ja tarvittaessa muita asiaa koskevia asiakirjoja.

Toisessa alakohdassa tarkoitettua 10 vuoden jaksoa pidennetään enintään 11 vuoteen, jos markkinoille saattamista koskevan luvan haltija saa mainitun 10 vuoden jakson ensimmäisten kahdeksan vuoden aikana luvan yhdelle tai useammalle uudelle terapeuttiselle käyttötarkoitukselle, joiden on luvan saamiseksi tehdyssä tieteellisessä arvioinnissa katsottu tuottavan huomattavaa kliinistä hyötyä verrattuna olemassa oleviin hoitomuotoihin.

2. Tässä artiklassa tarkoitetaan:

a) ”vertailulääkkeellä” 6 artiklassa tarkoitettua, 8 artiklan säännösten mukaisesti luvan saanutta lääkettä;

b) ”geneerisellä lääkkeellä” lääkettä, joka on vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta koostumukseltaan samanlainen, jolla on sama lääkemuoto ja jonka biologinen samanarvoisuus vertailulääkkeen kanssa on osoitettu biologista hyväksikäytettävyyttä koskevissa asianmukaisissa tutkimuksissa. Vaikuttavan aineen eri suoloja, estereitä, eettereitä, isomeerejä, isomeerien sekoituksia tai johdannaisia pidetään samana vaikuttavana aineena, elleivät ne ole merkittävällä tavalla erilaisia turvallisuutta ja/tai tehoa koskevilta ominaisuuksiltaan. Tällaisessa tapauksessa hakijan on toimitettava lisätietoja osoittaakseen hyväksytyn vaikuttavan aineen erilaisten suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuuden ja/tai tehon. Erilaisia lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkemuotoja on pidettävä samana lääkemuotona. Hakija voidaan vapauttaa biologista hyväksikäytettävyyttä koskevista tutkimuksista, jos hän voi osoittaa, että geneerinen lääke täyttää asianomaisissa yksityiskohtaisissa ohjeissa määritellyt asiaan kuuluvat perusteet.

3. Jos lääke ei vastaa 2 kohdan b alakohdassa annettua geneerisen lääkkeen määritelmää tai jos biologista samanarvoisuutta ei voida osoittaa biologista hyväksikäytettävyyttä koskevissa tutkimuksissa tai jos vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet, terapeuttinen käyttötarkoitus, vahvuus, lääkemuoto tai antoreitti verrattuna vertailulääkkeeseen muuttuu, asianmukaisten prekliinisten tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

4. Jos biologinen lääke, joka on samanlainen kuin biologinen vertailuvalmiste, ei vastaa geneerisen lääkkeen määritelmän ehtoja erityisesti biologisen lääkkeen ja biologisen vertailulääkkeen raaka-aineisiin liittyvien erilaisuuksien tai valmistusprosessien erilaisuuden takia, näitä ehtoja koskevien prekliinisten tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava. Toimitettavien lisätietojen tyypin ja määrän on täytettävä liitteessä I esitetyt asiaa koskevat perusteet ja oltava niitä koskevien yksityiskohtaisten ohjeiden mukaisia. Vertailulääkettä koskevien muiden tutkimusten tuloksia ei tarvitse toimittaa.

5. Sen lisäksi, mitä 1 kohdassa säädetään, jos hakemus tehdään yleisesti hyväksytyn lääkeaineen uudelle käyttötarkoitukselle, sille myönnetään yhden vuoden tietosuoja, joka ei ole kumulatiivinen, sillä edellytyksellä, että uutta käyttötarkoitusta varten on tehty merkittäviä prekliinisiä tai kliinisiä tutkimuksia.

6. Tarvittavien tutkimusten tekemistä 1, 2, 3 ja 4 kohdan soveltamiseksi ja siitä seuraavia käytännön vaatimuksia ei pidetä lääkkeiden patenttioikeuksien tai lisäsuojatodistusta koskevien oikeuksien vastaisena.

*10 a artikla*

Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 3 kohdan i alakohdassa säädetään, ja rajoittamatta teollisten ja kaupallisten oikeuksien suojaamista koskevan

▼M4

lainsäädännön soveltamista hakijaa ei saa vaatia toimittamaan prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hän voi osoittaa, että lääkkeen sisältämillä vaikuttavilla aineilla on vakiintunut lääkinnällinen käyttö yhteisössä vähintään 10 vuoden ajalta sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso liitteessä I säädettyjen edellytysten mukaisesti. Tässä tapauksessa näiden tutkimusten tulokset korvataan asianmukaisella tieteellisellä kirjallisuudella.

*10 b artikla*

Jos lääke sisältää myyntiluvan saaneiden lääkkeiden koostumukseen kuuluvia vaikuttavia aineita, joita toistaiseksi ei ole käytetty yhdistelmänä terapeuttisiin tarkoituksiin, on yhdistelmää koskevien uusien prekliinisten tai kliinisten tutkimusten tulokset esitettävä 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan mukaisesti, mutta jokaisesta yksittäisestä vaikuttavasta aineesta ei tarvitse esittää julkaisuviitteitä.

*10 c artikla*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen luvan haltija voi suostua siihen, että lääkettä koskeviin asiakirjoihin kuuluvaa farmaseuttista, prekliinistä tai kliinistä aineistoa voidaan käyttää tarkasteltaessa myöhempiä hakemuksia, jotka koskevat lääkettä, jonka vaikuttavien aineiden laatu ja määrä sekä lääkemuoto ovat samat.

*11 artikla*

Valmisteyhteenvedossa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

1. lääkkeen nimi, vahvuus ja lääkemuoto;

2. vaikuttavat aineet ja apuaineen ainesosat sekä niiden määrät siinä laajuudessa kuin nämä tiedot ovat tarpeen lääkkeen annostelemiseksi oikein. On käytettävä tavanomaista yleisnimeä tai kemiallista kuvausta;

3. lääkemuoto;

4. kliiniset tiedot:

4.1 terapeuttiset käyttöaiheet,

4.2 annostus ja antotapa aikuisille ja tarvittaessa lapsille

4.3 vasta-aiheet,

4.4 käyttöön liittyvät erityiset varoitukset ja varotoimenpiteet, ja immunologisten lääkkeiden osalta ne erityiset varotoimenpiteet, joihin immunologista lääkettä käsittelevien henkilöiden ja sitä potilaille antavien henkilöiden tulee ryhtyä, sekä mahdolliset varotoimenpiteet, joihin potilaan tulee ryhtyä,

4.5 yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset,

4.6 käyttö raskauden ja imetyksen aikana,

4.7 vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita,

4.8 epäsuotavat vaikutukset,

4.9 yliannostus (oireet, toimenpiteet hätätilanteessa, vasta-aineet);

5. farmakologiset ominaisuudet:

5.1 farmakodynaamiset ominaisuudet,

5.2 farmakokineettiset ominaisuudet,

▼M4

5.3 prekliiniset turvallisuustiedot;

6. farmaseuttiset tiedot:

6.1 apuaineiden luettelo,

6.2 merkittävät yhteensopimattomuudet,

6.3 kelpoisuusaika, tarvittaessa lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun pakkaus avataan ensimmäisen kerran,

6.4 erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,

6.5 pakkaustyyppi ja koostumus,

6.6 tarvittaessa erityiset varotoimet käytetyn lääkkeen tai tällaisesta lääkkeestä peräisin olevien jätteiden hävittämisessä;

7. myyntiluvan haltija;

8. myyntiluvan numero tai numerot;

9. myyntiluvan myöntämis- tai uudistamispäivämäärä;

10. tekstin muuttamispäivämäärä;

11. radiofarmaseuttisista lääkkeistä täydelliset yksityiskohdat sisäisen säteilyn annosmittauksesta;

12. radiofarmaseuttisista lääkkeistä yksityiskohtaiset lisäohjeet tällaisten valmisteiden ex tempore-valmistusta ja laaduntarkastusta varten ja tarvittaessa enimmäissäilytysaika, jonka kuluessa mikä tahansa välituote, kuten eluaatti, tai käyttövalmis radiofarmaseuttinen lääke täyttää laatuvaatimukset.

Edellä 10 artiklassa tarkoitettujen lupien osalta ei tarvitse sisällyttää niitä vertailulääkkeen valmisteyhteenvedon kohtia, jotka koskevat käyttötarkoituksia tai annostustapoja, jotka kuuluivat edelleen patenttilainsäädännön piiriin geneerisen lääkkeen tullessa markkinoille.

*12 artikla*

1. Hakijan on huolehdittava, että ennen kuin 8 artiklan 3 kohdan viimeisessä alakohdassa tarkoitetut yksityiskohtaiset yhteenvedot esitetään toimivaltaisille viranomaisille, ne ovat sellaisten asiantuntijoiden laatimia ja allekirjoittamia, joilla on riittävä tekninen ja ammatillinen pätevyys, joka esitetään lyhyessä ansioluettelossa.

2. Henkilöiden, joilla on 1 kohdassa tarkoitettu tekninen ja ammatillinen pätevyys, on perusteltava mahdollinen viittaaminen 10 a artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun tieteelliseen kirjallisuuteen liitteessä I säädetyin edellytyksin.

3. Yksityiskohtaiset yhteenvedot kuuluvat niihin asiakirjoihin, jotka hakijan on esitettävä toimivaltaisille viranomaisille.

▼B

*2 LUKU*

**Homeopaattisia lääkkeitä koskevat erityissäännökset**

▼M4

*13 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että yhteisössä valmistetut ja markkinoille saatettavat homeopaattiset lääkkeet on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa 14, 15 ja 16 artiklan mukaisesti paitsi jos nämä lääkkeet on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa viimeistään 31 päivänä joulukuuta 1993 kansallisen lainsäädännön mukaisesti. Rekisteröintien osalta sovelletaan 28 artiklaa sekä 29 artiklan 1-3 kohtaa.

▼M4

2. Jäsenvaltioiden on perustettava erityinen yksinkertaistettu rekisteröintimenettely 14 artiklassa tarkoitettuja homeopaattisia lääkkeitä varten.

▼B

*14 artikla*

1. Ainoastaan sellaisiin homeopaattisiin lääkkeisiin, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa erityistä, yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä:

— ne annostellaan suun kautta tai ulkoisesti;

— lääkkeen merkinnöistä tai mistään niihin liittyvistä tiedoista ei ilmene erityistä terapeuttista käyttötarkoitusta;

— niissä on riittävä laimennusaste lääkkeen vaarattomuuden takaamiseksi; erityisesti lääke ei saa sisältää joko enempää kuin yhden 10 000 osan kantatinktuurasta tai enempää kuin yhden sadasosan pienimmästä tavanomaisessa lääkehoidossa (allopatia) käytetystä annoksesta niiden vaikuttavien ainesosien osalta, joiden mukanaolo allopaattisessa lääkkeessä edellyttää lääkemääräystä.

▼M7

Komissio voi mukauttaa ensimmäisen alakohdan kolmatta luetelmakohtaa, jos se on perusteltua uuden tieteellisen tietämyksen mukaan. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 121 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B

Rekisteröinnin yhteydessä jäsenvaltioiden on määriteltävä lääkkeen luovutusluokittelu.

2. Niitä perusteita ja menettelytapasäännöksiä, joista säädetään 4 artiklan 4 kohdassa, 17 artiklan 1 kohdassa sekä 22-26, 112, 116 ja 125 artiklassa, sovelletaan vastaavasti homeopaattisten lääkkeiden erityiseen, yksinkertaistettuun rekisteröintimenettelyyn, lukuun ottamatta terapeuttisen vaikutuksen osoittamista.

▼M4

_____

▼B

*15 artikla*

Erityistä yksinkertaistettua rekisteröintiä koskeva hakemus voi käsittää samasta homeopaattisesta kannasta tai samoista homeopaattisista kannoista johdetun lääkesarjan. Seuraavien asiakirjojen on oltava hakemuksessa, erityisesti asianomaisten valmisteiden farmaseuttisen laadun ja tuote-erien yhdenmukaisuuden osoittamiseksi:

— homeopaattisen kannan tai homeopaattisten kantojen tieteellinen nimi tai muu farmakopeassa sille annettu nimi, sekä ilmoitus eri annostelureiteistä, lääkemuodoista ja laimennusasteista, jotka on tarkoitus rekisteröidä;

▼M4

— hakemusasiakirjat, joissa kuvataan kuinka homeopaattinen kanta tai homeopaattiset kannat saadaan ja tarkastetaan ja joissa perustellaan sen/niiden homeopaattinen käyttö riittävän kirjallisuuden pohjalta;

▼B

— valmistus- ja tarkastusasiakirjat jokaiselle lääkemuodolle sekä kuvaus laimennus- ja potensointimenetelmästä;

— valmistuslupa asianomaisille lääkkeille;

▼B

— jäljennökset mahdollisista rekisteröinneistä ja luvista, jotka on saatu samoille lääkkeille muissa jäsenvaltioissa;

▼M4

— yksi tai useampi vedos rekisteröitävien lääkkeiden ulommista päällyksistä ja sisäpakkauksista;

▼B

— lääkkeen säilyvyyttä koskevat tiedot.

*16 artikla*

1. Muut kuin 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut homeopaattiset lääkkeet ovat sallittuja ja ne on varustettava merkinnöin ►M4 8, 10, 10 a, 10 b, 10 c ja 11 artiklan ◄ mukaisesti.

2. Jäsenvaltio voi ottaa käyttöön tai pitää voimassa alueellaan erityisiä, muita kuin 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja säännöksiä homeopaattisten lääkkeiden ►M4 prekliinisiä ◄ ja kliinisiä testejä varten, siinä jäsenvaltiossa harjoitettavan homeopatian periaatteiden ja luonteen mukaisesti.

Tässä tapauksessa asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityissäännöksistä.

3. Mitä IX osastossa säädetään, sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin lukuun ottamatta 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja.

▼M3

*2 a LUKU*

**Perinteisiin kasvirohdosvalmisteisiin sovellettavat erityissäännökset**

*16 a artikla*

1. Otetaan käyttöön yksinkertaistettu rekisteröintimenettely, jäljempänä ”perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröinti”, sellaisia kasvirohdosvalmisteita varten, jotka täyttävät kaikki seuraavat vaatimukset:

a) niiden käyttöaiheet soveltuvat yksinomaan perinteisille kasvirohdosvalmisteille, jotka koostumuksensa ja käyttöaiheensa puolesta on tarkoitettu ja suunniteltu käytettäväksi ilman, että lääkäri tekee diagnoosin, antaa lääkemääräyksen tai valvoo hoitoa;

b) ne on tarkoitettu annosteltaviksi vain tietyn vahvuisina tai tietyillä annostuksilla;

c) ne on tarkoitettu annosteltaviksi suun kautta, ulkoisesti ja/tai inhalaationa;

d) perinteiselle käytölle asetettu 16 c artiklan 1 kohdan c alakohdan mukainen määräaika on kulunut umpeen;

e) lääkevalmisteen perinteisestä käytöstä on riittävät tiedot; valmisteesta on voitava erityisesti osoittaa, ettei se ole haitallinen tietyissä erikseen määritellyissä käyttöolosuhteissa, ja lääkevalmisteen farmakologisia vaikutuksia tai tehoa voidaan pitää uskottavina pitkään jatkuneen käytön ja kokemuksen perusteella.

2. Sen estämättä, mitä 1 artiklan 30 kohdassa säädetään, kasvirohdosvalmisteen sisältämät vitamiinit tai kivennäisaineet, joiden turvallisuudesta on perusteltua näyttöä, eivät estä rekisteröimästä valmistetta 1 kohdan mukaisesti edellyttäen, että näiden vitamiinien tai kivennäisaineiden vaikutus edistää kasviperäisten vaikuttavien ainesosien vaikutusta yhdessä tai useammassa ilmoitetussa erityisessä käyttötarkoituksessa.

3. Jos toimivaltaiset viranomaiset kuitenkin katsovat, että perinteinen kasvirohdosvalmiste täyttää 6 artiklan mukaisen myyntiluvan tai 14 ar-

▼M3

tiklan mukaisen rekisteröinnin edellytykset, tämän luvun säännöksiä ei sovelleta.

*16 b artikla*

1. Hakijan ja rekisteröinnin haltijan on oltava yhteisöön sijoittautuneita.

2. Saadakseen valmisteen rekisteröidyksi sen perinteisen käytön perusteella hakijan on tehtävä hakemus asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

*16 c artikla*

1. Hakemukseen on liitettävä:

a) seuraavat tiedot ja asiakirjat:

   i) edellä 8 artiklan 3 kohdan a-h sekä j ja k alakohdassa tarkoitetut tiedot ja asiakirjat,

   ii) edellä 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan toisessa luetelmakohdassa tarkoitettujen farmaseuttisten tutkimusten tulokset,

   iii) valmisteyhteenveto ilman 11 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuja tietoja,

   iv) kun kyseessä ovat 1 artiklan 30 kohdassa tai 16 a artiklan 2 kohdassa tarkoitetut yhdistelmät, asianomaiseen yhdistelmään liittyvät 16 a artiklan ensimmäisen kohdan e alakohdassa tarkoitetut tiedot; jos yksittäisiä vaikuttavia aineita ei tunneta riittävästi, tietojen on koskettava myös yksittäisiä vaikuttavia aineita;

b) tiedot kaikista hakijan toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa saamista asianomaisen lääkevalmisteen myyntiluvista ja rekisteröinneistä sekä yksityiskohtaiset tiedot myyntiluvan tai rekisteröinnin epäämispäätöksistä riippumatta siitä, onko kyseiset päätökset tehty yhteisössä vai kolmannessa maassa, sekä näiden päätösten perustelut;

c) kirjallisuus- tai asiantuntijanäyttöä siitä, että kyseinen lääkevalmiste tai sitä vastaava valmiste on ollut käytössä lääkkeenä yhtäjaksoisesti vähintään 30 vuoden ajan ennen hakemuksen tekopäivää, ja tästä ajasta vähintään 15 vuotta yhteisössä. Kasvirohdosvalmistekomitean on sen jäsenvaltion pyynnöstä, jossa perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä haetaan, laadittava lausunto valmisteen tai sitä vastaavan valmisteen pitkään jatkunutta käyttöä koskevan näytön riittävyydestä. Jäsenvaltion on toimitettava komitealle hakemusta tukevat asiakirjat;

d) bibliografinen katsaus turvallisuutta koskevista tiedoista sekä asiantuntijalausunto ja, jos toimivaltainen viranomainen sitä pyytää, lääkevalmisteen turvallisuuden arvioimiseksi tarvittavat tiedot.

Liitettä I sovelletaan soveltuvin osin a alakohdassa tarkoitettuihin tietoihin ja asiakirjoihin.

2. Edellä 1 kohdan c alakohdassa tarkoitetussa vastaavassa valmisteessa on oltava samat vaikuttavat aineet, riippumatta käytetyistä apuaineista, sama tai samankaltainen käyttöaihe, sama vahvuus ja annostus sekä sama tai samankaltainen antoreitti kuin hakemuksen kohteena olevalla lääkevalmisteella.

3. Edellä 1 kohdan c alakohdassa tarkoitettu 30 vuoden yhtäjaksoinen käyttö lääkkeenä voidaan katsoa osoitetuksi, vaikka valmisteen markkinoilla pitäminen ei olisi perustunut erityiseen lupaan. Se on katsottava osoitetuksi myös silloin, kun lääkevalmisteen sisältämien ainesosien lukumäärää tai niiden määriä on vähennetty tänä aikana.

▼M3

4. Jos valmistetta on käytetty yhteisössä alle 15 vuoden ajan, mutta sille on muuten mahdollista hakea yksinkertaistettua rekisteröintiä, jäsenvaltion, jossa perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintiä haetaan, on saatettava asia kasvirohdosvalmistekomitean käsiteltäväksi. Jäsenvaltio toimittaa komitealle hakemusta tukevat asiakirjat.

Komitea harkitsee, täyttyvätkö kaikki muut 16 a artiklan mukaiset yksinkertaistetun rekisteröinnin ehdot. Jos komitea katsoo, että rekisteröinti on mahdollinen, se laatii 16 h artiklan 3 kohdan mukaisen yhteisön kasvimonografian, joka jäsenvaltion on otettava huomioon lopullista päätöstä tehdessään.

*16 d artikla*

1. Rajoittamatta 16 h artiklan 1 kohdan soveltamista, III osaston 4 lukua sovelletaan soveltuvin osin 16 a artiklan mukaisesti myönnettyihin rekisteröinteihin edellyttäen, että

a) yhteisön kasvimonografia on laadittu 16 h artiklan 3 kohdan mukaisesti; tai

b) kasvirohdosvalmiste koostuu 16 f artiklassa tarkoitetussa luettelossa mainituista kasviperäisistä aineista tai kasvirohdostuotteista taikka niiden yhdistelmistä.

2. Arvioidessaan muiden 16 a artiklassa tarkoitettujen kasvirohdosvalmisteiden perinteiseen käyttöön perustuvaa rekisteröintihakemusta kunkin jäsenvaltion on otettava asianmukaisella tavalla huomioon muiden jäsenvaltioiden tämän luvun mukaisesti myöntämät rekisteröinnit.

*16 e artikla*

1. Perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus on hylättävä, jos se ei ole 16 a, 16 b tai 16 c artiklan mukainen tai jos vähintään yksi seuraavassa luetelluista ehdoista täyttyy:

a) laadullinen ja/tai määrällinen koostumus ei ole ilmoitetun mukainen;

b) käyttöaiheet eivät ole 16 a artiklassa säädettyjen ehtojen mukaiset;

c) valmiste voi olla haitallinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa;

d) perinteistä käyttöä koskevat tiedot ovat puutteelliset, etenkin jos farmakologisia vaikutuksia tai tehoa ei pitkään jatkuneen käytön ja kokemuksen perusteella voida pitää uskottavina;

e) farmaseuttista laatua ei ole osoitettu riittävällä tavalla.

2. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on toimitettava hakijalle, komissiolle ja pyynnöstä kaikille toimivaltaisille viranomaisille perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin epäämistä koskevat päätökset ja niiden perustelut.

*16 f artikla*

1. Laaditaan 121 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti luettelo perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa käytettävistä kasviperäisistä aineista ja kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä. Luettelo sisältää kunkin kasviperäisen aineen osalta sen käyttöaiheen, määritellyn vahvuuden ja annostuksen, antoreitin sekä kaikki muut tiedot, jotka ovat tarpeen kasviperäisen aineen käyttämiseksi turvallisesti perinteisenä lääkevalmisteena.

2. Jos perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus koskee edellä 1 kohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvää kasviperäistä ainetta tai kasvirohdostuotetta tai niiden yhdistelmää, 16 c artiklan 1 kohdan b-

▼M3

d alakohdassa tarkoitettuja tietoja ei tarvitse toimittaa. Tällöin ei sovelleta 16 e artiklan 1 kohdan c ja d alakohtaa.

3. Jos kasviperäinen aine tai kasvirohdostuote taikka niiden yhdistelmä poistetaan 1 kohdassa tarkoitetusta luettelosta, kyseistä ainetta sisältäviä kasvirohdosvalmisteita koskevat rekisteröinnit, jotka perustuvat 2 kohtaan, peruutetaan, jollei 16 c artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tietoja ja asiakirjoja toimiteta kolmen kuukauden kuluessa.

*16 g artikla*

1. Tämän direktiivin 3 artiklan 1 ja 2 kohtaa, 4 artiklan 4 kohtaa, 6 artiklan 1 kohtaa, 12 artiklaa, 17 artiklan 1 kohtaa, 19, 20, 23, 24 ja 25 artiklaa, 40-52 artiklaa, 70-85 artiklaa, 101-108 artiklaa, 111 artiklan 1 ja 3 kohtaa, 112 artiklaa, 116-118 artiklaa, 122, 123 ja 125 artiklaa, 126 artiklan toista alakohtaa ja 127 artiklaa sekä komission direktiiviä 91/356/ETY ([1]) sovelletaan soveltuvin osin tämän luvun mukaisesti myönnettävään perinteiseen käyttöön perustuvaan rekisteröintiin.

2. Sen lisäksi, mitä 54-65 artiklassa säädetään, myyntipäällysmerkinnöistä ja käyttäjälle tarkoitetusta pakkausselosteesta on käytävä ilmi, että:

a) valmiste on perinteinen kasvirohdosvalmiste, jonka käyttö tiettyihin käyttöaiheisiin perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön; ja

b) käyttäjän olisi otettava yhteys lääkäriin tai asianmukaisen pätevyyden omaavaan terveydenhuollon ammattihenkilöön, jos oireet jatkuvat kyseisen lääkevalmisteen käytön aikana tai jos ilmenee sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa.

Jäsenvaltiot voivat vaatia, että päällysmerkinnöissä ja käyttäjälle tarkoitetussa pakkausselosteessa mainitaan myös kyseisen perinteisen käytön luonne.

3. Sen lisäksi, mitä 86-99 artiklassa säädetään, kaikkien tämän luvun mukaisesti rekisteröityjen lääkevalmisteiden mainonnan on sisällettävä seuraava maininta: perinteinen kasvirohdosvalmiste, jonka käyttö tiettyihin käyttöaiheisiin perustuu yksinomaan sen pitkään jatkuneeseen käyttöön.

*16 h artikla*

1. Perustetaan kasvirohdosvalmistekomitea. Tämä komitea on osa virastoa ja sen toimivaltuudet ovat seuraavat:

a) Yksinkertaistettujen rekisteröintien osalta komitea

   — suorittaa 16 c artiklan 1 ja 4 kohdassa säädetyt tehtävät,

   — suorittaa 16 d artiklasta johtuvat tehtävät,

   — laatii ehdotuksen 16 f artiklan 1 kohdassa tarkoitetuksi kasviperäisten aineiden, kasvirohdostuotteiden ja niiden yhdistelmien luetteloksi, ja

   — laatii perinteisiä kasvirohdosvalmisteita varten tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitetut yhteisön monografiat.

b) Kasvirohdosvalmisteita koskevien myyntilupien osalta komitea laatii kasvirohdosvalmisteille tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitetut yhteisön kasvimonografiat.

c) Komitea suorittaa 32 artiklassa tarkoitetut tehtävät viraston käsiteltäväksi III osaston 4 luvun mukaisesti saatettujen, 16 a artiklassa tarkoitettujen kasvirohdosvalmisteiden osalta.

([1]) EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.

▼M3

d) Kun kasviperäisiä aineita sisältäviä muita lääkevalmisteita saatetaan viraston käsiteltäväksi III osaston 4 luvun mukaisesti, komitea antaa tarvittaessa lausunnon asianomaisesta kasviperäisestä aineesta.

Lisäksi kasvirohdosvalmistekomitea suorittaa muut sille yhteisön lainsäädännössä asetetut tehtävät.

Asianmukainen yhteensovittaminen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean toiminnan kanssa varmistetaan menettelyllä, jonka viraston toimitusjohtaja vahvistaa asetuksen (ETY) N:o 2309/93 57 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

2. Kukin jäsenvaltio nimeää kasvirohdosvalmistekomiteaan yhden varsinaisen jäsenen ja yhden varajäsenen kolmen vuoden toimikaudeksi, joka voidaan uusia.

Varajäsenet edustavat varsinaisia jäseniä ja äänestävät varsinaisten jäsenten puolesta näiden poissaollessa. Varsinaiset jäsenet ja varajäsenet valitaan sen aseman ja kokemuksen perusteella, joka heillä on kasvirohdosvalmisteiden arvioinnin alalla, ja he edustavat toimivaltaisia kansallisia viranomaisia.

Mainittu komitea voi nimetä enintään viisi lisäjäsentä, jotka valitaan erityisen tieteellisen pätevyyden perusteella. Lisäjäsenten toimikausi on kolme vuotta, ja se voidaan uusia. Lisäjäsenillä ei ole varajäseniä.

Jos lisäjäseniä nimetään, mainittu komitea ilmoittaa, mitä erityistä täydentävää tieteellistä pätevyyttä lisäjäsenet tuovat mukanaan. Lisäjäsenet valitaan jäsenvaltioiden tai viraston nimeämien asiantuntijoiden keskuudesta.

Mainitun komitean jäsenten mukana voi komiteassa olla tiettyihin tieteen tai tekniikan aloihin erikoistuneita asiantuntijoita.

3. Kasvirohdosvalmistekomitea laatii yhteisön kasvimonografiat kasvirohdosvalmisteita varten 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan soveltamiseksi sekä perinteisiä kasvirohdosvalmisteita varten. Mainittu komitea suorittaa myös muut sille tämän luvun säännöksissä ja yhteisön muussa lainsäädännössä asetetut tehtävät.

Hakemuksia tutkiessaan jäsenvaltioiden on otettava huomioon tässä kohdassa tarkoitetut yhteisön kasvimonografiat. Jos yhteisön kasvimonografiaa ei ole vielä laadittu, voidaan viitata muihin asianmukaisiin monografioihin, julkaisuihin tai tietoihin.

Kun uusia yhteisön kasvimonografioita on laadittu, rekisteröinnin haltijan on harkittava, onko rekisteröintiasiakirjoihin tarpeen tehdä niistä johtuvat muutokset. Rekisteröinnin haltijan on ilmoitettava kaikista tällaisista muutoksista asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

Kasvimonografiat julkaistaan.

4. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevää komiteaa koskevia asetuksen (ETY) N:o 2309/93 yleisiä säännöksiä sovelletaan soveltuvin osin kasvirohdosvalmistekomiteaan.

*16 i artikla*

Komissio antaa ennen 30 päivää huhtikuuta 2004 Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen tämän luvun säännösten soveltamisesta.

Kertomuksessa on arvio perinteiseen käyttöön perustuvan rekisteröinnin mahdollisesta laajentamisesta muihin lääkevalmisteryhmiin.

▼B

*3 LUKU*

**Markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvät menettelyt**

▼M4

*17 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen myyntilupamenettely saatetaan päätökseen enintään 210 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen jättämisestä.

Jos samalle lääkkeelle haetaan myyntilupaa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, hakemukset on jätettävä 27-39 artiklan mukaisesti.

2. Jos jäsenvaltio toteaa, että saman lääkkeen myyntilupahakemusta tutkitaan jo toisessa jäsenvaltiossa, asianomaisen jäsenvaltion on kieltäydyttävä käsittelemästä hakemusta ja ilmoitettava hakijalle, että 27-39 artiklaa sovelletaan.

*18 artikla*

Jos jäsenvaltiolle ilmoitetaan 8 artiklan 3 kohdan l alakohdan mukaisesti, että toinen jäsenvaltio on myöntänyt myyntiluvan lääkkeelle, josta on jätetty lupahakemus asianomaisessa jäsenvaltiossa, sen on kieltäydyttävä käsittelemästä hakemusta, jollei sitä ole jätetty 27-39 artiklan mukaisesti.

▼B

*19 artikla*

Käsitellessään ►M4 8, 10, 10 a, 10 b ja 10 c artiklan ◄ mukaisesti jätettyä hakemusta jäsenvaltion:

1. toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava täyttävätkö hakemuksen perusteeksi esitetyt asiakirjat ►M4 8, 10, 10 a, 10 b ja 10 c artiklan ◄ vaatimukset ja arvioitava, täyttyvätkö lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämiselle asetetut edellytykset;

2. toimivaltainen viranomainen voi toimittaa lääkkeen, sen lähtöaineet ja tarvittaessa sen välituotteen tai muun ainesosan tutkittavaksi ►M4 viralliseen lääkevalvontalaboratorioon tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittamaan laboratorioon ◄ varmistuakseen siitä, että valmistajan käyttämät ja hakemuksen liitteenä olevissa erityistiedoissa 8 artiklan 3 kohdan h alakohdan mukaisesti kuvatut tarkastusmenetelmät ovat tyydyttäviä;

3. toimivaltainen viranomainen voi tarvittaessa vaatia hakijaa täydentämään hakemukseen liitettyjä asiakirjoja ►M4 8 artiklan 3 kohdassa ja 10, 10 a, 10 b ja 10 c artiklassa ◄ tarkoitettujen seikkojen osalta. Jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä mahdollisuutta, 17 artiklassa säädettyjen määräaikojen kuluminen keskeytyy siihen asti, kunnes vaaditut täydentävät selvitykset on toimitettu. Samoin keskeytyy näiden määräaikojen kuluminen siksi ajaksi, joka hakijalle on tarvittaessa annettu suullisen tai kirjallisen selvityksen antamista varten.

*20 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että:

a) toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, että lääkkeiden valmistajat ja niitä kolmansista maista maahantuovat pystyvät suorittamaan valmis-

▼B

tuksen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti toimitettujen tietojen mukaisesti tai suorittamaan valmisteiden tarkastukset 8 artiklan 3 kohdan h alakohdan mukaisesti hakemukseen liitetyissä ilmoituksissa selostetuilla menetelmillä;

b) toimivaltaiset viranomaiset voivat ►M4 perustelluissa tapauksissa ◄ sallia valmistajien ja kolmansista maista lääkkeitä maahantuovien suorituttaa a alakohdassa tarkoitettuja valmistuksen tiettyjä vaiheita tai valmisteen tiettyjä tarkastuksia ulkopuolisilla; tällaisissa tapauksissa toimivaltaisten viranomaisten suorittamat tarkastukset on tehtävä myös nimetyssä laitoksessa.

*21 artikla*

1. Kun markkinoille saattamista koskeva lupa on annettu, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle hyväksyvänsä tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon.

2. Toimivaltaisen viranomaisen on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että yhteenvedossa esitetyt tiedot ovat markkinoille saattamista koskevan luvan antamisen yhteydessä tai myöhemmin hyväksyttyjen tietojen mukaisia.

▼M4

3. Toimivaltaisen viranomaisen on asetettava myyntilupa ja siihen liittyvä valmisteyhteenveto viipymättä julkisesti saataville kustakin lääkkeestä, jolle se on myöntänyt myyntiluvan.

4. Toimivaltaisen viranomaisen on laadittava asiakirjoista arviointilausunto ja huomioita asianomaista lääkettä koskevien farmaseuttisten ja prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulosten osalta. Arviointilausunto on saatettava ajan tasalle, kun lääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioimisen kannalta tärkeiksi osoittautuvia uusia tietoja tulee saataville.

Toimivaltaisen viranomaisen on annettava viipymättä julkisesti saataville arviointilausunto ja lausuntonsa perustelut poistettuaan ensin liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. Perustelut ilmoitetaan erikseen kunkin käyttötarkoituksen osalta, jolle on haettu lupaa.

*22 artikla*

Poikkeuksellisissa olosuhteissa ja hakijan kuulemisen jälkeen lupa voidaan myöntää sillä edellytyksellä, että hakija täyttää tietyt edellytykset, jotka koskevat erityisesti lääkkeen turvallisuutta ja tehoa, ilmoittamista sen käyttöön liittyvistä haitallisista tapahtumista toimivaltaisille viranomaisille ja toteutettavia toimenpiteitä. Tällainen lupa voidaan myöntää ainoastaan puolueettomista ja todennettavista syistä, ja sen pitää pohjautua johonkin liitteessä I esitettyyn perusteeseen. Luvan voimassa pitäminen liitetään kyseisten edellytysten vuotuiseen uudelleenarviointiin. Näitä edellytyksiä koskeva luettelo on saatettava viipymättä julkisesti saataville, samoin määräajat ja edellytysten täyttymisen päivämäärät.

▼B

*23 artikla*

Sen jälkeen kun lupa on annettu, markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on 8 artiklan 3 kohdan d ja h alakohdassa tarkoitettujen valmistus- ja tarkastusmenetelmien osalta otettava huomioon tieteen ja tekniikan kehitys ja esitettävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta lääkkeen valmistus ja tarkastus tapahtuisi yleisesti hyväksytyin tieteellisin menetelmin.

Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä nämä muutokset.

▼M4

Myyntiluvan haltijan on välittömästi ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle uusista tiedoista, jotka voivat aiheuttaa muutoksia 8 artiklan 3 kohdassa, 10, 10 a, 10 b ja 11 artiklassa tai 32 artiklan 5 kohdassa tai liitteessä I tarkoitettuihin tietoihin tai asiakirjoihin.

Hänen on ilmoitettava viipymättä toimivaltaiselle viranomaiselle erityisesti toimivaltaisten viranomaisten asettamista kielloista tai rajoituksista maissa, joissa kyseinen ihmisille tarkoitettu lääke on saatettu markkinoille, sekä kaikista muista uusista tiedoista, jotka voivat vaikuttaa kyseisen ihmisille tarkoitetun lääkkeen hyötyjen ja riskien arviointiin.

Jotta riski-hyötysuhdetta voitaisiin arvioida jatkuvasti, toimivaltainen viranomainen voi milloin hyvänsä pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan tietoja, jotka osoittavat riski-hyötysuhteen olevan edelleen positiivinen.

*23 a artikla*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kyseisen luvan haltijan on ilmoitettava luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle kyseisen ihmisille tarkoitetun lääkkeen tosiasiallisen markkinoille saattamisen päivämäärä kyseisessä jäsenvaltiossa ottaen huomioon erilaiset luvan saaneet pakkaustyypit.

Luvanhaltijan on myös ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kyseisen lääkkeen markkinoilla pitämisen tilapäisestä tai pysyvästä keskeytymisestä kyseisessä jäsenvaltiossa. Ilmoitus on poikkeuksellisia olosuhteita lukuun ottamatta tehtävä vähintään kaksi kuukautta ennen lääkkeen markkinoilla pitämisen keskeytymistä.

Myyntiluvan haltijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä ja erityisesti lääketurvatoiminnan yhteydessä annettava toimivaltaiselle viranomaiselle kyseisen lääkkeen myyntimääriä koskevat tiedot sekä kaikki hallussaan olevat lääkemääräysten lukumääriä koskevat tiedot.

*24 artikla*

1. Myyntilupa on voimassa viisi vuotta, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 4 ja 5 kohdan soveltamista.

2. Myyntilupa voidaan uusia viiden vuoden kuluttua luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tekemän riski-hyötysuhteen uudelleenarvioinnin perusteella.

Myyntiluvan haltijan on tätä varten toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle ajantasaistetut asiakirjat laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevista tiedoista, mukaan lukien tiedot kaikista myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyistä muutoksista, vähintään kuusi kuukautta ennen myyntiluvan voimassaolon päättymistä 1 kohdan mukaisesti.

3. Kerran uusittu myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan, ellei toimivaltainen viranomainen päätä lääketurvatoimintaan liittyvistä perustelluista syistä uusia myyntilupaa toisen kerran viideksi vuodeksi 2 kohdan mukaisesti.

4. Lupa lakkaa olemasta voimassa, jollei myyntiluvan saanutta lääkettä ole tosiasiallisesti saatettu markkinoille luvan myöntäneessä jäsenvaltiossa kolmen vuoden kuluessa luvan myöntämisestä.

5. Siinä tapauksessa, että aiemmin jäsenvaltiossa markkinoille saatettu myyntiluvan saanut lääke ei enää tosiasiallisesti ole saatavilla markkinoilla tässä jäsenvaltiossa kolmena peräkkäisenä vuotena, kyseiselle lääkkeelle myönnetty myyntilupa lakkaa olemasta voimassa.

6. Poikkeuksellisissa olosuhteissa ja kansanterveyteen liittyvistä syistä toimivaltainen viranomainen voi myöntää poikkeuksia 4 ja 5 kohdasta. Poikkeusten on oltava asianmukaisesti perusteltuja.

▼B

*25 artikla*

Lupa ei vaikuta valmistajan, ja tarvittaessa lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan, vahingonkorvaus- ja rikosoikeudelliseen vastuuseen.

▼M4

*26 artikla*

1. Myyntilupa on evättävä, jos 8, 10, 10 a, 10 b ja 10 c artiklassa lueteltujen tietojen ja asiakirjojen tarkastamisen jälkeen osoittautuu, että

a) riski-hyötysuhde ei ole positiivinen, tai

b) hakija ei ole kyennyt riittävästi osoittamaan lääkkeen terapeuttista tehoa taikka,

c) lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua.

2. Myyntilupa on evättävä myös, jos hakemuksen perusteeksi annetut tiedot tai asiakirjat eivät täytä 8, 10, 10 a, 10 b ja 10 c artiklan vaatimuksia.

3. Myyntiluvan hakija tai haltija vastaa toimitettujen asiakirjojen ja tietojen oikeellisuudesta.

*4 LUKU*

**Keskinäisen tunnustamisen menettely ja hajautettu menettely**

*27 artikla*

1. Perustetaan koordinointiryhmä, joka tarkastelee kaikkia lääkkeen myyntilupaan kahdessa tai useammassa jäsenvaltiossa liittyviä kysymyksiä tässä luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti. Virasto vastaa koordinointiryhmän sihteeristön tehtävistä.

2. Koordinointiryhmässä on jokaisesta jäsenvaltiosta yksi edustaja, joka nimitetään kolmen vuoden mittaiseksi, uudistettavissa olevaksi toimikaudeksi. Koordinointiryhmän jäsenillä voi olla apunaan asiantuntijoita.

3. Koordinointiryhmä vahvistaa työjärjestyksensä, joka tulee voimaan komission annettua asiasta myönteisen lausunnon. Työjärjestys julkaistaan.

*28 artikla*

1. Jos lääkkeelle haetaan myyntilupaa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, hakijan on esitettävä kyseisissä jäsenvaltioissa samoihin asiakirjoihin perustuva hakemus. Asiakirjojen on sisällettävä kaikki 8, 10, 10 a, 10 b, 10 c ja 11 artiklassa tarkoitetut tiedot ja asiakirjat. Asiakirjojen on sisällettävä myös luettelo jäsenvaltioista, joita hakemus koskee.

Hakijan on pyydettävä yhtä näistä jäsenvaltioista toimimaan viitejäsenvaltiona ja laatimaan lääkettä koskeva 2 tai 3 kohdan mukainen arviointilausunto.

2. Jos lääkkeellä jo on myyntilupa hakemuksen tekohetkellä, asianomaisten jäsenvaltioiden on tunnustettava viitejäsenvaltion myöntämä lupa. Tätä varten myyntiluvan haltijan on pyydettävä viitejäsenvaltiota joko laatimaan arviointilausunto asianomaisesta lääkkeestä tai tarvittaessa saattamaan jo olemassa oleva arviointilausunto ajan tasalle. Viitejäsenvaltion on laadittava arviointilausunto tai saatettava se ajan tasalle 90 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen vastaanottamisesta. Arviointilausunto ja hyväksytyt valmisteyhteenveto, merkinnät ja pakkausseloste on toimitettava asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle.

▼M4

3. Jos lääkkeellä ei ole myyntilupaa hakemuksen tekohetkellä, hakijan on pyydettävä viitejäsenvaltiota laatimaan ehdotukset arviointilausunnoksi, valmisteyhteenvedoksi sekä merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi. Viitejäsenvaltion on laadittava kyseiset asiakirjat 120 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen vastaanottamisesta ja toimitettava ne asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle.

4. Asianomaisten jäsenvaltioiden on hyväksyttävä 90 päivän kuluessa 2 ja 3 kohdassa tarkoitettujen asiakirjojen vastaanottamisesta arviointilausunto, valmisteyhteenveto, merkinnät ja pakkausseloste sekä ilmoitettava hyväksynnästä viitejäsenvaltiolle. Viitejäsenvaltion on todettava kaikkien osapuolten kesken vallitseva yhteisymmärrys, saatettava menettely päätökseen ja ilmoitettava asiasta hakijalle.

5. Kunkin jäsenvaltion, jossa hakemus on tehty 1 kohdan säännösten mukaisesti, on 30 päivän kuluessa yhteisymmärryksen toteamisesta tehtävä hyväksyttyjen arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, merkintöjen ja pakkausselosteen mukainen päätös.

*29 artikla*

1. Jos jäsenvaltio ei voi hyväksyä arviointilausuntoa, valmisteyhteenvetoa, merkintöjä ja pakkausselostetta 28 artiklan 4 kohdassa asetetussa määräajassa mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin vuoksi, sen on annettava yksityiskohtainen ja perusteltu selvitys kannastaan viitejäsenvaltiolle, muille asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle. Erimielisyyden syyt on ilmoitettava välittömästi koordinointiryhmälle.

2. Ohjeissa, jotka komissio hyväksyy, määritellään mahdollinen vakava kansanterveydellinen riski.

3. Koordinointiryhmässä kaikkien 1 kohdassa tarkoitettujen jäsenvaltioiden on pyrittävä kaikin tavoin pääsemään sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä. Niiden on annettava hakijalle tilaisuus esittää näkemyksensä suullisesti tai kirjallisesti. Jos jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen 60 päivän kuluessa siitä, kun erimielisyyden syyt on ilmoitettu koordinointiryhmälle, viitejäsenvaltio toteaa yhteisymmärryksen, saattaa menettelyn päätökseen ja ilmoittaa asiasta hakijalle. Tässä tapauksessa sovelletaan 28 artiklan 5 kohtaa.

4. Jos jäsenvaltiot eivät pääse sopimukseen 3 kohdassa asetetussa 60 päivän määräajassa, asiasta on välittömästi ilmoitettava virastolle 32, 33 ja 34 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi. Virastolle on toimitettava yksityiskohtainen selvitys kysymyksistä, joista jäsenvaltiot eivät ole päässeet sopimukseen, ja erimielisyyden syistä. Jäljennös näistä tiedoista on toimitettava hakijalle.

5. Kun hakija on saanut ilmoituksen siitä, että asia on saatettu viraston käsiteltäväksi, hänen on toimitettava virastolle viipymättä jäljennös 28 artiklan 1 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetuista tiedoista ja asiakirjoista.

6. Edellä 4 kohdassa tarkoitetussa tapauksessa jäsenvaltiot, jotka ovat hyväksyneet viitejäsenvaltion arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon sekä lääkkeen merkinnät ja pakkausselosteen, voivat hakijan pyynnöstä myöntää lääkkeelle myyntiluvan jo ennen 32 artiklassa säädetyn menettelyn päättymistä. Tässä tapauksessa myönnetty lupa ei kuitenkaan rajoita tämän menettelyn lopputulosta.

*30 artikla*

1. Jos samasta lääkkeestä on 8, 10, 10 a, 10 b, 10 c ja 11 artiklan mukaisesti jätetty useita myyntilupahakemuksia ja jos jäsenvaltiot ovat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä myyntiluvan myöntämisestä, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta, jäsenvaltio, komissio tai myyntiluvan hakija tai haltija voi saattaa asian ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä

▼M4

käsittelevän komitean, jäljempänä ”komitea”, käsiteltäväksi 32, 33 ja 34 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

2. Yhteisössä myyntiluvan saaneita lääkkeitä koskevien lupien yhdenmukaistamisen edistämiseksi jäsenvaltioiden on toimitettava koordinointiryhmälle vuosittain luettelo lääkkeistä, joille olisi laadittava yhdenmukaistetut valmisteyhteenvedot.

Koordinointiryhmä laatii luettelon lääkkeistä ottaen huomioon kaikkien jäsenvaltioiden ehdotukset ja toimittaa luettelon komissiolle.

Yhteisymmärryksessä viraston kanssa ja ottaen huomioon asianosaisten näkemykset komissio tai jokin jäsenvaltio voi saattaa nämä tuotteet komitean käsiteltäväksi 1 kohdan mukaisesti.

*31 artikla*

1. Yhteisön etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot tai komissio tai myyntiluvan hakija tai haltija panevat asian vireille komiteassa 32, 33 ja 34 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi ennen kuin myyntilupahakemusta, myyntiluvan keskeyttämistä tai peruuttamista tai myyntiluvan ehtojen tarpeellisiksi katsottavia muita muutoksia koskeva päätös tehdään, erityisesti IX osaston mukaisesti kerättyjen tietojen ottamiseksi huomioon.

Asianomainen jäsenvaltio tai komissio yksilöivät selvästi komiteassa lausuntoa varten vireille pannun kysymyksen ja ilmoittavat siitä myyntiluvan hakijalle tai haltijalle.

Jäsenvaltioiden ja myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava komitealle kaikki asianomaista kysymystä koskevat saatavilla olevat tiedot.

2. Jos vireillepano ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevässä komiteassa koskee useita lääkkeitä tai lääkeryhmää, virasto voi rajoittaa menettelyn luvan tiettyihin yksittäisiin osiin.

Tässä tapauksessa 35 artiklaa sovelletaan näihin lääkkeisiin ainoastaan, jos niihin sovelletaan tässä luvussa tarkoitettuja myyntilupamenettelyjä.

*32 artikla*

1. Sovellettaessa tässä artiklassa säädettyä menettelyä komitea tekee päätöksen ja antaa perustellun lausunnon 60 päivän kuluessa asian saattamisesta sen käsiteltäväksi.

Kuitenkin 30 ja 31 artiklan mukaisesti käsiteltäväksi saatetuissa tapauksissa komitea voi pidentää tätä määräaikaa enintään 90 päivään ottaen huomioon asianomaisten myyntilupien hakijoiden tai haltijoiden näkemykset.

Kiireellisessä tapauksessa komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

2. Asian tutkimiseksi komitea nimeää yhden jäsenistään esittelijäksi. Komitea voi myös nimetä riippumattomia asiantuntijoita neuvomaan erityiskysymyksissä. Nimetessään tällaisia asiantuntijoita komitea määrittelee heidän tehtävänsä ja vahvistaa määräajan tehtävien suorittamiselle.

3. Ennen lausunnon antamista komitea tarjoaa myyntiluvan hakijalle tai haltijalle mahdollisuuden antaa kirjallinen tai suullinen selvitys komitean ilmoittamassa määräajassa.

Komitean lausuntoon on liitettävä luonnokset valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

Komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja käsiteltävästä asiasta.

▼M4

Komitea voi lykätä 1 kohdassa tarkoitettua määräaikaa, jotta myyntiluvan hakija tai haltija voi valmistella selvitystään.

4. Viraston on ilmoitettava viipymättä myyntiluvan hakijalle tai haltijalle, jos komitea katsoo, että:

a) hakemus ei täytä luvan myöntämisperusteita; tai

b) myyntiluvan hakijan tai haltijan 11 artiklan mukaisesti esittämää valmisteyhteenvetoa olisi muutettava; tai

c) lupa tulisi myöntää tietyin edellytyksin, ottaen huomioon lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta olennaisina pidettävät olosuhteet, mukaan lukien lääketurvatoiminta; tai

d) myyntilupa olisi keskeytettävä, sitä on muutettava tai se on peruutettava.

Viidentoista päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta myyntiluvan hakijan tai haltijan on ilmoitettava virastolle kirjallisesti aikomuksestaan pyytää lausunnon oikaisemista. Tällöin sen on toimitettava pyyntönsä yksityiskohtaiset perustelut virastolle 60 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta.

Vastaanotettuaan pyynnön perustelut komitean on 60 päivän kuluessa tarkasteltava lausuntoaan uudelleen asetuksen (EY) N:o 726/2004 62 artiklan 1 kohdan neljännen alakohdan mukaisesti. Pyynnön johdosta tehtyjen päätelmien perustelut on liitettävä tämän artiklan 5 kohdassa tarkoitettuun arviointilausuntoon.

5. Viraston on toimitettava komitean lopullinen lausunto 15 päivän kuluessa sen antamisesta jäsenvaltioille, komissiolle ja myyntiluvan hakijalle tai haltijalle yhdessä lääkkeen arviointia ja komitean päätelmien perusteena olevia syitä kuvailevan selvityksen kanssa.

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

a) luonnos 11 artiklan mukaiseksi valmisteyhteenvedoksi;

b) 4 kohdan c alakohdassa tarkoitetut myyntilupaa koskevat edellytykset;

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

d) ehdotus merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

▼B

*33 artikla*

Komissio valmistelee hakemusta koskevan päätösluonnoksen lausunnon vastaanottamista seuraavien ►M4 15 päivän ◄ aikana, ottaen huomioon yhteisön oikeuden säännökset.

Jos päätösluonnoksessa ennakoidaan markkinoille saattamista koskevan luvan antamista, siihen on liitettävä ►M4 32 artiklan 5 kohdan toisessa alakohdassa ◄ mainitut asiakirjat.

Poikkeustapauksessa, jolloin päätösluonnos ei ole viraston lausunnon mukainen, komissio liittää mukaan yksityiskohtaisen selvityksen eroavuuksien syistä.

Päätösluonnos toimitetaan jäsenvaltioille ja ►M4 myyntiluvan hakijalle tai haltijalle ◄.

▼M4

*34 artikla*

1. Komissio tekee lopullisen päätöksen 121 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen 15 päivän kuluessa menettelyn päättymisestä.

2. Jäljempänä 121 artiklan 1 kohdassa perustetun pysyvän komitean työjärjestystä mukautetaan sille tässä luvussa annettujen tehtävien huomioon ottamiseksi.

Näissä mukautuksissa on oltava seuraavat säännökset:

a) pysyvä komitea antaa lausuntonsa kirjallisena, lukuun ottamatta 33 artiklan kolmannessa kohdassa tarkoitettuja tapauksia;

b) Jäsenvaltioilla on 22 päivää aikaa ilmoittaa komissiolle päätösluonnosta koskevat kirjalliset huomionsa. Jos päätös on tehtävä kiireellisesti, puheenjohtaja voi kuitenkin asettaa lyhyemmän määräajan käsiteltävänä olevan asian kiireellisyyden mukaan. Poikkeuksellisia olosuhteita lukuun ottamatta määräajan on oltava vähintään viisi päivää;

c) jäsenvaltiot voivat pyytää kirjallisesti, että pysyvä komitea tutkii päätösluonnoksen täysistunnossa.

Jos komissio arvioi, että jäsenvaltion esittämissä kirjallisissa huomioissa tuodaan esiin tieteellisiä tai tekniikkaa koskevia uusia tärkeitä kysymyksiä, joita ei ole käsitelty viraston antamassa lausunnossa, puheenjohtaja lykkää menettelyä ja lähettää hakemuksen uudelleen virastolle lisätutkimuksia varten.

Komissio antaa tämän kohdan täytäntöön panemiseksi tarvittavat säännökset 121 artiklan 2 kohdassa säädettyä menettelyä noudattaen.

4. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu päätös osoitetaan kaikille jäsenvaltioille ja annetaan tiedoksi myyntiluvan haltijalle tai hakijalle. Asianomaisten jäsenvaltioiden ja viitejäsenvaltion on joko myönnettävä tai peruutettava myyntilupa tai tehtävä tarvittavat muutokset sen ehtoihin, jotta lupa olisi päätöksen mukainen, 30 päivän kuluessa päätöksen tiedoksiannosta ja viitattava päätökseen. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle ja virastolle.

▼B

*35 artikla*

1. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan hakemus tämän luvun säännösten mukaisesti annetun markkinoille saattamista koskevan luvan muuttamiseksi on saatettava kaikkien niiden jäsenvaltioiden käsiteltäväksi, jotka ovat jo antaneet luvan asianomaiselle lääkkeelle.

Kuultuaan virastoa komissio toteuttaa aiheelliset järjestelyt markkinoille saattamista koskevan luvan ehtoihin tehtävien muutosten tutkimiseksi.

▼M4

———————

▼M7

Komissio antaa järjestelyt täytäntöönpanoasetuksella. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 121 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B

2. Komission ratkaistavaksi jätettyjen tuotteiden osalta 32, 33 ja 34 artiklassa säädettyä menettelyä sovelletaan soveltuvin osin markkinoille saattamista koskevaan lupaan tehtyihin muutoksiin.

▼B

*36 artikla*

1. Kun jäsenvaltio arvioi, että markkinoille saattamista koskevaan, tämän luvun säännösten mukaan annettuun lupaan tehtävä muutos tai luvan tilapäinen peruuttaminen tai peruuttaminen kokonaan on tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi, sen on ilmoitettava siitä virastolle viipymättä 32, 33 ja 34 artiklassa säädettyjen menettelyjen soveltamiseksi.

2. Poikkeustapauksissa, jos kiireelliset toimenpiteet ovat välttämättömiä kansanterveyden suojelemiseksi ja kunnes lopullinen päätös on tehty, jäsenvaltio voi lykätä asianomaisen lääkkeen markkinoille saattamista ja käyttöä alueellaan, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 31 artiklan soveltamista. Jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle ja muille jäsenvaltioille viipymättä, viimeistään seuraavana työpäivänä, tällaisen toimenpiteen perusteet.

*37 artikla*

Mitä 35 ja 36 artiklassa säädetään, sovelletaan soveltuvin osin niihin lääkkeisiin, jotka jäsenvaltiot ovat sallineet ennen 1 päivää tammikuuta 1995, direktiivin 87/22/ETY 4 artiklan mukaisesti annetun komitean lausunnon johdosta.

*38 artikla*

1. Virasto julkaisee vuosittain tässä luvussa säädettyjen menettelyjen soveltamista koskevan kertomuksen ja toimittaa sen tiedoksi Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

▼M4

2. Komissio julkaisee ainakin joka kymmenes vuosi kertomuksen tässä luvussa tarkoitettujen menettelyjen perusteella saaduista kokemuksista ja ehdottaa mahdollisesti tarvittavia muutoksia näiden menettelyjen parantamiseksi. Komissio toimittaa kertomuksen Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

*39 artikla*

Mitä 29 artiklan 4, 5 ja 6 kohdassa sekä 30-34 artiklassa säädetään, ei sovelleta 14 artiklassa tarkoitettuihin homeopaattisiin lääkkeisiin.

Mitä 28-34 artiklassa säädetään, ei sovelleta 16 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin lääkkeisiin.

▼B

IV OSASTO

**VALMISTUS JA TUONTI**

*40 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden valmistamiseksi niiden alueilla tarvitaan lupa. Tämä valmistuslupa on vaadittava siitä huolimatta, että valmistetut lääkkeet on tarkoitettu vientiin.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan sekä täydellistä että osittaista valmistusta varten sekä osiinjakamista, pakkaamista ja merkitsemistä varten.

Tällaista lupaa ei kuitenkaan vaadita valmistusta, osiinjakamista taikka pakkauksen tai merkitsemisen muuttamista varten, jos nämä suorittaa ainoastaan vähittäisjakelua varten proviisori apteekissa tai muu henkilö, jolla on jäsenvaltion lainsäädännön mukaan lupa tällaisiin toimiin.

▼B

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa edellytetään myös kolmansista maista jäsenvaltioon tapahtuvaa tuontia varten; tätä osastoa ja 118 artiklaa sovelletaan tällaiseen tuontiin samalla tavoin kuin valmistukseen.

▼M4

4. Jäsenvaltioiden on toimitettava virastolle jäljennös 1 kohdassa tarkoitetusta luvasta. Virasto tallentaa nämä tiedot 111 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun yhteisön tietokantaan.

▼B

*41 artikla*

Saadakseen valmistusluvan on hakijan täytettävä vähintään seuraavat vaatimukset:

a) on yksilöitävä lääkkeet ja lääkemuodot, joita on tarkoitus valmistaa tai maahantuoda, sekä paikka, jossa niitä aiotaan valmistaa tai tarkastaa;

b) käytettävissä on oltava valmistusta tai edellä mainittua tuontia varten sopivat ja riittävät tilat, tekniset laitteet ja tarkastusmahdollisuudet, jotka täyttävät asianomaisen jäsenvaltion 20 artiklan mukaisesti säätämät edellytykset sekä valmistuksen että tarkastuksen ja lääkkeiden varastoinnin osalta;

c) käytettävissä on oltava vähintään yksi 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysedellytykset täyttävä henkilö.

Hakijan on esitettävä hakemuksessaan tiedot, joilla osoitetaan edellä mainittuja vaatimuksia noudatettavan.

*42 artikla*

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten tulee myöntää valmistuslupa vasta kun viranomaisten edustajien suorittamalla tutkimuksella on varmistuttu 41 artiklan mukaisesti esitettyjen tietojen todenmukaisuudesta.

2. Sen varmistamiseksi, että 41 artiklassa mainittuja vaatimuksia noudatetaan, voidaan lupaan liittää ehtoja, joissa edellytetään tiettyjen velvoitteiden suorittamista, joko luvan myöntämisen yhteydessä tai myöhempänä ajankohtana.

3. Lupa koskee ainoastaan hakemuksessa ilmoitettuja sekä samassa hakemuksessa ilmoitettuja lääkkeitä ja lääkemuotoja.

*43 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistusluvan myöntämismenettelyyn käytettävä aika ei ole enempää kuin 90 päivää siitä päivästä, jolloin toimivaltainen viranomainen on vastaanottanut hakemuksen.

*44 artikla*

Jos valmistusluvan haltija hakee muutosta johonkin 41 artiklan ensimmäisen kohdan a ja b alakohdassa tarkoitettuun seikkaan, tämän pyynnön käsittelyyn käytettävä aika saa olla enintään 30 päivää. Poikkeuksellisessa tapauksessa tätä määräaikaa voidaan pidentää 90 päiväksi.

*45 artikla*

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa täydentämään 41 artiklan mukaisesti annettuja tietoja ja 48 artiklassa tarkoite-

▼B

tusta pätevyysvaatimukset täyttävästä henkilöstä annettuja tietoja; jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä mahdollisuutta, keskeytetään 43 ja 44 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kuluminen siihen asti, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu.

*46 artikla*

Valmistusluvan haltijan on ainakin:

a) pidettävä palveluksessaan henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltion lainsäädännön edellyttämät vaatimukset sekä valmistuksen että tarkastuksen osalta;

b) oltava pitämättä kaupan myyntiluvan saaneita lääkkeitä muutoin kuin asianomaisten jäsenvaltioiden lainsäädännön mukaisesti;

c) ilmoitettava etukäteen toimivaltaiselle viranomaiselle kaikista muutoksista, jotka halutaan tehdä mihin tahansa 41 artiklan mukaisesti annettuun tietoon; toimivaltaiselle viranomaiselle tulee jokaisessa tapauksessa ilmoittaa viipymättä, jos 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö korvataan odottamattomasti;

d) sallittava asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen edustajien pääsy tiloihinsa milloin tahansa;

e) autettava 48 artiklassa tarkoitetut pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön tehtävien suorittamisessa, esimerkiksi antamalla hänelle käyttöön kaikki tarpeelliset välineet;

▼M4

f) noudatettava lääkkeiden valmistusta koskevia hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita ja käytettävä lähtöaineina ainoastaan vaikuttavia aineita, jotka on valmistettu lähtöaineiden hyviä tuotantotapoja koskevien yksityiskohtaisten ohjeiden mukaisesti.

▼M7

Tätä alakohtaa sovelletaan myös tiettyihin apuaineisiin, joita koskeva luettelo ja soveltamista koskevat erityisehdot vahvistetaan direktiivissä, jonka komissio antaa. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 121 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼M4

*46 a artikla*

1. Tässä direktiivissä lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden valmistamisella tarkoitetaan lähtöaineena käytetyn vaikuttavan aineen täydellistä tai osittaista valmistamista tai maahantuontia, sellaisena kuin se määritellään liitteen I I osan kohdassa 3.2.1.1.b, sekä erilaisia osiinjakamis- tai pakkausmenettelyjä ennen vaikuttavan aineen lisäämistä lääkkeeseen, mukaan lukien uudelleenpakkaus tai uudelleenmerkitseminen, jonka suorittaa esimerkiksi lähtöaineiden tukkukauppias.

▼M7

2. Komissio voi mukauttaa 1 kohtaa tieteen ja tekniikan kehitykseen. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 121 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B

*47 artikla*

▼M7

Edellä 46 artiklan f alakohdassa tarkoitetut hyvien tuotantotapojen periaatteet ja yleisohjeet lääkkeiden valmistuksessa annetaan direktiivillä. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin

▼M7

muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 121 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B

Komissio julkaisee näiden periaatteiden mukaiset yksityiskohtaiset ohjeet ja tarvittaessa muuttaa niitä ottaakseen huomioon tieteen ja tekniikan kehityksen.

▼M4

Edellä 46 artiklan f alakohdassa tarkoitetut hyvien tuotantotapojen periaatteet lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden valmistuksessa annetaan yksityiskohtaisina ohjeina.

Komissio julkaisee myös ohjeet, jotka koskevat 40 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun luvan muotoa ja sisältöä, 111 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuja kertomuksia sekä 111 artiklan 5 kohdassa tarkoitetun hyviä tuotantotapoja koskevan todistuksen muotoa ja sisältöä.

▼B

*48 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistusluvan haltijalla on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään vähintään yksi sellainen pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, joka täyttää 49 artiklassa säädetyt edellytykset, ja joka vastaa erityisesti 51 artiklassa määriteltyjen tehtävien suorittamisesta.

2 Luvanhaltija voi itse ottaa 1 kohdassa tarkoitetun vastuun, jos hän henkilökohtaisesti täyttää 49 artiklassa säädetyt edellytykset.

*49 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää ►M4 ———— ◄ 2 ja 3 kohdassa säädetyt vaatimukset.

2. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka on myönnetty vähintään neljän vuoden teoreettisista ja käytännön opinnoista koostuvan yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta, jossakin seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

Kuitenkin yliopistollisen opinto-ohjelman vähimmäiskesto voi olla kolme ja puoli vuotta, jos opinto-ohjelmaa seuraa vähintään yhden vuoden teoreettinen ja käytännön harjoittelu, joka käsittää vähintään kuuden kuukauden harjoittelun yleisöä palvelevassa apteekissa, täydennettynä yliopistotasoisella kuulustelulla, jos jäsenvaltiossa on yhtäaikaa kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi valtion samanarvoisiksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, josta annetaan yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa samanarvoiseksi tunnustetun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävä tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, täyttävän ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut ajallista kestoa koskevat edellytykset, jos asianomainen valtio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samanarvoisiksi.

Opinto-ohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opintoja vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

— sovellettu fysiikka,

— yleinen ja epäorgaaninen kemia,

▼B

— orgaaninen kemia,

— analyyttinen kemia,

— farmaseuttinen kemia, mukaan lukien lääkeanalytiikka,

— yleinen ja sovellettu biokemia (lääketieteellinen),

— fysiologia,

— mikrobiologia,

— farmakologia,

— farmasian teknologia,

— toksikologia,

— farmakognosia (oppi eläin- ja kasvikunnasta peräisin olevien luonnonaineiden vaikuttavien aineosien koostumuksesta ja vaikutuksista).

Näiden aineiden opintojen tulisi olla siten tasapainotettuja, että ne antavat asianomaiselle kyvyn täyttää 51 artiklassa määritellyt velvollisuudet.

Jos tietyt ensimmäisessä alakohdassa mainitut tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat eivät täytä tässä kohdassa vahvistettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee varmistua siitä, että asianomainen hankkii todisteet riittävistä tiedoista asiaan liittyvissä oppiaineissa.

3. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava yhdessä tai useammassa yrityksessä, joilla on lupa valmistaa lääkkeitä, vähintään kahden vuoden kokemus lääkkeiden laadun analysointiin, vaikuttavien aineiden määrän analysointiin ja lääkkeiden laadun varmistamisen kannalta tarpeellisten kokeiden ja tarkastusten suorittamiseen liittyvistä tehtävistä.

Käytännön kokemuksen kesto voi olla vuotta lyhyempi, jos yliopistollinen opinto-ohjelma kestää vähintään viisi vuotta, ja puolitoista vuotta lyhyempi, jos opinto-ohjelma kestää vähintään kuusi vuotta.

*50 artikla*

1. Henkilö, joka hoiti 48 artiklassa tarkoitettuja tehtäviä jäsenvaltiossa direktiivin 75/319/ETY tullessa voimaan tuossa valtiossa, mutta ei täytä 49 artiklassa säädettyjä edellytyksiä, on pätevä jatkamaan mainittujen tehtävien hoitamista ►**M4** yhteisössä ◄.

2. Sitä, jolla on tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka myönnetään yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta - tai kyseessä olevan jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta - tieteenalalla, joka antaa hänelle pätevyyden hoitaa 48 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuon jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti, voidaan - jos hän aloitti opinto-ohjelmansa ennen 21 päivää toukokuuta 1975 - pitää pätevänä suorittamaan 48 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuossa valtiossa edellyttäen, että hän on aiemmin hoitanut yhdessä tai useammassa yrityksessä, jolla on valmistuslupa, seuraavia tehtäviä vähintään kahden vuoden ajan ennen 21 päivää toukokuuta 1985: tuotannon valvonta tai vaikuttavien aineiden laadun ja määrän analysointi, ja lääkkeiden laadun varmistamiseksi välttämätön testaus ja tarkastaminen 48 artiklassa tarkoitetun henkilön välittömässä alaisuudessa.

Jos asianomainen on hankkinut ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetun käytännön kokemuksen ennen 21 päivää toukokuuta 1965, häneltä vaaditaan yksi vuosi lisää ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen vaatimuksien mukaista käytännön kokemusta, joka on hankittu välittömästi ennen tällaisiin tehtäviin ryhtymistä.

▼B

*51 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 48 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, tämän kuitenkaan rajoittamatta hänen ja valmistusluvan haltijan suhdetta, on 52 artiklassa tarkoitettujen menettelytapojen mukaisesti velvollinen varmistamaan:

a) asianomaisessa jäsenvaltiossa valmistettujen lääkkeiden osalta, että jokainen lääke-erä on valmistettu ja tarkastettu tuossa jäsenvaltiossa voimassaolevaa lainsäädäntöä noudattaen ja markkinoille saattamista koskevan luvan vaatimusten mukaisesti; ja

▼M4

b) kolmansista maista tulevien lääkkeiden osalta, vaikka ne olisi valmistettu yhteisössä, että jokaiselle tuotantoerälle on jossakin jäsenvaltiossa tehty täydellinen laatuanalyysi, määrällinen analyysi ainakin kaikkien vaikuttavien aineiden osalta ja kaikki muut tutkimukset ja tarkastukset, jotka ovat tarpeen lääkkeen laadun varmistamiseksi myyntiluvan vaatimusten mukaisesti.

▼B

Lääke-erät, jotka on näin tarkastettu jäsenvaltiossa, ovat vapautettuja edellä mainituista tarkastustoimenpiteistä, jos ne saatetaan toisen jäsenvaltion markkinoille siten, että niihin on liitetty pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittamat tarkastuskertomukset.

2. Jos kyse on kolmannesta maasta tuodusta lääkkeestä ja jos yhteisön ja viejämaan välillä on sovittu aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan lääkkeen valmistajan soveltavan vähintään yhteisön sääntöjä vastaavia hyvän tuotantotavan sääntöjä, ja jos 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa säädetyt tarkastukset on suoritettu viejämaassa, pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö voidaan vapauttaa tarkastusvelvollisuudesta.

3. Kaikissa tapauksissa ja erityisesti kun lääkkeet päästetään myyntiin, tulee pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön antaa todistus luettelossa tai vastaavassa tähän tarkoitukseen tarkoitetussa asiakirjassa, että jokainen tuotantoerä on tämän artiklan säännösten mukainen; mainittu luettelo tai vastaava asiakirja on pidettävä ajan tasalla toimintojen suorittamisen osalta ja sen täytyy olla toimivaltaisen viranomaisen edustajien saatavilla asianomaisen jäsenvaltion säädöksissä määrätyn ajan, kuitenkin vähintään viisi vuotta.

*52 artikla*

Jäsenvaltioiden on varmistuttava 48 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtävien suorittamisesta, joko tarpeellisin hallinnollisin toimenpitein tai saattamalla tällaiset henkilöt ammatillisten menettelytapasääntöjen alaisiksi.

Jäsenvaltiot voivat määrätä tällaisen henkilön toiminnan keskeytettäväksi tilapäisesti, jos häntä vastaan on aloitettu hallinnollinen tai kurinpidollinen menettely velvollisuuksien täyttämättä jättämisestä.

*53 artikla*

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan lisäksi homeopaattisiin lääkkeisiin.

▼B

V OSASTO

**LÄÄKKEIDEN MERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

*54 artikla*

Lääkkeen ulommassa päällyksessä tai sen puuttuessa pakkauksessa on oltava seuraavat merkinnät:

▼M4

a) lääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto ja tarvittaessa täsmennetään, onko se tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille; jos valmiste sisältää enintään kolmea vaikuttavaa ainetta, kansainvälinen rekisteröimätön tavaramerkki tai, jos sellaista ei ole, yleisnimi on sisällytettävä;

▼B

b) vaikuttavien aineiden koostumus laadullisesti ja määrällisesti annosyksikköä kohden ilmaistuna tai annostelumuodon mukaisesti tiettyä tilavuutta tai painoa kohden niiden yleisnimiä käyttäen;

c) lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;

d) luettelo niistä apuaineista, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus ja jotka sisältyvät 65 artiklan mukaisesti julkaistuihin ►M4 yksityiskohtaisiin ohjeisiin ◄. Jos kuitenkin on kyseessä ruiskeena tai paikallisesti käytettävä valmiste tai silmävalmiste, on kaikki apuaineet ilmoitettava;

▼M4

e) antotapa ja tarvittaessa antoreitti. Lisäksi on jätettävä tyhjä tila, johon voidaan merkitä määrätty annostus;

f) erityisvaroitus, jos lääkettä ei saa säilyttää lasten ulottuvilla eikä lasten näkyvillä;

▼B

g) erityisvaroitus, jos se on tarpeen asianomaiselle lääkkeelle;

h) viimeinen käyttöpäivä selvin merkinnöin (kuukausi/vuosi);

i) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet;

▼M4

j) tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömien lääkkeiden tai lääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämisen osalta sekä viittaus mahdollisesti olemassa olevaan keräysjärjestelmään;

k) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa haltijan nimeämän edustajan nimi;

▼B

l) lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan numero;

m) valmistajan eränumero;

▼M4

n) ilman lääkemääräystä myytävien lääkkeiden käyttöohjeet.

▼B

*55 artikla*

1. Muissa kuin 2 ja 3 kohdassa tarkoitetuissa pakkauksissa on oltava ►M4 54 artiklan ◄ mukaiset merkinnät.

2. Pakkauksissa, jotka ovat läpipainopakkaustyyppisiä ja jotka on sijoitettu 54 ja 62 artiklassa vahvistetut vaatimukset täyttävään ulompaan päällykseen, on oltava ainakin seuraavat merkinnät:

▼M4

— lääkkeen nimi 54 artiklan a alakohdassa säädetyllä tavalla,

▼B

— markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimi,

— viimeinen käyttöpäivä,

— eränumero.

3. Pienissä pakkauksissa, joihin 54 ja 62 artiklassa tarkoitettuja tietoja ei voida sijoittaa näkyville, on oltava ainakin seuraavat merkinnät:

▼M4

— lääkkeen nimi 54 artiklan a alakohdassa säädetyllä tavalla ja tarvittaessa antoreitti,

▼B

— annostelutapa,

— viimeinen käyttöpäivä,

— eränumero,

— sisältö painona, tilavuutena tai yksikköinä.

*56 artikla*

Edellä 54, 55 ja 62 artiklassa tarkoitettujen merkintöjen on oltava helposti luettavia, selvästi ymmärrettäviä ja pysyviä.

▼M4

*56 a artikla*

Edellä 54 artiklan a alakohdassa tarkoitettu lääkkeen nimi on ilmaistava myös pistekirjoituksena päällyksessä. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että pakkauksen käyttöohje on potilasjärjestöjen pyynnöstä saatavissa sokeiden ja näkövammaisten kannalta asianmukaisessa muodossa.

▼B

*57 artikla*

Poiketen siitä, mitä 60 artiklassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia tiettyjen lääkkeen merkintämuotojen käyttöä, joilla voidaan osoittaa:

— lääkkeen hinta,

— sosiaaliturvajärjestelmien korvausehdot,

— potilaalle luovutuksen oikeudellinen muoto VI osaston mukaisesti,

— tunnistaminen ja alkuperäisyys.

▼M4

Niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty lupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 säännösten mukaisesti, jäsenvaltiot noudattavat tämän artiklan soveltamisessa tämän direktiivin 65 artiklassa tarkoitettuja yksityiskohtaisia ohjeita.

▼B

*58 artikla*

Pakkausselosteen liittäminen kaikkien lääkkeiden pakkaukseen on pakollista, elleivät kaikki 59 ja 62 artiklassa edellytetyt tiedot ilmene ulommasta päällyksestä tai pakkauksesta.

▼M4

*59 artikla*

1. Pakkausseloste on laadittava valmisteyhteenvedon mukaisesti, ja siihen on sisällyttävä seuraavassa järjestyksessä:

a) lääkkeen tunnistamiseksi:

   i) lääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto ja tarvittaessa täsmennetään, onko se tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille. Yleisnimi on sisällytettävä, jos lääke sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta ja jos sillä on keksitty nimi,

   ii) farmakoterapeuttinen luokka tai vaikutustapa potilaalle helposti ymmärrettävin käsittein;

b) terapeuttiset käyttöaiheet;

c) tiedot, jotka ovat tarpeellisia ennen lääkkeen nauttimista:

   i) vasta-aiheet,

   ii) tarpeelliset käyttöä koskevat varotoimenpiteet,

   iii) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset (esimerkiksi alkoholi, tupakka ja elintarvikkeet), jotka voivat vaikuttaa lääkkeen vaikutukseen,

   iv) erityisvaroitukset;

d) oikean käytön kannalta tarpeelliset ja tavanomaiset ohjeet, erityisesti:

   i) annostus,

   ii) antotapa ja tarvittaessa antoreitti,

   iii) antotiheys, ja tarvittaessa määritellään sopiva aika, jolloin lääke voidaan antaa tai on annettava,

   ja tarvittaessa valmisteen luonteen mukaan:

   iv) hoidon kesto silloin, kun sen on oltava rajoitettu,

   v) yliannostustapauksessa toteutettavat toimenpiteet (esimerkiksi oireet, menettelyt hätätilanteessa),

   vi) toimenpiteet, kun yksi tai useampi annos on jätetty ottamatta,

   vii) tarvittaessa maininta vierotusoireiden vaarasta,

   viii) nimenomainen suositus kääntyä lääkärin tai apteekin puoleen valmisteen käytön selvittämiseksi,

e) kuvaus haittavaikutuksista, joita voi esiintyä käytettäessä lääkettä tavanomaiseen tapaan ja tarvittaessa suoritettavat toimenpiteet; potilasta kehotetaan nimenomaan ilmoittamaan lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle kaikki haittavaikutukset, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa;

f) pakkauksessa osoitettu viimeinen käyttöpäivä sekä:

   i) varoitus lääkkeen käyttämisestä kyseisen päivän jälkeen,

   ii) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,

   iii) tarvittaessa varoitus näkyvistä pilaantumisen merkeistä,

   iv) vaikuttavat aineet ja apuaineet sekä ilmoitus vaikuttavien aineiden määristä yleisnimiä käyttäen lääkkeen jokaisen pakkaustyypin osalta,

   v) lääkemuoto ja sisältö ilmaistuna painona, tilavuutena tai annosyksikköinä lääkkeen jokaisen pakkaustyypin osalta,

   vi) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa valmistajan nimeämien, jäsenvaltioissa olevien edustajien nimet,

▼M4

vii) valmistajan nimi ja osoite,

g) jos lääkkeelle on myönnetty myyntilupa 28-39 artiklan mukaisesti eri nimillä asianomaisissa jäsenvaltioissa, luettelo kussakin jäsenvaltiossa hyväksytyistä nimistä,

h) päivä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu.

2. Edellä 1 kohdan c alakohdassa säädetyssä luettelossa on:

a) otettava huomioon tiettyjen käyttäjäryhmien (esimerkiksi lapset, raskaana olevat tai imettävät naiset, vanhukset ja henkilöt, joilla on erityinen sairaudentila) erityistilanteet,

b) mainittava tarvittaessa mahdolliset vaikutukset kykyyn kuljettaa ajoneuvoja tai käyttää tiettyjä koneita,

c) esitettävä luettelo apuaineista, joiden tietäminen on tärkeää lääkkeen tehokkaan ja turvallisen käytön kannalta ja jotka sisältyvät 65 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin.

3. Pakkausseloste on laadittava kohderyhminä olevien potilaiden kuulemisen perusteella selosteen luettavuuden, selkeyden ja käytön helppouden varmistamiseksi.

▼B

*60 artikla*

Jäsenvaltiot eivät saa kieltää tai estää lääkkeen markkinoille saattamista alueellaan merkintöihin tai pakkausselosteeseen liittyvistä syistä, jos nämä ovat tämän osaston säännösten mukaisia.

*61 artikla*

▼M4

1. Myyntilupaa haettaessa on myyntiluvan myöntäville toimivaltaisille viranomaisille toimitettava yksi tai useampi vedos lääkkeen ulommasta päällyksestä ja sisäpakkauksesta yhdessä pakkausselosteluonnoksen kanssa. Lisäksi toimivaltaiselle viranomaiselle toimitetaan kohdennettujen potilasryhmien kanssa yhteistyössä suoritettujen arviointien tulokset.

▼B

2. Toimivaltainen viranomainen ei voi kieltää lääkkeen markkinoille saattamista, jos merkinnät tai pakkausseloste ovat tämän osaston säännösten mukaisia ja jos ne ovat tuotteen ominaisuuksia koskevassa yhteenvedossa lueteltujen tietojen mukaisia.

3. Kaikki tämän osaston kattamien merkintöjen tai pakkausselosteen osiin esitetyt muutokset, jotka eivät liity tuotteen ominaisuuksia koskevaan yhteenvetoon, on toimitettava markkinoille saattamista koskevia lupia myöntäville toimivaltaisille viranomaisille. Jos toimivaltaiset viranomaiset eivät ole vastustaneet muutosesitystä 90 päivän kuluessa pyynnön esittämisestä, voi hakija toteuttaa muutoksen.

4. Se, että toimivaltaiset viranomaiset eivät kiellä saattamasta lääkettä markkinoille 2 kohdan mukaisesti tai merkintöjen tai pakkausselosteen muutosta 3 kohdan mukaisesti, ei muuta valmistajan ja ►M4 ———— ◄ markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan yleistä oikeudellista vastuuta.

*62 artikla*

Ulommaiseen päällykseen ja pakkausselosteeseen voi sisältyä merkkejä tai kuvamerkkejä, joiden tehtävänä on selventää tiettyjä 54 artiklassa ja 59 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tietoja ja muita valmisteen ominaisuuksista laaditun yhteenvedon kanssa yhteensopivia tietoja, jotka ovat

▼B

hyödyllisiä ►M4 potilaalle ◄, lukuun ottamatta luonteeltaan myynninedistämiseen tähtääviä osia.

*63 artikla*

1. Edellä 54, 59 ja 62 artiklassa tarkoitetut merkinnät on laadittava markkinoille saattavan jäsenvaltion virallisella kielellä tai virallisilla kielillä.

Ensimmäisen alakohdan säännöksellä ei estetä merkintöjen laatimista useilla kielillä, jos samat merkinnät ilmenevät kaikilla käytetyillä kielillä.

▼M4

Edellä 54 artiklassa säädetyt merkinnät voidaan tiettyjen harvinaislääkkeiden osalta asianmukaisesti perustellusta hakemuksesta laatia vain yhdellä yhteisön virallisista kielistä.

2. Pakkausseloste on laadittava käyttäjälle selvin ja ymmärrettävin ilmaisuin, jotka auttavat käyttäjää tuotteen asianmukaisessa käytössä terveydenhuollon ammattihenkilöiden avustaessa tarvittaessa. Sen on oltava helposti luettava, ja se on laadittava sen jäsenvaltion virallisella kielellä tai virallisilla kielillä, jossa lääke saatetaan markkinoille.

Ensimmäisen alakohdan säännöksellä ei estetä pakkausselosteen laatimista useilla kielillä edellyttäen, että kaikilla käytetyillä kielillä annetaan samat tiedot.

3. Toimivaltaiset viranomaiset voivat alueellaan myöntää poikkeuksia tiettyjen lääkkeiden merkinnöissä ja pakkausselosteissa annettavista tiedoista ja pakkausselosteen laatimisesta jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, virallisella kielellä tai virallisilla kielillä, jos lääkettä ei ole tarkoitettu toimitettavaksi suoraan potilaalle.

▼B

*64 artikla*

Jos tämän osaston säännöksiä ei noudateta ja asianomaiselle osoitettu huomautus on jäänyt tehottomaksi, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat peruuttaa lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan tilapäisesti siihen asti, kunnes kyseisen lääkkeen merkinnät ja pakkausseloste saatetaan tämän osaston säännösten mukaisiksi.

▼M4

*65 artikla*

Komissio laatii ja julkaisee jäsenvaltioita ja asianomaisia osapuolia kuultuaan yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat erityisesti:

a) tiettyjen erityisvaroitusten muotoilemista tiettyjä lääkeryhmiä varten,

b) itsehoidossa tarvittavia erityisiä tietoja,

c) merkintöjen ja pakkausselosteen luettavuutta,

d) lääkkeiden tunnistamismenetelmiä ja alkuperäisyyden toteamismenetelmiä,

e) luetteloa apuaineista, joiden on esiinnyttävä lääkkeiden merkinnöissä, ja niiden ilmoittamistapaa,

f) edellä 57 artiklan täytäntöönpanoa koskevia yhdenmukaistettuja yksityiskohtaisia sääntöjä.

▼B

*66 artikla*

1. Radionuklideja sisältävän lääkkeen uloin päällys ja pakkaus tulee merkitä Kansainvälisen atomienergiajärjestön vahvistamien radioaktiivisten aineiden turvallista kuljettamista koskevien määräysten mukaisesti. Lisäksi pakkausmerkintöjen tulee olla 2 ja 3 kohdan säännösten mukaisia.

2. Suojaavassa päällyksessä olevassa merkinnässä tulee olla 54 artiklassa mainitut tiedot. Lisäksi suojaavassa päällyksessä olevassa pakkausmerkinnöissä on selitettävä tyhjentävästi lääkepullon päällä käytetyt koodit ja tarvittaessa osoitettava radioaktiivisuuden määrä annosta tai lääkepulloa kohden aikana ja päivämääränä määriteltynä, ja pakkauksessa olevien kapseleiden lukumäärä tai liuosten kohdalla millilitramäärä.

3. Lääkepullon kyljessä olevassa merkinnässä on oltava seuraavat tiedot:

— lääkkeen nimi tai koodi, mukaan lukien radionuklidin nimi tai kemiallinen tunnus,

— erätunniste ja viimeinen kelpoisuuspäivämäärä,

— kansainvälinen radioaktiivisuuden tunnus,

▼M4

— valmistajan nimi ja osoite,

▼B

— radioaktiivisuuden määrä siten kuin 2 kohdassa kuvataan.

*67 artikla*

Toimivaltaisen viranomaisen on varmistettava, että yksityiskohtainen ohjeet sisältävä seloste sisällytetään radiofarmaseuttisten lääkkeiden, radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radionuklidien esiasteiden pakkauksiin. Tämän selosteen teksti on laadittava 59 artiklan säännösten mukaisesti. Selosteen on lisäksi sisällettävä kaikki varotoimenpiteet, joihin käyttäjän ja potilaan tulee ryhtyä lääkkeen valmistuksen ja annon aikana ja erityisvarotoimenpiteet pakkauksen ja sen käyttämättömän sisällyksen hävittämistä varten.

*68 artikla*

Homeopaattiset lääkkeet on varustettava tämän osaston mukaisesti homeopaattisen luonteen mainitsevin, selkein ja helposti luettavin merkinnöin, ja niiden on oltava tunnistettavissa tästä merkinnästä.

*69 artikla*

1. Selkeästi mainittujen sanojen ”homeopaattinen lääke” lisäksi 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden merkinnöissä ja tarvittaessa pakkausselosteessa on oltava seuraavat ja ainoastaan seuraavat tiedot:

▼M4

— kannan tai kantojen tieteellinen nimi, jota seuraa laimennusaste, 1 artiklan 5 kohdan mukaisesti käytetyn farmakopean tunnuksia käyttäen; jos homeopaattinen lääke koostuu kahdesta tai useammasta kannasta, voidaan kantojen tieteellistä nimeä pakkausmerkinnöissä täydentää keksityllä nimellä,

▼B

— rekisteröinnin haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite,

— annostelutapa ja, mikäli tarpeen, annostelureitti,

▼B

— viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi),

— lääkemuoto,

— myyntipakkauksen sisältö,

— erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on,

— erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla,

— valmistajan eränumero,

— rekisteröintinumero,

— homeopaattinen lääke ”ilman hyväksyttyjä terapeuttisia käyttötarkoituksia”,

▼M4

— varoitus, jossa neuvotaan käyttäjää kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet jatkuvat.

▼B

2. Poiketen siitä, mitä 1 kohdassa säädetään, voivat jäsenvaltiot vaatia tietynlaisten merkintöjen käyttämistä osoittamaan:

— lääkkeen hinnan,

— sosiaalivakuutuslaitosten korvausehdot.

VI OSASTO

**LÄÄKKEIDEN LUOKITTELU**

*70 artikla*

1. Toimivaltaisten viranomaisten on myöntäessään lääkkeelle markkinoille saattamista koskevaa lupaa määriteltävä lääkkeen luokittelu:

— lääkemääräystä edellyttävään lääkkeeseen,

— lääkkeeseen, josta ei edellytetä lääkemääräystä.

Tässä tarkoituksessa toimivaltaiset viranomaiset soveltavat 71 artiklan 1 kohdassa vahvistettuja perusteita.

2. Toimivaltaiset viranomaiset voivat vahvistaa alaluokkia lääkkeille, joita ei saa luovuttaa kuin lääkemääräyksellä. Tällöin niiden on viitattava seuraavaan luokitteluun:

▼M4

a) uusittavalla tai muulla kuin uusittavalla lääkemääräyksellä toimitettavat lääkkeet;

▼B

b) erityislääkemääräystä edellyttävät lääkkeet;

▼M4

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

▼B

*71 artikla*

1. Lääkkeiltä edellytetään lääkemääräys, jos

— ne oikein käytettyinäkin todennäköisesti aiheuttavat vaaraa joko suoraan tai välillisesti, jos niitä käytetään ilman lääketieteellistä valvontaa, tai

— niitä käytetään usein ja hyvin laajalti väärin, ja sen vuoksi ne todennäköisesti aiheuttavat suoraa tai välillistä vaaraa ihmisen terveydelle, tai

▼B

— ne sisältävät aineita tai niistä tehtyjä valmisteita, joiden vaikutus ja/tai epätoivotut vaikutukset edellyttävät lisätutkimuksia, tai

— lääkäri tavallisesti määrää niitä parenteraalisesti annettaviksi.

2. Jos jäsenvaltiot vahvistavat alaluokan erityislääkemääräystä edellyttäville lääkkeille, on niiden otettava huomioon seuraavat tekijät:

— lääke sisältää vapauttamattomina määrinä ainetta, joka on luokiteltu huumaus- tai psykotrooppiseksi aineeksi kansainvälisissä yleissopimuksissa, kuten Yhdistyneiden kansakuntien vuosien 1961 ja 1971 yleissopimuksissa tarkoitetulla tavalla, tai

— lääke todennäköisesti aiheuttaa väärin käytettynä merkittävän väärinkäytön vaaran, johtaa riippuvuuteen, tai sitä käytetään laittomiin tarkoituksiin, tai

— lääke sisältää aineen, jota sen uutuuden tai ominaisuuksien vuoksi voitaisiin varotoimenpiteenä pitää toisessa luetelmakohdassa tarkoitettuun luokkaan kuuluvana.

3. Jos jäsenvaltiot vahvistavat alaluokan rajoitettua lääkemääräystä edellyttäville lääkkeille, on niiden otettava huomioon seuraavat tekijät:

— lääke on farmaseuttisen luonteensa tai uutuutensa tai kansanterveyden edun vuoksi varattu hoitoihin, jotka voidaan suorittaa ainoastaan sairaalaolosuhteissa,

— lääkettä käytetään sellaisten sairaustilojen hoidossa, jotka on todettava riittävillä diagnostisilla välineillä varustetuissa sairaalaolosuhteissa tai laitoksissa, vaikka annostelu ja seuranta voidaan suorittaa muualla, tai

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

4. Toimivaltainen viranomainen voi luopua 1, 2 ja 3 kohdan soveltamisesta ottaen huomioon:

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

b) muut määrittelemänsä käyttöolosuhteet.

5. Jos toimivaltainen viranomainen ei määrää lääkkeitä 70 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin alaluokkiin, on sen silti otettava huomioon tämän artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitetut perusteet määritellessään, onko jokin lääke luokiteltava yksinomaan lääkemääräyksellä luovutettavaksi lääkkeeksi.

*72 artikla*

Ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ovat ne lääkkeet, jotka eivät täytä 71 artiklassa lueteltuja perusteita.

*73 artikla*

Toimivaltaisten viranomaisten on laadittava luettelo lääkkeistä, jotka niiden alueella edellyttävät lääkemääräystä, ja määriteltävä tarvittaessa niiden luokat. Niiden on saatettava tämä luettelo ajan tasalle vuosittain.

▼M4

*74 artikla*

Kun uusia seikkoja toimitetaan toimivaltaisten viranomaisten tietoon, näiden on tarkastettava ja tarvittaessa muutettava lääkkeen luokittelua soveltaen 71 artiklassa lueteltuja perusteita.

▼B

*74 a artikla*

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

▼B

*75 artikla*

Jäsenvaltioiden on vuosittain toimitettava komissiolle ja muille jäsenvaltioille 73 artiklassa tarkoitettuun luetteloon tehdyt muutokset.

VII OSASTO

**LÄÄKKEIDEN TUKKUKAUPPA**

*76 artikla*

►M4 1. ◄Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että niiden alueella jakelussa on ainoastaan sellaisia lääkkeitä, joille on myönnetty markkinoille saattamista koskeva lupa yhteisön oikeuden mukaisesti, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 6 artiklan soveltamista.

▼M4

2. Kun on kyseessä lääkkeen tukkujakelu ja varastointi, lääkkeellä on oltava myyntilupa, joka on myönnetty asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti tai jonka jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on myöntänyt tämän direktiivin mukaisesti.

3. Kaikkien jakelijoiden, jotka eivät ole myyntiluvan haltijoita ja jotka tuovat valmistetta toisesta jäsenvaltiosta, on ilmoitettava aikomuksestaan tuoda valmistetta maahan myyntiluvan haltijalle ja toimivaltaiselle viranomaiselle siinä jäsenvaltiossa, johon valmistetta tuodaan. Toimivaltaiselle viranomaiselle annettava ilmoitus valmisteista, joille ei ole myönnetty myyntilupaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, ei rajoita kyseisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisten lisämenettelyjen soveltamista.

▼B

*77 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden tukkukaupalta vaaditaan lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamista koskeva lupa, jossa mainitaan voimassaolopaikka.

2. Jos henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun, voivat kansallisen lainsäädännön mukaan harjoittaa myös tukkukauppatoimintaa, on näiltä henkilöiltä vaadittava 1 kohdassa tarkoitettu lupa.

3. Valmistusluvan hallintaan on sisällyttävä lupa tuon luvan kattamien lääkkeiden tukkukauppaan. Lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamista koskevan luvan hallinta ei vapauta valmistusluvan hankkimisvelvollisuudesta tai velvollisuudesta noudattaa tässä suhteessa säädettyjä edellytyksiä silloinkaan, kun valmistus- tai maahantuontitoiminta on toissijaista.

4. Komission tai minkä tahansa jäsenvaltion pyynnöstä jäsenvaltioiden on toimitettava kaikki tarpeelliset tiedot niistä yksittäisistä luvista, jotka ne ovat myöntäneet 1 kohdan mukaisesti.

▼B

5. Henkilöiden ja yritysten, joille on myönnetty lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamista koskeva lupa, valvonta sekä niiden tilojen tarkastus on suoritettava luvan myöntäneen jäsenvaltion vastuulla.

6. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun luvan myöntäneen jäsenvaltion on peruutettava tämä lupa tilapäisesti tai kokonaan, jos luvan myöntämisen edellytykset eivät enää täyty. Sen on viipymättä ilmoitettava tästä muille jäsenvaltioille ja komissiolle.

7. Jos jäsenvaltio katsoo, että toisen jäsenvaltion 1 kohdan mukaisesti myöntämän luvan haltija ei täytä tai ei enää täytä luvan myöntämisen edellytyksiä, on sen viipymättä ilmoitettava tästä komissiolle ja toiselle asianomaiselle jäsenvaltiolle. Tämän jäsenvaltion on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet ja ilmoitettava tehdyt päätökset perusteluineen komissiolle ja ensimmäiselle jäsenvaltiolle.

*78 artikla*

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tukkukaupan harjoittamista koskevan lupahakemuksen käsittelymenettelyyn käytettävä aika ei ylitä 90 päivää laskettuna siitä päivästä, jolloin asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen vastaanottaa lupahakemuksen.

Toimivaltainen viranomainen voi tarvittaessa vaatia hakijaa toimittamaan kaikki tarpeelliset luvan edellytyksiä koskevat tiedot. Jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä oikeutta, keskeytetään ensimmäisessä alakohdassa säädetyn ajanjakson kuluminen siihen asti, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu.

*79 artikla*

Saadakseen tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan hakijan on täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

a) hänellä on oltava sopivat ja riittävät tilat, laitteet ja välineet lääkkeiden kunnollisen säilyttämisen ja jakelun varmistamiseksi;

b) hänellä on oltava henkilökunta ja erityisesti vastuulliseksi määrätty henkilö, joka täyttää kyseisen jäsenvaltion lainsäädännössä säädetyt edellytykset;

c) hänen on sitouduttava täyttämään 80 artiklan mukaisesti hänelle asetetut velvollisuudet.

*80 artikla*

Tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan haltijan on täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

a) päästettävä kaikkina aikoina 79 artiklan a alakohdassa tarkoitettuihin tiloihin, laitteisiin ja välineisiin niiden tarkastuksesta vastaavat henkilöt;

b) hankittava lääkevarastonsa yksinomaan henkilöiltä, joilla itsellään on tukkukaupan harjoittamista koskeva lupa tai jotka on 77 artiklan 3 kohdan mukaisesti vapautettu luvan hankkimisesta;

c) toimitettava lääkkeitä yksinomaan henkilöille, joilla itsellään on tukkukaupan harjoittamista koskeva lupa taikka joilla on oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun kyseisessä jäsenvaltiossa;

d) oltava valmiussuunnitelma, joka takaa valmisteen tehokkaan markkinoilta poistamisen, jonka toimivaltainen viranomainen määrää tai suorittaa yhteistyössä kyseisen lääkkeen valmistajan tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan kanssa;

▼B

e) pidettävä kirjaa joko osto- ja myyntilaskujen muodossa tai tietokoneella tai jossakin muussa muodossa, joka antaa jokaisesta lääkkeiden vastaanottamista tai toimittamista koskevasta tapahtumasta ainakin seuraavat tiedot:

— päivämäärä,

▼M4

— lääkkeen nimi,

▼B

— vastaanotettu tai toimitettu määrä,

— toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite, tapauskohtaisesti;

f) pidettävä e alakohdassa tarkoitettu kirjanpito toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten viiden vuoden ajan;

g) noudatettava 84 artiklassa tarkoitettuja lääkkeiden hyvien jakelutapojen periaatteita ja ohjeita.

▼M4

*81 artikla*

Kun on kyse lääkkeiden toimittamisesta apteekkihenkilöstölle ja henkilöille, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden toimittamiseen väestölle, jäsenvaltiot eivät saa asettaa ankarampia, varsinkaan julkisen palvelun velvollisuuksia toisen jäsenvaltion myöntämän tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan haltijalle, kuin mitä ne asettavat henkilöille, joille ne itse ovat myöntäneet luvan vastaavan toiminnan harjoittamiseen.

Lääkkeen myyntiluvan haltija ja jäsenvaltiossa tosiasiallisesti markkinoille saatetun lääkkeen jakelijat huolehtivat velvollisuuksiensa puitteissa kyseisen lääkkeen pitämisestä tarkoituksenmukaisesti ja jatkuvasti saatavilla apteekeille ja henkilöille, joilla on lupa lääkkeiden yleiseen jakeluun, niin että kyseisen jäsenvaltion potilaiden tarpeet tulevat täytetyiksi.

Tämän artiklan täytäntöönpanoa koskevien yksityiskohtaisten sääntöjen olisi lisäksi oltava perusteltavissa kansanterveyden suojelun perusteella ja oltava suhteutettuja suojelun tavoitteisiin perustamissopimuksen ja erityisesti tavaroiden vapaata liikkuvuutta ja kilpailua koskevien määräysten mukaisesti.

▼B

*82 artikla*

Luvan saaneen tukkukauppiaan on liitettävä kaikkiin lääketoimituksiin, jotka menevät henkilölle, jolla on lupa tai oikeus lääkkeen yleiseen jakeluun kyseisessä jäsenvaltiossa, asiakirja, josta käy ilmi:

— päivämäärä,

▼M4

— lääkkeen nimi ja lääkemuoto,

▼B

— toimitettu määrä,

— toimittajan sekä vastaanottajan nimi ja osoite.

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että henkilöt, joilla on lupa tai oikeus lääkkeen yleiseen jakeluun, pystyvät toimittamaan tiedot, jotka mahdollistavat jokaisen lääkkeen jakelutien jäljittämisen.

▼B

*83 artikla*

Tämän osaston säännökset eivät estä jäsenvaltioita soveltamasta tukkukaupassa asettamiaan ankarampia vaatimuksia:

— huumaus- ja psykotrooppisiin aineisiin alueellaan,

— verestä peräisin oleviin lääkkeisiin,

— immunologisiin lääkkeisiin,

— radiofarmaseuttisiin valmisteisiin.

▼M4

*84 artikla*

Komissio julkaisee hyviä jakelutapoja koskevat ohjeet. Tässä tarkoituksessa se kuulee ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevää komiteaa ja neuvoston päätöksellä 75/320/ETY ([1]) perustettua farmasian komiteaa.

*85 artikla*

Tätä osastoa sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin.

▼B

VIII OSASTO

**LÄÄKEMAINONTA**

*86 artikla*

1. Tässä osastossa ”lääkemainonnalla” tarkoitetaan kaikenlaista ovelta ovelle tiedottamista, asiakkaitten hankintaa tai kannustimia, joiden tarkoituksena on edistää lääkkeiden määräämistä, luovutusta, myyntiä tai kulutusta; siihen sisältyvät erityisesti:

— yleinen lääkemainonta,

— lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutetuille henkilöille suunnattu lääkemainonta,

— lääke-esittelijöiden käynnit lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden luona,

— näytteiden toimittaminen,

— kannustimet lääkkeiden määräämiseksi tai luovuttamiseksi lahjan tai edun tarjoamisen tai lupaamisen muodossa, olivatpa ne rahana tai luontoissuorituksena, paitsi silloin, kun niiden todellinen arvo on vähäinen,

— sellaisten myynninedistämiseen tähtäävien kokousten tukeminen, joihin osallistuu lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutettuja henkilöitä,

— sellaisten tieteellisten kongressien tukeminen, joihin osallistuu lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutettuja henkilöitä, sekä erityisesti heidän matka- ja majoituskulujensa maksaminen tuossa yhteydessä.

2. Tämä osasto ei koske:

— merkintöjä ja pakkausselosteita, jotka ovat V osaston säännösten alaisia;

([1]) EYVL L 147, 9.6.1975, s. 23.

▼B

— kirjeenvaihtoa, johon mahdollisesti liittyy muuta kuin myynninedistämiseen tähtäävää aineistoa, jota tarvitaan tiettyyn lääkettä koskevaan erityiskysymykseen vastaamiseksi;

— todellisia tietoja ja viiteasiakirjoja, jotka koskevat esimerkiksi pakkausmuutoksia, varoituksia haittavaikutuksista lääkeseurannan perusteella, myyntiluetteloita ja hintalistoja, jos ne eivät sisällä lääkettä koskevia tietoja;

▼M4

— ihmisten terveyteen tai sairauksiin liittyviä tietoja, edellyttäen, ettei niillä ole edes epäsuoraa yhteyttä lääkkeeseen.

▼B

*87 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä mainonta sellaiselta lääkkeeltä, jolle ei ole myönnetty markkinoille saattamista koskevaa lupaa yhteisön oikeuden mukaisesti.

2. Lääkemainonnan on kaikilta osiltaan oltava tuotteen ominaisuuksista laaditun yhteenvedon tietojen mukaista.

3. Lääkemainonnan:

— on kannustettava lääkkeen järkevään käyttöön esittelemällä se asiallisesti ja liioittelematta sen ominaisuuksia,

— harhaanjohtavuus on kielletty.

▼M4

*88 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaisten lääkkeiden väestölle suunnattu mainonta:

a) jotka VI osaston mukaisesti ovat saatavissa ainoastaan lääkemääräyksellä,

b) jotka sisältävät aineita, jotka on kansainvälisissä sopimuksissa, kuten Yhdistyneiden Kansakuntien vuosien 1961 ja 1971 yleissopimuksissa, määritelty psykotrooppisiksi tai huumausaineiksi.

2. Väestölle saa mainostaa sellaisia lääkkeitä, jotka koostumuksensa ja tarkoituksensa perusteella on tarkoitettu ja suunniteltu käytettäviksi, tarvittaessa apteekkihenkilöstön antamilla ohjeilla, ilman lääkärin suorittamaa diagnoosia, lääkemääräystä tai hoidon seurantaa.

3. Jäsenvaltioilla on alueellaan oikeus kieltää korvattavien lääkkeiden mainonta väestölle.

4. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua kieltoa ei sovelleta lääketeollisuuden suorittamiin ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten hyväksymiin rokotuskampanjoihin.

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu kielto ei rajoita direktiivin 89/552/ETY 14 artiklan soveltamista.

6. Jäsenvaltioiden on kiellettävä lääketeollisuuden suora, myynninedistämistarkoituksessa tapahtuva lääkkeiden jakelu väestölle.

VIII a OSASTO

**TIEDOTTAMINEN JA MAINONTA**

*88 a artikla*

Komissio esittää kolmen vuoden kuluessa direktiivin 2004/726/EY voimaantulosta Euroopan parlamentille ja neuvostolle potilas-, kuluttaja-,

▼M4

lääkäri- ja farmasiajärjestöjä sekä jäsenvaltioita ja muita asianosaisia kuultuaan kertomuksen nykyisistä tietokäytännöistä etenkin Internetin osalta sekä niiden riskeistä ja hyödyistä potilaan kannalta.

Analysoituaan nämä tiedot komissio laatii tarvittaessa ehdotuksia, joissa määritellään tietostrategia, jolla varmistetaan laadukkaat, objektiiviset, luotettavat ja muuhun kuin myynninedistämiseen tähtäävät tiedot lääkkeistä ja muista hoidoista, ja käsittelee tietolähteen vastuuta koskevaa kysymystä.

▼B

*89 artikla*

1. Sen estämättä, mitä 88 artiklassa säädetään, kaiken yleisen lääkemainonnan on:

a) oltava laadittu siten, että viestin mainonnallinen tarkoitus käy selvästi ilmi ja että valmiste tunnistetaan selvästi lääkkeeksi;

b) sisällettävä ainakin:

— lääkkeen nimi, sekä yleisnimi, jos lääke sisältää ainoastaan yhden vaikuttavan aineen,

— lääkkeen oikean käytön kannalta välttämättömät tiedot,

— nimenomainen, helposti luettava kehotus lukea huolellisesti pakkausselosteen tai ulkoisen pakkauksen ohjeet tapauksen mukaan.

▼M4

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että väestölle suunnattu lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen nimen tai sen kansainvälisen yleisnimen, kun sellainen on olemassa, tai tavaramerkin, jos se on tarkoitettu ainoastaan muistuttamaan lääkkeestä.

▼B

*90 artikla*

Yleinen lääkemainonta ei saa sisältää mitään aineistoa, joka:

a) antaa vaikutelman, että lääkärissäkäynti tai leikkaus on tarpeeton, erityisesti tarjoamalla diagnoosia tai ehdottamalla hoitoa postin välityksellä;

b) esittää, että lääkkeen ottamisen vaikutukset ovat taatut, että siihen ei liity epätoivottuja vaikutuksia tai että vaikutukset ovat paremmat tai samanlaiset kuin toisen hoidon tai lääkkeen vaikutukset;

c) esittää, että henkilön tavanomaista terveyttä voidaan kohentaa lääkettä nauttimalla;

d) esittää, että lääkkeen nauttimatta jättäminen voisi vaikuttaa henkilön tavanomaiseen terveyteen; tätä kieltoa ei sovelleta 88 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuihin rokotuskampanjoihin;

e) kohdistetaan ainoastaan tai pääasiassa lapsiin;

f) viittaa tutkijoiden, terveydenhuollon ammattihenkilöstön tai henkilöiden, jotka eivät kuulu kumpaankaan edellä mainittuun ryhmään, antamiin suosituksiin ja jotka kuuluisuutensa vuoksi voisivat kannustaa käyttämään lääkkeitä;

g) samastaa lääkkeen elintarvikkeeseen, kosmeettiseen tuotteeseen tai muuhun kulutustavaraan;

h) esittää, että lääkkeen turvallisuus tai teho johtuu siitä, että kyseessä on luonnontuote;

i) voisi kuvaamalla tai esittämällä yksityiskohtaisen sairauskertomuksen johtaa virheelliseen itse tehtyyn diagnoosiin;

▼B

j) viittaa väitteisiin parantumisesta sopimattomin, pelästyttävin tai harhaanjohtavin ilmaisuin;

k) käyttää sopimattomin, pelästyttävin tai harhaanjohtavin ilmaisuin kuvallisia esityksiä sairauden tai vamman ihmisruumiissa aiheuttamista muutoksista tai lääkkeen vaikutuksesta ihmisruumiiseen tai sen osiin.

▼M4

_____

▼B

*91 artikla*

1. Kaiken lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutettuihin henkilöihin kohdistuvan lääkemainonnan on sisällettävä:

— olennaiset tiedot, jotka ovat yhdenmukaisia valmisteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon kanssa,

— lääkkeen luovutusluokittelu.

Jäsenvaltiot voivat myös edellyttää, että tällainen mainonta sisältää eri pakkausten myynti- tai ohjehinnat sekä sosiaaliturvajärjestelmien korvausehdot.

▼M4

2. Jäsenvaltiot voivat päättää, että tällainen lääkkeiden määräämiseen ja toimittamiseen oikeutettuihin henkilöihin kohdistuva lääkemainonta voi 1 kohdasta poiketen sisältää ainoastaan lääkkeen nimen tai sen kansainvälisen yleisnimen, kun sellainen on olemassa, tai tavaramerkin, jos se on tarkoitettu ainoastaan muistuttamaan lääkkeestä.

▼B

*92 artikla*

1. Kaiken lääkettä koskevan asiakirja-aineiston, joka toimitetaan osana tuon valmisteen myynninedistämistä sen määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutetuille henkilöille, on sisällettävä vähintään 91 artiklan 1 kohdassa luetellut tiedot, ja siinä on ilmoitettava päivämäärä, jolloin se laadittiin tai tarkistettiin viimeksi.

2. Kaikkien tietojen, jotka sisältyvät 1 kohdassa tarkoitettuun asiakirja-aineistoon, on oltava täsmällisiä, ajan tasalla, todennettavia ja riittävän täydellisiä, jotta vastaanottaja voi muodostaa oman käsityksensä asianomaisen lääkkeen terapeuttisesta arvosta.

3. Lääketieteellisistä julkaisuista tai muista tieteellisistä töistä otettujen lainausten, taulukoiden ja muun havainnollistavan aineiston, joita käytetään 1 kohdassa tarkoitetussa aineistossa, on oltava tarkasti toistettuja, ja niiden lähde on osoitettava täsmällisesti.

*93 artikla*

1. Yrityksen, jonka palveluksessa lääke-esittelijät ovat, on annettava heille riittävä koulutus, ja heillä tulee olla riittävät tieteelliset tiedot, jotta he pystyvät antamaan esittelemistään lääkkeistä täsmälliset ja mahdollisimman täydelliset tiedot.

2. Jokaisen käynnin aikana lääke-esittelijöiden on annettava tapaamilleen henkilöille tai pidettävä heidän saatavillaan yhteenveto valmisteen ominaisuuksista jokaisesta esittämästään lääkkeestä sekä, jos jäsenvaltion lainsäädäntö sen sallii, edellä 91 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut tiedot hinnasta ja korvausehdoista.

3. Lääke-esittelijöiden on toimitettava 98 artiklan 1 kohdassa tarkoitetulle tutkimuslaitokselle kaikki tiedot mainostamansa lääkkeen käy-

▼B

töstä, erityisesti mahdollisista epätoivotuista vaikutuksista, jotka heidän tapaamansa henkilöt ilmoittavat heille.

*94 artikla*

1. Mainostettaessa lääkkeitä henkilöille, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa niitä, ei tällaisille henkilöille saa antaa, tarjota tai luvata lahjoja, rahallista hyötyä tai luontoisetua, elleivät ne ole arvoltaan vähäisiä ja liity jollain tavoin lääkärin ammatin harjoittamiseen tai apteekkitoimintaan.

▼M4

2. Vieraanvaraisuuden on myynninedistämistapahtumissa aina oltava rajoitettu niiden pääasialliseen tarkoitukseen eikä sitä saa kohdistaa muihin kuin terveydenhuollon ammattihenkilöihin.

▼B

3. Henkilöt, joilla on oikeus määrätä tai luovuttaa lääkkeitä, eivät saa pyytää tai hyväksyä mitään 1 kohdassa kiellettyä tai 2 kohdan vastaista kannustinta.

4. Mitä 1, 2 ja 3 kohdassa säädetään, ei vaikuta jäsenvaltioissa olemassa oleviin toimenpiteisiin tai kauppatapoihin, jotka koskevat hintoja, voittomarginaaleja ja alennuksia.

▼M4

*95 artikla*

Mitä 94 artiklan 1 kohdassa säädetään, ei estä vieraanvaraisuuden tarjoamista, suoraan tai välillisesti, puhtaasti ammatillisissa tai tieteellisissä tarkoituksissa järjestetyissä tapahtumissa; tällaisen vieraanvaraisuuden on aina oltava tiukasti rajoitettu tapahtumien tieteelliseen päätarkoitukseen eikä sitä saa kohdistaa muihin kuin terveydenhuollon ammattihenkilöihin.

▼B

*96 artikla*

1. Ilmaisnäytteitä voidaan jakaa poikkeuksellisesti ainoastaan lääkkeiden määräämiseen oikeutetuille henkilöille seuraavin edellytyksin:

a) näytteiden määrä vuotta ja lääkkeen määräämiseen oikeutettua henkilöä kohden on rajoitettu;

b) kaiken näytteiden jakamisen on tapahduttava lääkkeen määräämiseen oikeutetun henkilön kirjallisesta pyynnöstä, joka on päivätty ja allekirjoitettu;

c) näytteiden toimittajien on ylläpidettävä riittävää valvonta- ja vastuujärjestelmää;

▼M4

d) mikään näyte ei saa olla suurempi kuin pienin markkinoilla oleva pakkauskoko;

▼B

e) jokainen näyte on merkittävä tekstillä ”ilmainen lääkenäyte - ei myytäväksi” tai muulla vastaavan sisältöisellä selityksellä;

f) jokaiseen näytteeseen on liitettävä jäljennös valmisteen ominaisuuksia koskevasta yhteenvedosta;

g) sellaisista lääkkeistä, jotka sisältävät kansainvälisten sopimusten, kuten Yhdistyneiden kansakuntien vuosien 1961 ja 1971 yleissopimusten, tarkoittamia psykotrooppisia tai huumausaineita, ei saa jakaa näytteitä.

▼B

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa lisärajoituksia tiettyjen lääkenäytteiden jakelulle.

*97 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkemainonnan valvomiseksi on olemassa riittävät ja tehokkaat menetelmät. Tällaisten menetelmien, jotka voivat perustua ennakkotarkastusjärjestelmään, on joka tapauksessa sisällettävä säännökset, joiden mukaisesti henkilöt tai järjestöt, joiden edun katsotaan kansallisen lainsäädännön mukaan edellyttävän minkä tahansa tämän osaston kanssa yhteensopimattoman mainoksen kieltämisestä, voivat nostaa kanteen sellaista mainontaa vastaan tai saattaa kyseisen mainoksen sellaisen hallintoviranomaisen käsiteltäväksi, joka on toimivaltainen joko ratkaisemaan valitukset tai ryhtymään tarpeellisiin oikeudellisiin toimenpiteisiin.

2. Jäsenvaltioiden on annettava 1 kohdassa tarkoitettujen säännösten mukaisesti tuomioistuimille tai hallintoviranomaisille sellaiset valtuudet, joilla ne voivat, katsoessaan sellaiset toimenpiteet tarpeellisiksi ottaen huomioon kaikki asiaan liittyvät etunäkökohdat ja erityisesti yleisen edun:

— määrätä harhaanjohtavan mainonnan keskeytettäväksi tai toteuttaa tarpeellisia toimenpiteitä keskeyttämisen määräämiseksi, tai

— jos harhaanjohtavaa mainontaa ei ole vielä julkaistu, mutta julkaiseminen on lähellä, kieltää sellaisen mainonnan tai toteuttaa tarpeellisia toimenpiteitä kiellon määräämiseksi sen julkaisemiselle,

vaikka varsinaisesta tappiosta tai vahingosta taikka mainostajan tarkoituksellisuudesta tai laiminlyönnistä ei olisi näyttöä.

3. Jäsenvaltioiden on huolehdittava 2 kohdassa tarkoitetuista toimenpiteistä, jotta ne voidaan toteuttaa nopealla menettelyllä tilapäisesti tai pysyvästi.

Jokainen jäsenvaltio päättää kumman ensimmäisessä alakohdassa säädetyistä vaihtoehdosta se valitsee.

4. Jäsenvaltiot voivat antaa tuomioistuimille tai hallintoviranomaisille harhaanjohtavan, lopullisella päätöksellä keskeytettäväksi määrätyn mainonnan jatkuvien vaikutusten poistamiseksi valtuudet:

— vaatia tuon päätöksen julkaisemista kokonaan tai osittain ja sellaisessa muodossa kuin ne pitävät riittävänä,

— vaatia lisäksi oikaisun julkaisemista.

5. Mitä 1-4 kohdassa säädetään, ei sulje pois itsesääntelyn toimielinten suorittamaa lääkemainonnan vapaaehtoista valvontaa ja näihin toimielimiin turvautumista, jos asioiden käsittely tällaisissa toimielimissä on mahdollista asian 1 kohdassa tarkoitettujen oikeudellisten tai hallinnollisten menettelyjen lisäksi.

*98 artikla*

1. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on perustettava yritykseensä tutkimuslaitos, joka on vastuussa hänen markkinoille saattamiaan lääkkeitä koskevista tiedoista.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on:

— pidettävä lääkemainonnan valvonnasta vastaavien viranomaisten tai toimielinten saatavilla tai toimittaa niille näyte kaikista hänen yrityksestään alkunsa saavista mainoksista sekä selvitys, joka osoittaa mainoksen kohderyhmän, levittämistavan ja ensimmäisen levittämispäivämäärän;

▼B

— varmistettava, että hänen yrityksensä lääkemainonta on tämän osaston vaatimusten mukaista;

— osoitettava, että hänen yrityksensä palkkaamat lääke-esittelijät ovat riittävän koulutettuja ja täyttävät heille 93 artiklan 2 ja 3 kohdassa asetetut velvollisuudet;

— toimitettava lääkemainonnan valvonnasta vastaaville viranomaisille tai toimielimille tehtävien suorittamiseksi tarvittavat tiedot ja apu;

— varmistettava, että lääkemainonnan valvonnasta vastaavien viranomaisten tai toimielinten tekemiä päätöksiä noudatetaan heti ja täydellisesti.

▼M4

3. Jäsenvaltiot eivät saa kieltää saman lääkkeen yhteisiä myynninedistämistoimia, joita myyntiluvan haltija ja yksi tai useampi haltijan nimeämä yritys harjoittavat.

▼B

*99 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että tämän osaston säännöksiä sovelletaan, ja päätettävä erityisesti rangaistuksista, joita määrätään, jos tämän osaston säännöksiä täytäntöönpantaessa annettuja säännöksiä rikotaan.

▼M4

*100 artikla*

Edellä 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkkeiden mainonnan on oltava tämän osaston säännösten mukaista, lukuun ottamatta 87 artiklan 1 kohtaa.

Kuitenkin ainoastaan 69 artiklan 1 kohdassa määriteltyjä tietoja saa käyttää tällaisten lääkkeiden mainonnassa.

▼B

IX OSASTO

**LÄÄKEVALVONTA**

*101 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet rohkaistakseen lääkäreitä ja muita terveyden alan ammattilaisia ilmoittamaan oletetuista epätoivotuista vaikutuksista toimivaltaisille viranomaisille.

▼M4

Jäsenvaltiot voivat asettaa lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattihenkilöille erityisiä vaatimuksia, jotka koskevat epäiltyjen vakavien tai odottamattomien haittavaikutusten ilmoittamista.

*102 artikla*

Jotta varmistetaan yhteisössä myyntiluvan saaneita lääkkeitä koskevien hallinnollisten päätösten asianmukaisuus ja yhdenmukaisuus, ottaen huomioon tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ilmenneistä lääkkeiden haittavaikutuksista saadut tiedot, jäsenvaltioiden on perustettava lääketurvatoimintajärjestelmä. Tämän järjestelmän avulla kerätään lääkkeiden valvonnan kannalta hyödyllisiä tietoja, erityisesti tietoja lääkkeiden haittavaikutuksista ihmiseen, ja arvioidaan nämä tiedot tieteellisesti.

Jäsenvaltioiden on huolehdittava siitä, että tämän järjestelmän avulla kerätyt asianmukaiset tiedot toimitetaan muille jäsenvaltioille ja virastolle. Tiedot tallennetaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 57 artiklan 1

▼M4

kohdan toisen alakohdan l alakohdassa tarkoitettuun tietokantaan, ja niiden on oltava jatkuvasti kaikkien jäsenvaltioiden saatavilla ja viipymättä yleisön saatavilla.

Tässä järjestelmässä on myös otettava huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot lääkkeiden virheellisestä käytöstä ja väärinkäytöstä, joilla voi olla vaikutusta niiden hyötyjen ja riskien arviointiin.

*102 a artikla*

Toimivaltaiset viranomaiset valvovat jatkuvasti lääkevalvontaan, viestintäverkkojen toimintaan ja markkinoiden valvontaan liittyviin toimintoihin tarkoitettujen varojen hoitoa riippumattomuutensa varmistamiseksi.

▼B

*103 artikla*

Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalla on oltava pysyvästi ja jatkuvasti käytössään lääkevalvonnasta vastaava asianmukaisesti pätevä henkilö.

▼M4

Tämän pätevän henkilön, jonka kotipaikan on oltava yhteisössä, tehtävänä on:

▼B

a) sellaisen järjestelmän luominen ja hallinnoiminen, jolla taataan, että kaikki yrityksen henkilökunnalle ja vieraileville lääkäreille ilmoitettuja oletettavia epätoivottuja vaikutuksia koskevat tiedot kerätään ja käsitellään siten, että ne ovat saatavissa vähintään yhdessä paikassa;

b) valmistella toimivaltaisille viranomaisille 104 artiklassa tarkoitettuja kertomuksia näiden viranomaisten vaatimassa muodossa 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti;

c) taata, että toimivaltaisten viranomaisten tekemiin pyyntöihin lääkkeen vaarojen ja etujen arvioimiseksi tarvittavien lisätietojen saamiseksi vastataan täydellisesti ja nopeasti, myös kyseisen lääkkeen myynnin tai määräysten määrän osalta;

d) toimittaa toimivaltaisille viranomaisille kaikki muut lääkkeen etujen ja vaarojen arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot, mukaan lukien tarvittavat tiedot luvan saamisen jälkeisistä turvallisuustutkimuksista.

▼M4

*104 artikla*

1. Myyntiluvan haltijan on säilytettävä yksityiskohtaiset tiedot kaikista epäillyistä haittavaikutuksista, jotka ilmenevät joko yhteisössä tai jossakin kolmannessa maassa.

Näistä haittavaikutuksista on poikkeuksellisia olosuhteita lukuun ottamatta ilmoitettava sähköisesti 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti laaditulla kertomuksella.

2. Myyntiluvan haltijan on kirjattava kaikki terveydenhuollon ammattihenkilöiden hänen tietoonsa saattamat epäillyt vakavat haittavaikutukset ja ilmoitettava niistä viipymättä ja viimeistään 15 päivän kuluttua tiedon vastaanottamisesta sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jonka alueella haitallinen tapahtuma sattui.

3. Myyntiluvan haltijan on kirjattava kaikki muut epäillyt vakavat haittavaikutukset, jotka täyttävät 106 artiklan 1 kohdassa mainittujen ohjeiden mukaiset raportointiperusteet ja joista hänen kohtuudella voidaan odottaa tietävän, ja ilmoitettava niistä viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua tiedon vastaanottamisesta sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jonka alueella haitallinen tapahtuma sattui.

▼M4

4. Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikki kolmannen maan alueella ilmenevät epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset ja epäilyt lääkkeen kautta tapahtuvasta tartunnanaiheuttajan leviämisestä ilmoitetaan viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua tiedon vastaanottamisesta 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti siten, että ne ovat viraston ja niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten käytettävissä, joissa lääkkeellä on myyntilupa.

5. Poiketen siitä, mitä 2, 3 ja 4 kohdassa säädetään, niiden lääkkeiden osalta, joiden katsotaan kuuluvan direktiivin 87/22/ETY soveltamisalaan tai joihin on voitu soveltaa tämän direktiivin 28 ja 29 artiklassa säädettyjä menettelyjä, sekä niiden lääkkeiden osalta, joihin on sovellettu tämän direktiivin 32, 33 ja 34 artiklassa säädettyjä menettelyjä, myyntiluvan haltijan on varmistettava myös, että kaikista yhteisössä ilmenneistä epäillyistä vakavista haittavaikutuksista ilmoitetaan siten, että tiedot ovat viitejäsenvaltion tai viitejäsenvaltion puolesta toimivan toimivaltaisen viranomaisen käytettävissä. Viitejäsenvaltion on vastattava tällaisten haittavaikutusten analysoinnista ja seurannasta.

6. Jos muita vaatimuksia ei ole asetettu myyntiluvan myöntämisen edellytykseksi tai luvan myöntämisen jälkeen 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti, kaikki haittavaikutuksia koskevat tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille säännöllisen turvallisuuskatsauksen muodossa viipymättä pyynnöstä tai vähintään joka kuudes kuukausi luvan myöntämisestä markkinoille saattamiseen asti. Säännölliset turvallisuuskatsaukset on myös toimitettava viipymättä pyynnöstä tai enintään kuuden kuukauden välein kahden ensimmäisen markkinoille saattamista seuraavan vuoden aikana ja kerran vuodessa seuraavien kahden vuoden ajan. Tämän jälkeen katsaukset on annettava kolmen vuoden välein tai viipymättä pyynnöstä.

Säännöllisten turvallisuuskatsausten on sisällettävä tieteellinen arviointi lääkkeen riski-hyötysuhteesta.

▼M7

7. Komissio voi muuttaa 6 kohtaa sen soveltamisesta saatujen kokemusten perusteella. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 121 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼M4

8. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen myyntiluvan haltija voi hakea muutosta 6 kohdassa tarkoitettuihin määräaikoihin komission asetuksessa (EY) N:o 1084/2003 ([1]) säädettyä menettelyä noudattaen.

9. Myyntiluvan haltija ei saa antaa myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseensä liittyviä lääketurvatoimintaa koskevia tietoja julkisuuteen ilmoittamatta siitä etukäteen tai samanaikaisesti toimivaltaiselle viranomaiselle.

Myyntiluvan haltijan on joka tapauksessa varmistettava, että tiedot esitetään puolueettomasti ja etteivät ne ole harhaanjohtavia.

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että myyntiluvan haltijaan, joka ei täytä näitä velvoitteita, kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia.

*105 artikla*

1. Virasto perustaa yhteisössä markkinoilla olevia lääkkeitä koskevien lääketurvatoimintatietojen vaihtamisen helpottamiseksi yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa tietojenkäsittelyverkon, jotta toimivaltaisilla viranomaisilla on mahdollisuus saada tiedot käyttöönsä samanaikaisesti.

([1]) EYVL L 55, 11.3.1995, s. 7.

▼M4

2. Jäsenvaltioiden on 1 kohdassa tarkoitetun verkon avulla varmistettava, että niiden alueella ilmenneistä epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tehdyt ilmoitukset saatetaan viraston ja muiden jäsenvaltioiden saataville viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua ilmoituksen tekemisestä.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että niiden alueella ilmenneistä epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tehdyt ilmoitukset saatetaan myyntiluvan haltijan saataville viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua ilmoituksen tekemisestä.

*106 artikla*

1. Lääketurvatoimintatietojen vaihdon helpottamiseksi yhteisössä komissio laatii ohjeet haittavaikutuksia koskevien raporttien keräämiseksi, tarkastamiseksi ja esittämiseksi kuultuaan virastoa, jäsenvaltioita ja muita asianomaisia, joita asia koskee; näihin ohjeisiin sisältyvät muun muassa tekniset vaatimukset lääketurvatoimintatietojen sähköiselle vaihdolle kansainvälisesti sovitussa muodossa; komissio julkaisee luettelon kansainvälisesti sovitusta lääketieteen terminologiasta.

Myyntiluvan haltijan on ohjeiden mukaisesti toimiessaan käytettävä kansainvälisesti hyväksyttyä lääketieteen terminologiaa raportoidessaan haittavaikutuksista.

Nämä ohjeet julkaistaan Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä -julkaisun niteessä 9, ja niissä otetaan huomioon kansainvälinen yhdenmukaistamistyö lääketurvatoiminnan alalla.

2. Myyntiluvan haltijan ja toimivaltaisten viranomaisten on 1 artiklan 11-16 kohdassa esitettyjen määritelmien ja tässä luvussa esitettyjen periaatteiden tulkinnassa tukeuduttava 1 kohdassa tarkoitettuihin ohjeisiin.

*107 artikla*

1. Kun jäsenvaltio katsoo lääketurvatoimintatietojen arvioinnin perusteella, että myyntilupa on keskeytettävä tai peruutettava taikka sitä on muutettava 106 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti, sen on ilmoitettava siitä virastolle, muille jäsenvaltioille ja myyntiluvan haltijalle.

2. Jos kansanterveyden suojelemiseksi tarvitaan kiireellisiä toimia, asianomainen jäsenvaltio voi keskeyttää lääkkeen myyntiluvan, jos virastolle, komissiolle ja muille jäsenvaltioille ilmoitetaan siitä viimeistään seuraavana arkipäivänä.

Kun virastolle ilmoitetaan asiasta 1 kohdan mukaisesti keskeyttämisen tai peruuttamisen osalta tai tämän kohdan ensimmäisen alakohdan mukaisesti, komitean on annettava lausuntonsa määräajassa, joka asetetaan asian kiireellisyyden mukaan. Muutosten osalta komitea voi laatia lausunnon jäsenvaltion pyynnöstä.

Komissio voi pyytää saadun lausunnon perusteella kaikkia jäsenvaltiota, joissa lääkettä pidetään kaupan, ryhtymään välittömästi väliaikaisiin toimenpiteisiin.

▼M7

Lääkettä koskevista lopullisista toimista tehtävä päätös hyväksytään 121 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua hallintomenettelyä noudattaen.

*108 artikla*

Komissio tekee kaikki 101–107 artiklan säännösten ajan tasalle saattamiseksi mahdollisesti tarvittavat muutokset tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 121 ar-

▼M7

tiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B

X OSASTO

**IHMISVERESTÄ JA -VERIPLASMASTA PERÄISIN OLEVIA LÄÄKKEITÄ KOSKEVAT ERITYISSÄÄNNÖKSET**

▼M1

*109 artikla*

Ihmisveren ja veriplasman keräämiseen ja tutkimiseen sovelletaan laatu- ja turvallisuusvaatimusten asettamisesta ihmisveren ja veren komponenttien keräämistä, tutkimista, käsittelyä, säilytystä ja jakelua varten sekä direktiivin 2001/83/EY muuttamisesta 27 päivänä tammikuuta 2003 annettua Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviä 2002/98/EY ([1]).

▼B

*110 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet yhteisön omavaraisuuden edistämiseksi ihmisveren tai -plasman suhteen. Tätä tarkoitusta varten niiden tulee edistää vapaaehtoista, maksutonta veren ja veriplasman luovutusta ja toteuttaa tarpeelliset toimenpiteet vapaaehtoisista maksuttomista luovutuksista tulevaan ihmisvereen ja -veriplasmaan perustuvien valmisteiden tuotannon ja käytön kehittämiseksi. Niiden tulee antaa tällaiset toimenpiteet komissiolle tiedoksi.

XI OSASTO

**VALVONTA JA RANGAISTUKSET**

*111 artikla*

▼M4

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee toistuvin tarkastuksin ja tarvittaessa ilman ennakkoilmoitusta tehtävin tarkastuksin varmistaa, että lääkelainsäädännön vaatimuksia noudatetaan, tarvittaessa pyytämällä jotakin virallista lääkevalvontalaboratoriota tai kyseiseen tarkoitukseen nimettyä laboratoriota tutkimaan näytteet.

Toimivaltainen viranomainen voi myös suorittaa tarkastuksia ilman ennakkoilmoitusta lääkkeen valmistuksessa lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden valmistajien tai myyntiluvan haltijoiden tiloissa, kun viranomaisella on perusteita epäillä, että 47 artiklassa tarkoitettuja hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita ei ole noudatettu. Näitä tarkastuksia voidaan tehdä myös jäsenvaltion, komission tai viraston pyynnöstä.

Sen tarkistamiseksi, ovatko vaatimustenmukaisuustodistuksen saamiseksi toimitetut tiedot Euroopan farmakopean monografioiden mukaiset, Euroopan farmakopean laatimisesta tehdyn yleissopimuksen ([2]) mukainen nimistöjen ja laatunormien standardointielin (Euroopan neuvoston lääkkeiden laadusta vastaava virasto) voi kääntyä komission tai viraston puoleen pyytääkseen tällaista tarkastusta silloin, kun kyseisestä lähtöaineesta on laadittu Euroopan farmakopean monografia.

Kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi suorittaa tarkastuksen lähtöaineiden valmistajan luona tämän omasta erityisestä pyynnöstä.

([1]) EUVL L 33, 8.2.2003, s. 30.
([2]) EYVL L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼M4

Toimivaltaista viranomaista edustavien virkamiesten on suoritettava nämä tarkastukset ja heillä on oltava toimivalta:

a) tarkastaa lääkkeiden tai lääkkeiden valmistuksessa lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden tuotantolaitokset ja kaupalliset laitokset sekä kaikki laboratoriot, joille valmistusluvan haltija on 20 artiklan mukaisesti antanut tarkastukset tehtäväksi;

b) ottaa näytteitä muun muassa riippumattoman analyysin teettämiseksi jollakin virallisella lääkevalvontalaboratoriolla tai jonkin jäsenvaltion kyseiseen tarkoitukseen nimeämällä laboratoriolla;

c) tutkia mitä tahansa tarkastuksen kohteeseen liittyviä asiakirjoja, jollei muuta johdu jäsenvaltioissa 21 päivänä toukokuuta 1975 voimassa olevista säännöksistä, jotka rajoittavat tätä mahdollisuutta valmistusmenetelmien kuvauksen osalta;

d) tarkastaa myyntiluvan haltijoiden tai sellaisten yritysten, joille myyntiluvan haltija on antanut tehtäväksi IX osastossa ja erityisesti 103 ja 104 artiklassa kuvattujen tehtävien toteuttamisen, toimitilat, tallenteet ja asiakirjat.

▼B

2. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että immunologisten valmisteiden valmistuksessa käytetyt valmistusprosessit ovat oikein validoidut ja niiden avulla on mahdollista varmistua jatkuvasti valmistuserien yhdenmukaisuudesta.

▼M4

3. Jokaisen 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen jälkeen toimivaltaista viranomaista edustavien virkamiesten tulee laatia kertomus siitä, noudattaako valmistaja 47 artiklassa tarkoitettuja hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita tai soveltuvissa tapauksissa 101-108 artiklassa säädettyjä vaatimuksia. Näiden kertomusten sisältö tulee toimittaa sille valmistajalle tai myyntiluvan haltijalle, johon tarkastus kohdistuu.

4. Jäsenvaltio, komissio tai virasto voi pyytää kolmanteen maahan sijoittautunutta valmistajaa suostumaan 1 kohdassa tarkoitettuun tarkastukseen, sanotun kuitenkaan rajoittamatta komission ja kolmannen maan välillä tehtyjen sopimusten soveltamista.

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua tarkastusta seuraavien 90 päivän aikana valmistajalle annetaan hyviä tuotantotapoja koskeva todistus, jos tarkastuksen perusteella voidaan todeta, että kyseinen valmistaja noudattaa hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita sellaisina kuin niistä säädetään yhteisön lainsäädännössä.

Jos tarkastukset tehdään Euroopan farmakopean monografioihin liittyvän varmentamismenettelyn yhteydessä, annetaan todistus.

6. Jäsenvaltioiden on talletettava myöntämänsä hyviä tuotantotapoja koskevat todistukset yhteisön tietokantaan, jota virasto hallinnoi yhteisön puolesta.

7. Jos 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen perusteella päätellään, että valmistaja ei noudata hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita sellaisina kuin niistä säädetään yhteisön lainsäädännössä, tämä tieto lisätään 6 kohdassa tarkoitettuun yhteisön tietokantaan.

▼B

*112 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että markkinoille saattamista koskevan luvan haltija ja tarvittaessa valmistusluvan haltija, toimittavat todisteet 8 artiklan 3 kohdan h alakohdassa tarkoitetulla myyntilupamenettelyllä vahvistettujen menetelmien mukaisesti suoritetuista lääkkeen tai valmistusaineiden tutkimuksista ja valmistusprosessin välivaiheessa suoritetuista tutkimuksista.

▼B

*113 artikla*

Sen soveltamiseksi mitä 112 artiklassa säädetään, jäsenvaltiot voivat vaatia, että immunologisten valmisteiden tai ihmisvereen tai -plasmaan perustuvien lääkkeiden valmistajat luovuttavat toimivaltaisille viranomaisille jäljennökset kaikista pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön 51 artiklan mukaisesti allekirjoittamista tarkastuskertomuksista.

*114 artikla*

1. Jos jäsenvaltio pitää sitä kansanterveyden kannalta tarpeellisena, se voi vaatia, että:

— elävien rokotteiden,

— pikkulasten ja muiden riskiryhmien primaariseen rokotukseen käytettävien immunologisten lääkkeiden,

— kansanterveydellisissä rokotusohjelmissa käytettävien immunologisten lääkkeiden,

— uusien immunologisten lääkkeiden taikka uutta tai muunneltua tai kyseiselle valmistajalle uutta teknologiaa käyttämällä valmistettujen immunologisten lääkkeiden, yleensä markkinoille saattamista koskevassa luvassa mainittuna siirtymäaikana,

markkinoille saattamista koskevan luvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta pakkaamattomasta valmisteesta tai lääke-erästä ►M4 virallisen lääkevalvontalaboratorion tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittaman laboratorion ◄ tutkittavaksi ennen liikkeelle laskemista, paitsi, jos kyse on toisessa jäsenvaltiossa valmistetusta erästä ja jos tämän jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen on aikaisemmin tutkinut kyseessä olevan erän ja ilmoittanut sen olevan laatuvaatimusten mukaisen. Jäsenvaltioiden tulee varmistaa, että kaikki tällaiset tutkimukset saatetaan loppuun 60 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta.

2. Jos jäsenvaltion lainsäädännössä säädetään kansanterveyden turvaamiseksi, että toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia, että ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltija luovuttaa näytteet jokaisesta pakkaamattomasta tai lopullisesta valmiste-erästä ►M4 virallisen lääkevalvontalaboratorion tai jäsenvaltion tähän tarkoitukseen osoittaman laboratorion ◄ tutkittavaksi ennen kuin ne lasketaan liikkeelle, jos toisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset eivät ole aiemmin tutkineet kyseessä olevaa erää ja ilmoittaneet sen täyttävän hyväksytyt laatuvaatimukset. Jäsenvaltioiden on huolehdittava, että jokainen tällainen tutkimus suoritetaan 60 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta.

*115 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden valmistuksessa käytetyt valmistus- ja puhdistusprosessit ovat oikein validoidut, niiden avulla on mahdollista varmistua jatkuvasti valmistuserien yhdenmukaisuudesta ja niillä taataan, sikäli kuin se tekniikan kehityksen kannalta on mahdollista, ettei ominaisia viruskontaminaatioita esiinny. Tätä varten valmistajien on ilmoitettava toimivaltaisille viranomaisille patogeenisten virusten, jotka voivat levitä ihmisvereen tai -plasmaan perustuvien lääkkeiden välityksellä, vähentämiseen tai tuhoamiseen käyttämänsä menetelmä. Toimivaltainen viranomainen voi luovuttaa näytteet pakkaamattomasta valmisteesta tai lääkkeestä valtion laboratorion tai tähän tarkoitukseen osoitetun laboratorion tutkittavaksi, joko 19 artiklan mukaisesti tapahtuvan hakemuksen arvioinnin yhteydessä tai sen jälkeen kun markkinoille saattamista koskeva lupa on myönnetty.

▼M4

*116 artikla*

Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on keskeytettävä tai peruutettava lääkkeen myyntilupa tai muutettava sitä, jos lääke katsotaan tavanomaisesti käytettynä haitalliseksi tai sillä ei ole terapeuttista tehoa tai riski-hyötysuhde ei tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ole positiivinen tai lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua. Lääkkeellä ei katsota olevan terapeuttista tehoa, kun on osoitettu, että sillä ei voida saavuttaa hoidollisia tuloksia.

Myyntilupa on keskeytettävä tai peruutettava tai sitä on muutettava myös, jos ilmenee, että 8 artiklassa tai 10, 10 a, 10 b, 10 c ja 11 artiklassa edellytetyt hakemuksen tueksi esitetyt tiedot ovat virheellisiä tai niitä ei ole muutettu 23 artiklan mukaisesti tai 112 artiklassa tarkoitettuja tutkimuksia ei ole suoritettu.

▼B

*117 artikla*

▼M4

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava, tämän kuitenkaan rajoittamatta 116 artiklassa säädettyjen toimenpiteiden soveltamista, kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeen toimittaminen kielletään ja lääke vedetään pois markkinoilta, jos katsotaan, että:

a) lääke on haitallinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa;

b) siltä puuttuu terapeuttinen teho;

c) riski-hyötysuhde ei sallituissa käyttöolosuhteissa ole positiivinen;

d) sen koostumusta laadun ja määrien suhteen ei ole ilmoitettu; tai

e) lääkkeen ja/tai valmistusaineiden tutkimuksia tai valmistusprosessin välivaiheessa tehtäviä tutkimuksia ei ole suoritettu tai jos jotakin muuta valmistusluvan myöntämiseen liittyvää vaatimusta tai velvollisuutta ei ole täytetty.

▼B

2. Toimivaltainen viranomainen voi rajoittaa valmisteen jakelukiellon tai markkinoilta poisvetämisen koskemaan kiistanalaisia eriä.

*118 artikla*

1. Toimivaltaisen viranomaisen tulee tilapäisesti tai kokonaan peruuttaa valmistuslupa valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta, jos jokin 41 artiklassa säädetty edellytys ei enää täyty.

2. Edellä 117 artiklassa määriteltyjen toimenpiteiden lisäksi toimivaltainen viranomainen voi tilapäisesti määrätä lääkkeiden valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin keskeytettäväksi taikka tilapäisesti tai kokonaan peruuttaa valmistusluvan valmisteryhmän tai kaikkien valmisteiden osalta, jos 42, 46, 51 ja 112 artiklaa ei noudateta.

▼M4

*119 artikla*

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin.

▼B

XII OSASTO

**PYSYVÄ KOMITEA**

▼M7

*120 artikla*

Komissio tekee muutokset, jotka ovat tarpeen liitteen I mukauttamiseksi tieteen ja tekniikan kehitykseen. Kyseiset toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 121 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼M4

*121 artikla*

1. Komissiota avustaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä pysyvä komitea, jäljempänä ”pysyvä komitea”, jonka tehtävänä on mukauttaa lääkealan kaupan teknisten esteiden poistamiseksi annettuja direktiivejä tekniikan kehitykseen.

2. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 5 ja 7 artiklaa ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.

Päätöksen 1999/468/EY 5 artiklan 6 kohdassa tarkoitettu määräaika vahvistetaan kolmeksi kuukaudeksi.

▼M7

2 a. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 5 a artiklan 1–4 kohtaa sekä 7 artiklaa ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.

▼M4

3. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 4 ja 7 artiklassa säädettyä hallintomenettelyä ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.

Päätöksen 1999/468/EY 4 artiklan 3 kohdassa tarkoitetuksi määräajaksi vahvistetaan yksi kuukausi.

▼M7

4. Pysyvän komitean työjärjestys julkaistaan.

▼B

XIII OSASTO

**YLEISET SÄÄNNÖKSET**

▼M4

*122 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että toimivaltaiset viranomaiset toimittavat toisilleen sellaiset tiedot, jotka ovat tarpeellisia 40 ja 77 artiklassa tarkoitettujen lupien, 111 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen todistusten tai myyntilupien edellytysten täyttymisen takaamiseksi.

2. Jäsenvaltioiden on perustellusta pyynnöstä toimitettava viipymättä 111 artiklan 3 kohdassa tarkoitetut kertomukset toisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

3. Päätelmät, jotka on tehty 111 artiklan 1 kohdan mukaisesti, ovat voimassa koko yhteisössä.

Kuitenkin poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa jokin jäsenvaltio ei voi kansanterveydellisistä syistä hyväksyä 111 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen päätelmiä, kyseisen jäsenvaltion on ilmoitettava siitä viipymättä komissiolle ja virastolle. Virasto ilmoittaa asiasta asianomaisille jäsenvaltioille.

▼M4

Kun komissiolle ilmoitetaan näistä käsityseroista, se voi asianomaisia jäsenvaltioita kuultuaan pyytää, että ensimmäisen tarkastuksen suorittanut tarkastaja tekee uuden tarkastuksen; tarkastajan mukana voi olla kaksi tarkastajaa muista kuin erimielisyyden osapuolina olevista jäsenvaltioista.

▼B

*123 artikla*

1. Jokaisen jäsenvaltion on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämistä, markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen hylkäämistä tai markkinoille saattamista koskevan luvan peruuttamista koskevat päätökset sekä markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen hylkäämistä tai markkinoille saattamista koskevan luvan peruuttamista koskevan päätöksen kumoaminen tai valmisteen kaupasta poisvetämistä koskeva päätös yhdessä päätösten perustelujen kanssa saatetaan viipymättä viraston tietoon.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltija on velvollinen saattamaan viipymättä kyseessä olevien jäsenmaiden tietoon kaikki ne toimenpiteensä, jotka hän on toteuttanut keskeyttääkseen lääkkeen saattamisen markkinoille tai poistaakseen sen markkinoilta ilmoittaen samalla perusteet toimenpiteille, jos ne koskevat lääkkeen tehoa tai kansanterveyden turvaamista. Jäsenvaltioiden tulee huolehtia, että tämä tieto saatetaan viraston tietoon.

3. Jäsenvaltioiden on varmistuttava, että aiheelliset tiedot 1 ja 2 kohdan mukaisesti suoritetuista toimenpiteistä, jotka voivat vaikuttaa kansanterveyden turvaamiseen kolmansissa maissa, saatetaan viipymättä yhdessä virastolle osoitetun jäljennöksen kanssa Maailman terveysjärjestön tietoon.

4. Komissio julkaisee vuosittain luettelon yhteisössä kielletyistä lääkkeistä.

*124 artikla*

Jäsenvaltioiden on toimitettava toisilleen kaikki tiedot, jotka ovat tarpeen yhteisössä valmistettujen ja markkinoille saatettujen homeopaattisten lääkkeiden laadun ja vaarattomuuden takaamiseksi, ja erityisesti 122 ja 123 artiklassa tarkoitetut tiedot.

*125 artikla*

Tässä direktiivissä tarkoitetut jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten päätökset on perusteltava yksityiskohtaisesti.

Päätöksestä on annettava tieto asianomaiselle, jolle tulee samalla selvittää voimassa olevan lainsäädännön mukaiset muutoksenhakumahdollisuudet sekä määräajat muutoksenhaulle.

▼M4

Myyntilupien myöntämisestä tai peruuttamisesta tehdyt päätökset on saatettava julkisesti saataville.

▼B

*126 artikla*

Lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskevaa lupaa ei saa evätä eikä lupaa peruuttaa tilapäisesti eikä peruuttaa kokonaan muilla kuin tässä direktiivissä säädetyillä perusteilla.

▼B

Päätöstä lääkkeen valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin tilapäisestä keskeyttämisestä, lääkkeen jakelun kieltämisestä tai markkinoilta pois vetämistä ei saa tehdä muilla kuin 117 ja 118 artiklassa säädetyillä perusteilla.

▼M4

*126 a artikla*

1. Jos jäsenvaltiossa ei ole myyntilupaa tai vireillä olevaa myyntilupahakemusta lääkkeelle, jolla on toisessa jäsenvaltiossa tämän direktiivin mukainen myyntilupa, jäsenvaltio voi perustelluista kansanterveydellisistä syistä antaa luvan saattaa kyseinen lääke markkinoille.

2. Jos jäsenvaltio käyttää tätä mahdollisuutta, sen on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin varmistaakseen, että tämän direktiivin ja erityisesti sen V, VI, VIII, IX ja XI osaston vaatimuksia noudatetaan.

3. Ennen tällaisen luvan myöntämistä jäsenvaltion on

a) ilmoitettava myyntiluvan haltijalle jäsenvaltiossa, joka on myöntänyt myyntiluvan kyseiselle lääkkeelle, ehdotuksesta myöntää kyseiselle valmisteelle tämän artiklan mukainen lupa; ja

b) pyydettävä kyseisen jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista toimittamaan kopio 21 artiklan 4 kohdassa tarkoitetusta arviointilausunnosta ja kyseisen lääkkeen voimassaolevasta myyntiluvasta.

4. Komissio perustaa 1 kohdan mukaisen luvan saaneiden lääkkeiden julkisen rekisterin. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle, jos lääkkeelle myönnetään tai siltä poistetaan lupa 1 kohdan mukaisesti, ja ilmoitettava myös myyntiluvan haltijan nimi tai toiminimi ja pysyvä osoite. Komissio muuttaa lääkerekisteriä ilmoitusta vastaavasti ja julkaisee rekisterin www-sivuillaan.

5. Viimeistään 30. huhtikuuta 2008 komissio esittää Euroopan parlamentille ja neuvostolle kertomuksen tämän säännöksen soveltamisesta, jotta siihen voitaisiin tarvittaessa ehdottaa muutoksia.

*126 b artikla*

Jäsenvaltioiden on riippumattomuuden ja avoimuuden vuoksi varmistettava, että lupien myöntämisestä vastaavien toimivaltaisten viranomaisten henkilöstöllä, esittelijöillä ja asiantuntijoilla, jotka osallistuvat lupien myöntämiseen ja lääkevalvontaan, ei ole lääketeollisuudessa taloudellisia tai muita sidonnaisuuksia, jotka saattaisivat vaikuttaa heidän puolueettomuuteensa. Näiden henkilöiden on vuosittain annettava selvitys taloudellisista sidonnaisuuksistaan.

Lisäksi jäsenvaltioiden on varmistettava, että toimivaltainen viranomainen saattaa oman ja komiteoidensa työjärjestyksen sekä kokousten esityslistat ja pöytäkirjat samoin kuin päätökset, äänestystulokset ja ilmaistut perustelut sekä vähemmistöön jääneet mielipiteet julkisesti saataville.

▼B

*127 artikla*

1. Valmistajan, viejän tai kolmannen tuovan maan viranomaisten pyynnöstä jäsenvaltion on todistettava, että lääkkeen valmistajalla on valmistuslupa. Antaessaan tällaisia todistuksia jäsenvaltioiden tulee noudattaa seuraavia vaatimuksia:

a) niiden on otettava huomioon voimassa olevat Maailman terveysjärjestön hallinnolliset järjestelyt,

b) niiden on toimitettava vientiin tarkoitetuista, alueellaan luvan saaneista lääkkeistä valmisteen ominaisuuksia koskeva yhteenveto, sellaisena kuin se on hyväksytty 21 artiklan mukaisesti.

▼B

2. Jos valmistajalla ei ole lupaa saattaa tuote markkinoille, valmistajan on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetun todistuksen vahvistamisesta vastaaville viranomaisille ilmoitus, jossa selostetaan miksi myyntilupaa ei ole.

▼M4

*127 a artikla*

Kun lääkkeelle on määrä myöntää myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ja tieteellisen komitean viitatessa lausunnossaan kyseisen asetuksen 9 artiklan 4 kohdan c alakohdassa tarkoitettuihin suositeltuihin ehtoihin tai rajoituksiin, jotka koskevat lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä, tehdään jäsenvaltioille osoitettu päätös kyseisten ehtojen tai rajoitusten täytäntöönpanosta tämän direktiivin 33 ja 34 artiklassa säädettyä menettelyä noudattaen.

*127 b artikla*

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että käyttämättömille tai vanhentuneille lääkkeille on asianmukaiset keräysjärjestelmät.

▼B

XIV OSASTO

**LOPPUSÄÄNNÖKSET**

*128 artikla*

Kumotaan direktiivit 65/65/ETY, 75/318/ETY, 75/319/ETY, 89/342/ETY, 89/343/ETY, 89/381/ETY, 92/25/ETY, 92/26/ETY, 92/27/ETY, 92/28/ETY ja 92/73/ETY sellaisina kuin ne ovat muutettuina liitteessä II olevassa A osassa luetelluilla direktiiveillä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta jäsenvaltioiden velvoitteita, jotka koskevat liitteessä II olevassa B osassa mainittuja määräaikoja direktiivien saattamiseksi osaksi kansallista lainsäädäntöä.

Viittauksia kumottuihin direktiiveihin pidetään viittauksina tähän direktiiviin liitteessä III olevan vastaavuustaulukon mukaisesti.

*129 artikla*

Tämä direktiivi tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan yhteisöjen virallisessa lehdessä*.

*130 artikla*

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

▼M2

*LIITE I*

**LÄÄKEVALMISTEIDEN TESTAUKSEEN LIITTYVÄT ANALYYTTISET, TOKSIKOLOGIS-FARMAKOLOGISET JA KLIINISET STANDARDIT JA TUTKIMUSSUUNNITELMAT**

*SISÄLLYSLUETTELO*


Johdanto ja yleiset periaatteet . . . .

Osa I: Markkinoille saattamista koskevien lupa-asiakirjojen vakiovaatimukset . . . .

1. Moduuli 1: Hallinnolliset tiedot . . . .
1.1. Sisällys . . . .
1.2. Hakemuskaavake . . . .
1.3. Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste . . . .
1.3.1. Valmisteyhteenveto . . . .
1.3.2. Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste . . . .
1.3.3. Vedokset ja näytteet . . . .
1.3.4. Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot . . . .
1.4. Tiedot asiantuntijoista . . . .
1.5. Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset . . . .
1.6. Ympäristövaarojen arviointi . . . .
2. Moduuli 2: Tiivistelmät . . . .
2.1. Yleinen sisällysluettelo . . . .
2.2. Johdanto . . . .
2.3. Yleinen laatutiivistelmä . . . .
2.4. Ei-kliininen katsaus . . . .
2.5. Kliininen katsaus . . . .
2.6. Ei-kliininen tiivistelmä . . . .
2.7. Kliininen tiivistelmä . . . .
3. Moduuli 3: kemikaaleja ja/tai biologisesti vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot . . . .
3.1. Esitysmuoto ja -tapa . . . .
3.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset . . . .
3.2.1. Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet . . . .
3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot . . . .
3.2.1.2. Vaikuttavan aineen/aineiden valmistusprosessi . . . .
3.2.1.3. Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus . . . .
3.2.1.4. Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus . . . .
3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali . . . .
3.2.1.6. Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi . . . .
3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys . . . .
3.2.2. Lopullinen lääkevalmiste . . . .
3.2.2.1. Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus . . . .
3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys . . . .
3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi . . . .
3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus . . . .
3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus . . . .
3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali . . . .

▼M2


3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen . . . . .

3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys . . . . .

4. Moduuli 4: Ei-kliiniset tutkimusraportit . . . . .

4.1. Esitysmuoto ja -tapa . . . . .

4.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset . . . . .

4.2.1. Farmakologia . . . . .

4.2.2. Farmakokinetiikka . . . . .

4.2.3. Toksikologia . . . . .

5. Moduuli 5: Kliiniset tutkimusraportit . . . . .

5.1. Esitysmuoto ja -tapa . . . . .

5.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset . . . . .

5.2.1. Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit . . . . .

5.2.2. Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit . . . .

5.2.3. Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit . . . . .

5.2.4. Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit . . . . .

5.2.5. Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit . . . . .

5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit . . . . .

5.2.5.2. Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit . . . . .

5.2.6. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit . . . . .

5.2.7. Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot . . . . .

II osa: Markkinoille saattamista koskevat erityiset lupa-asiakirjat ja vaatimukset . . . . .

1. Lääkkeen vakiintunut käyttö. . . . .

2. Olennaisilta osiltaan samanlaiset lääkkeet . . . . .

3. Erityistilanteissa vaadittavat lisätiedot . . . . .

4. Samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet. . . . .

5. Kiinteät yhdistelmälääkevalmisteet . . . . .

6. Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa. . . . .

7. Sekamuotoiset markkinoille saattamista koskevat lupahakemukset . . . . .

III osa: Erityiset lääkevalmisteet . . . . .

1. Biologiset lääkevalmisteet . . . . .

1.1. Veriplasmasta peräisin olevat lääkkeet . . . . .

1.2. Rokotteet. . . . .

2. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet ja prekursorit . . . . .

2.1. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet . . . . .

2.2. Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit . . . . .

3. Homeopaattiset lääkevalmisteet . . . . .

4. Rohdosvalmisteet . . . . .

5. Harvinaislääkkeet . . . . .

IV osa: Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet. . . . .

1. Geeniterapiassa käytettävät lääkevalmisteet (ihmisperäiset ja ksenogeeniset) . . . . .

1.1. Geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden monimuotoisuus . . . . .

1.2. Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset . . . . .

2. Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkevalmisteet (ihmisperäiset ja ksenogeeniset) . . . . .

▼**M2**


| | | |
|---|---|---|
| 3. | Geeniterapiassa ja somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkevalmisteita (ihmisperäisiä ja ksenogeenisiä) koskevat erityisvaatimukset moduulien 4 ja 5 osalta | . . . . . |
| 3.1. | Moduuli 4 | . . . . . |
| 3.2. | Moduuli 5 | . . . . . |
| 3.2.1. | Farmakologiaa ja tehoa koskevat tutkimukset ihmisellä | . . . . . |
| 3.2.2. | Turvallisuus | . . . . . |
| 4. | Ksenotransplantaatioon perustuvaa lääkevalmistetta koskeva erityisilmoitus | . . . . . |

▼M2

**Johdanto ja yleiset periaatteet**

(1) Myyntilupaan liitetyt 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä asetettujen vaatimusten mukaisesti ja niiden on oltava seuraavien komission julkaisemien ohjeiden mukaisia: The rules governing medicinal products in the European Community (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).

(2) Tiedot ja asiakirjat on esitettävä viitenä moduulina: moduulissa 1 on Euroopan yhteisöä koskevia hallinnollisia tietoja, moduulissa 2 on laatua koskeva, ei-kliininen ja kliininen tiivistelmä, moduulissa 3 on kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja, moduulissa 4 on ei-kliiniset raportit, ja moduulissa 5 on kliinisiä tutkimuksia koskevat raportit. Tässä esitystavassa käytetään kaikille ICH-alueille ([1]) (Euroopan yhteisö, Yhdysvallat, Japani) yhteistä muotoa. Kyseisten viiden moduulin on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijoiden oppaan (Notice to Applicants) niteessä 2 B kuvattujen yksityiskohtien mukaiset.

(3) Euroopan yhteisön CTD-esitysmuotoa käytetään kaiken tyyppisissä myyntilupahakemuksissa riippumatta sovellettavasta menettelystä (keskitetty, tunnustamismenettelyyn perustuva tai kansallinen menettely) ja siitä, onko kyseessä täydellinen vai lyhennetty hakemus. Samoin sitä sovelletaan kaiken tyyppisiin tuotteisiin, myös uusiin kemiallisiin yhdisteisiin (NCE), radiofarmaseuttisiin valmisteisiin, veriplasmasta peräisin oleviin lääkkeisiin, rokotteisiin, kasviperäisiin lääkevalmisteisiin jne.

(4) Kootessaan asiakirjoja myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös lääkevalmistekomitean (CPMP) hyväksymät ja Euroopan lääkearviointiviraston (EMEA) julkaisemat tieteelliset ohjeet, jotka koskevat ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa, ja muut lääkkeitä koskevat yhteisön ohjeet, jotka komissio on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community eri osissa.

(5) Asiakirja-aineiston laatua koskevassa osassa (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot) käytetään Euroopan farmakopean kaikkia monografioita (myös yleisiä) sekä yleisiä lukuja.

(6) Tuotantoprosessin on oltava ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 91/356/ETY ([2]) mukaisia ja niiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden mukaisia, jotka komission on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community osassa 4.

(7) Kaikki tiedot, valmisteen kannalta sekä suotuisat että kielteiset, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä lääkkeiden farmakologis-toksikologisista tai kliinisistä tutkimuksista tai tutkimuksista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty ja/tai terapeuttisia käyttötarkoituksia koskevista suoritetuista tutkimuksista, jotka eivät käy ilmi hakemuksesta.

(8) Kaikkien Euroopan yhteisössä suoritettavien kliinisten lääketutkimusten on oltava hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY ([3]) vaatimusten mukaisia. Jotta Euroopan yhteisön ulkopuolella suoritetut kliiniset tutkimukset, jotka liittyvät Euroopan yhteisössä käytettäväksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, voitaisiin ottaa huomioon lupahakemusta arvioitaessa, ne on hyvän kliinisen käytännön ja eettisten periaatteiden osalta suunniteltava, toteuttava ja raportoitava direktiivin 2001/20/EY säännöksiä vastaavien periaatteiden mukaisesti. Ne on suoritettava niiden eettisten periaatteiden mukaisesti, jotka käyvät ilmi esim. Helsingin julistuksesta.

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
([2]) EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.
([3]) EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M2

(9) Ei-kliiniset (farmakologis-toksikologiset) tutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 87/18/ETY ([1]) ja hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta annetun neuvoston direktiivin 88/320/ETY ([2]) mukaisesti.

(10) Jäsenvaltioiden on myös varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan kokeisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 24 päivänä marraskuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 86/609/ETY mukaisesti.

(11) Etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten kaikki uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä lupahakemuksessa, ja kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kaikki muutokset asiakirjojen tietoihin on annettava toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimista koskevien komission asetusten (EY) N:o 1084/2003 ([3]) ja (EY) N:o 1085/2003 ([4]), sellaisena kuin ne ovat muutettuina, mukaisesti tai tarvittaessa kansallisten säännösten mukaisesti sekä komission julkaisun *The rules governing medicinal products in the European Community* osan 9 vaatimusten mukaisesti.

Tämä liite on jaettu neljään eri osaan:

— Osassa I kuvataan vakiohakemuksen muoto, valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät, pakkausseloste ja pakkausta koskevat vaatimukset (moduulit 1-5).

— Osassa II selostetaan ”lupahakemusten erityiskäsittelyä” koskevat poikkeukset, joita ovat vakiintunut lääkinnällinen käyttö, olennaisilta osiltaan samanlaiset tuotteet, kiinteät yhdistelmälääkevalmisteet, samankaltaiset biologiset tuotteet, poikkeukselliset olosuhteet ja sekamuotoiset hakemukset (osittain kirjallisuudessa mainittu tutkimus ja osittain oma tutkimus).

— Osassa III käsitellään ”lupahakemuksille asetettuja erityisvaatimuksia” biologisten lääkevalmisteiden (veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja), radiofarmaseuttisten lääkkeiden, homeopaattisten lääkevalmisteiden, kasviperäisten lääkevalmisteiden ja harvinaislääkkeiden osalta.

— Osa IV käsittelee pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä ja koskee erityisvaatimuksia, jotka on asetettu geeniterapiassa käytettäville lääkkeille (joissa käytetään ihmisen autologista tai allogeenista järjestelmää tai ksenogeenista järjestelmää) ja sekä ihmisistä että eläimistä peräisin oleville soluterapiassa käytettäville lääkkeille ja ksenogeenisille siirrännäislääkkeille.

OSA I

**MYYNTILUPA-ASIAKIRJOJEN VAKIOVAATIMUKSET**

1. MODUULI 1: HALLINNOLLISET TIEDOT

1.1. **Sisällys**

Myyntilupahakemuksen moduuleista 1-5 on esitettävä kattava sisällysluettelo.

1.2. **Hakemuskaavake**

Hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä on ilmoitettava nimi, vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden nimi tai nimet, sekä lääkemuoto, antoreitti, vahvuus ja pakkausmuoto, mukaan lukien päällys.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien nimet ja osoitteet ja tuotannon eri vaiheisiin liittyvät paikat (mukaan luettuna lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

([1]) EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29.
([2]) EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35.
([3]) Ks. tämän virallisen lehden, s. 1.
([4]) Ks. tämän virallisen lehden, s. 24.

▼M2

Hakijan on annettava tiedot hakemuksen tyypistä ja mahdollisesti toimitetuista näytteistä.

Hakijan on liitettävä hallinnollisiin tietoihin jäljennökset valmistusluvasta sellaisena kuin se on määritelty 40 artiklassa, luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset 11 artiklan mukaisista valmisteyhteenvedoista, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

Kuten hakemuskaavakkeessa mainitaan, hakijoiden on toimitettava mm. yksityiskohtaiset tiedot hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä, hakemuksen oikeusperusta, ehdotettu myyntiluvan haltija ja valmistaja(t), tiedot harvinaislääkkeen tilanteesta, tieteellisestä neuvonnasta ja pediatrinen kehitysohjelma.

1.3. **Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste**

1.3.1. *Valmisteyhteenveto*

Hakijan on esitettävä 11 artiklan mukainen valmisteyhteenveto.

1.3.2. *Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste*

Pakkauksen ja ulomman päällyksen sekä pakkausselosteen ehdotetut merkinnät on toimitettava. Niiden on oltava yhtenevät kaikkien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden merkintöjä (63 artikla) ja pakkausselostetta (59 artikla) koskevassa V osastossa lueteltujen pakollisten mainintojen kanssa.

1.3.3. *Vedokset ja näytteet*

Hakijan on toimitettava kyseistä lääkettä varten näytteet tai vedokset pakkauksista, etiketeistä ja pakkausselosteista.

1.3.4. *Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot*

Hakemuskaavakkeen hallinnollisiin tietoihin on tarvittaessa liitettävä jäljennökset kaikista valmisteyhteenvedoista 11 ja 21 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, ja luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

1.4. **Tiedot asiantuntijoista**

Direktiivin 12 artiklan 2 kohdan mukaan asiantuntijoiden on annettava yksityiskohtaiset lausunnot havainnoistaan, jotka koskevat myyntilupa-asiakirjoja ja tietoja ja erityisesti moduuleja 3, 4 ja 5 (kemiallisesta, farmaseuttisesta, biologisesta, ei-kliinisestä ja kliinisestä asiakirja-aineistosta). Asiantuntijoiden edellytetään tarkastelevan ratkaisevia seikkoja, jotka liittyvät lääkkeen laatuun ja eläimiin ja ihmisiin kohdistuneisiin tutkimuksiin, sekä tuovan esille kaikki arvioinnin kannalta olennaiset tiedot.

Nämä vaatimukset täytetään toimittamalla yleinen laatutiivistelmä, ei-kliininen katsaus (eläimillä suoritettuja tutkimuksia koskevat tiedot) ja kliininen katsaus, jotka sijoitetaan myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston moduuliin 2. Moduulissa 1 on esitettävä asiantuntijoiden allekirjoittama lausunto sekä lyhyt selostus heidän koulutuksestaan ja ammatillisesta kokemuksestaan. Asiantuntijoilla on oltava soveltuva tekninen tai ammatillinen pätevyys. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

1.5. **Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset**

Erilaisia hakemustyyppejä koskevia erityisvaatimuksia käsitellään tämän liitteen osassa II.

1.6. **Ympäristövaarojen arviointi**

Myyntilupahakemusten on tarvittaessa sisällettävä ympäristövaarojen arviointi, jossa arvioidaan lääkkeen käytöstä ja/tai hävittämisestä ympäristölle mahdollisesti koituvat vaarat ja tehdään ehdotuksia asianmukaisiksi merkintöjä koskeviksi säännöksiksi. Arvioinnissa on tarkasteltava ympäristövaaroja, jotka liittyvät geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY ([1]) 2 artiklassa tarkoitettuja geneetti-

([1]) EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1.

▼M2

sesti muunnettuja organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien lääkkeiden levittämiseen.

Ympäristövaaroja koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteenä.

Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti, ja kaikki komission kyseisen direktiivin täytäntöönpanon yhteydessä julkaisemat ohjeet on otettava huomioon.

Tiedot on esitettävä seuraavasti:

— johdanto

— jäljennös kaikista kirjallisista luvista, jotka koskevat geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellista levittämistä ympäristöön tutkimus- ja kehitystarkoituksessa direktiivin 2001/18/EY B osan mukaisesti

— direktiivin 2001/18/EY liitteissä II-IV vaaditut tiedot, geneettisesti muunnetun organismin havaitsemis- ja yksilöintimenetelmät sekä yksilöllinen koodi mukaan luettuina, ja kaikki ympäristövaarojen arvioinnin kannalta merkittävät lisätiedot geneettisesti muunnetusta organismista tai valmisteesta

— ympäristövaarojen arviointia (ERA) käsittelevä raportti, joka on laadittu direktiivin 2001/18/EY liitteissä III ja IV olevien tietojen perusteella ja direktiivin 2001/18/EY liitteen II mukaisesti

— johtopäätös, jossa otetaan huomioon edellä olevat tiedot ja ympäristövaarojen arviointi ja jossa ehdotetaan soveltuvaa riskinhallintastrategiaa ja joka sisältää kyseisen geneettisesti muunnetun organismin ja kyseisen valmisteen kannalta merkittävän suunnitelman myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä valvonnasta sekä eritystiedot, jotka on mainittava valmisteyhteenvedossa, merkinnöissä ja pakkausselosteessa

— väestölle tiedottamista koskevat aiheelliset toimenpiteet.

Mukana on oltava laatijan päivätty allekirjoitus, tiedot laatijan koulutuksesta ja ammattikokemuksesta sekä lausunto laatijan suhteesta hakijaan.

2. MODUULI 2: TIIVISTELMÄT

Tämän moduulin on tarkoitus sisältää tiivistelmät myyntilupaa koskevan asiakirja-aineiston moduuleissa 3, 4 ja 5 esitetyistä kemiallisista, farmaseuttisista ja biologisista tiedoista, ei-kliinisistä tiedoista ja kliinisistä tiedoista sekä direktiivin 12 artiklassa kuvatut raportit/katsaukset.

Kriittiset kohdat on käsiteltävä ja analysoitava. Tietoja koskevat tiivistelmät, myös taulukkomuotoiset, on toimitettava. Raporttien on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin, jotka on esitetty moduulissa 3 (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset asiakirjat), moduulissa 4 (ei-kliiniset asiakirjat) ja moduulissa 5 (kliiniset asiakirjat).

Moduulin 2 sisältämien tietojen on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijan oppaan niteessä 2 kuvattujen yksityiskohtien mukaiset. Katsausten ja tiivistelmien on oltava seuraavien perusperiaatteiden ja -vaatimusten mukaisia:

2.1. **Yleinen sisällysluettelo**

Moduulin 2 on sisällettävä luettelo moduuleissa 2-5 esitetyistä tieteellisistä asiakirjoista.

2.2. **Johdanto**

Farmakologista luokkaa, vaikutustapaa ja sen lääkkeen ehdotettua kliinistä käyttöä, jolle markkinoille saattamista koskevaa lupaa haetaan, koskevat tiedot on toimitettava.

2.3. **Yleinen laatutiivistelmä**

Yleiseen laatutiivistelmään on sisällytettävä kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja koskeva katsaus.

Tärkeimpiä kriittisiä parametrejä ja laatunäkökohtiin liittyviä seikkoja ja perusteita on painotettava tapauksissa, joissa sovellettavia ohjeita ei ole

▼M2

noudatettu. Tämän asiakirja on esitettävä moduulissa 3 lueteltujen asiaa koskevien tietojen muotoa ja järjestystä.

2.4. **Ei-kliininen katsaus**

Integroitu ja kriittinen arvio lääkkeen ei-kliinisestä arvioinnista eläimillä/in vitro on esitettävä. Mukaan on liitettävä analyysimenetelmistä ja sovellettavista suuntaviivoista poikkeamista koskeva kuvaus ja perustelut.

Muiden kuin biologisten lääkevalmisteiden osalta mukaan on liitettävä arvio epäpuhtauksista ja hajoamistuotteista sekä niiden mahdolliset farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset. Ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen yhdisteiden ja markkinoille saatettavan tuotteen kiraalisuudessa, kemiallisessa muodossa ja epäpuhtauskoostumuksessa ilmenevien erojen vaikutukset on käsiteltävä.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta on arvioitava ei-kliinisissä tutkimuksissa, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoitavassa lääkkeessä käytettyjen aineiden vertailukelpoisuutta.

Kaikista uusista apuaineista on suoritettava erityinen turvallisuusarvio.

Lääkkeen ominaisuudet, sellaisina kuin ne on ei-kliinisissä tutkimuksissa osoitettu, on määriteltävä, ja tulosten vaikutuksia lääkkeen turvallisuuteen aiotussa kliinisessä käytössä ihmisillä on käsiteltävä.

2.5. **Kliininen katsaus**

Kliinisen katsauksen on tarkoitus tarjota kliinisen yhteenvedon ja moduulin 5 sisältämän kliinisen tiedon kriittinen analyysi. Lääkkeen kliinisen kehittämisen toimintatapa, mukaan luettuna kriittinen tutkimussuunnitelma, tutkimuksia koskevat päätökset ja tutkimusten tuloksellisuus on esitettävä.

Lyhyt katsaus kliinisiin tuloksiin, mukaan luettuna merkittävät rajoitukset, sekä kliinisten tutkimusten päätelmiin perustuvien etujen ja vaarojen arviointi on toimitettava. On toimitettava tulkinta siitä, miten tehoa ja turvallisuutta koskevan testauksen tulokset tukevat ehdotettua annostelua ja hoitoaiheiden valintaa, sekä arvio siitä, miten valmisteyhteenvedolla ja muilla menettelyillä optimoidaan edut ja hallitaan vaarat.

Kehittämisen aikana ilmenneet tehoon tai turvallisuuteen liittyvät seikat ja ratkaisemattomat kysymykset on selitettävä.

2.6. **Ei-kliininen tiivistelmä**

Eläimillä/in vitro suoritettuja farmakologisia, farmakokineettisiä ja toksikologisia tutkimuksia koskevat tiedot on toimitettava teksti- ja taulukkomuotoisina tiivistelminä, joissa esitysjärjestyksen on oltava seuraava:

— Johdanto

— Farmakologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä.

2.7. **Kliininen tiivistelmä**

Moduulin 5 sisältävän, lääkettä koskevan kliinisen tiedon yksityiskohtainen tiivistelmä on toimitettava. Tiivistelmän on sisällettävä tulokset kaikista biofarmaseuttisista tutkimuksista, kliinisen farmakologian tutkimuksista sekä kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevista tutkimuksista. Kuvaus yksittäisistä tutkimuksista on toimitettava.

Kliinisten tietojen tiivistelmä on esitettävä seuraavassa järjestyksessä:

— Tiivistelmä biofarmaseuttisista näkökohdista ja niihin liittyvistä analyysimenetelmistä

— Tiivistelmä kliinisen farmakologian tutkimuksista

— Tiivistelmä kliinisestä tehosta

▼M2

— Tiivistelmä kliinisestä turvallisuudesta

— Yksittäisten tutkimusten kuvaus.

3. MODUULI 3: KEMIKAALEJA JA/TAI BIOLOGISESTI VAIKUTTAVIA AINEITA SISÄLTÄVIEN LÄÄKKEIDEN KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET TIEDOT

3.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 3 yleinen rakenne on seuraava:

— Sisällysluettelo

— Tiedot

— *Vaikuttava aine*

Yleiset tiedot

— Nimikkeistö

— Rakenne

— Yleiset ominaisuudet

Valmistus

— Valmistaja(t)

— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

— Aineiden tarkastus

— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus

— Prosessin validointi ja/tai arviointi

— Valmistusprosessin kehittäminen

Ominaispiirteinen kuvaus

— Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen

— Epäpuhtaudet

Vaikuttavan aineen tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Eräanalyysit

— Vaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva tiivistelmä ja päätelmät

— Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus

— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Lopullinen lääkevalmiste*

Lääkkeen kuvaus ja koostumus

Farmaseuttinen kehitys

— Lääkkeen ainesosat

— Vaikuttava aine

— Apuaineet

— Lääkevalmiste

— Formulaation kehitys

▼M2

— Yliannostukset

— Fysikaalis-kemialliset ja biologiset ominaisuudet

— Valmistusprosessin kehittäminen

— Säilytysastian sulkemismekanismi

— Mikrobiologiset ominaisuudet

— Yhteensopivuus

Valmistus

— Valmistaja(t)

— Erän koostumus

— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus

— Prosessin validointi ja/tai arviointi

Apuaineiden tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Vaatimusten perustelut

— Ihmisistä tai eläimistä peräisin olevat apuaineet

— Uudet apuaineet

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Eräanalyysit

— Epäpuhtauksien ominaispiirteiden kuvaus

— Laatuvaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva yhteenveto ja päätelmät

— Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toimitettavat säilyvyystutkimussuunnitelmat ja velvoitteet säilyvyyden seurantaan

— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Liitteet*

— Tilat ja laitteet (ainoastaan biologiset lääkevalmisteet)

— Vieraiden aineiden turvallisuuden arviointi

— Apuaineet

— *Euroopan yhteisön lisätiedot*

— Lääkettä koskeva prosessin validointijärjestelmä

— Lääkinnällinen laite

— Soveltuvuutta osoittava todistus/todistukset

— Lääkkeet, joiden valmistusprosessi sisältää tai siinä käytetään eläimistä ja/tai ihmisistä peräisin olevia aineita (enkefalopatiamenettely)

— Kirjallisuusviitteet.

▼M2

3.2 **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

(1) Toimitettavien kemiallisten, farmaseuttisten ja biologisten tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen/aineiden ja lopullisen lääkevalmisteen osalta kaikki merkittävät tiedot seuraavista: kehittäminen, valmistusprosessi, ominaispiirteet ja ominaisuudet, laadunvarmistustoimet ja -vaatimukset, säilyvyys sekä kuvaus valmiin lääkkeen koostumuksesta ja pakkauksesta.

(2) On toimitettava kaksi tietopakettia, joista toinen käsittelee vaikuttavaa ainetta/aineita ja toinen lopullista lääkettä.

(3) Tässä moduulissa on lisäksi annettava yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden ja apuaineiden valmistuksessa käytetyistä lähtö- ja raaka-aineista ja lopullisen lääkevalmisteen koostumukseen sisällytetyistä apuaineista.

(4) Kaikki vaikuttavan aineen ja lopullisen lääkevalmisteen valmistuksessa ja tarkastuksessa käytetyt menettelyt ja menetelmät ja kuvattava niin tarkasti, että ne voidaan toistaa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa. Kaikkien testimenetelmien on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja. Validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava. Jos testimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

(5) Euroopan farmakopean monografioita tai jäsenvaltion farmakopeaa sovelletaan kaikkiin siinä mainittuihin aineisiin, valmisteisiin ja lääkemuotoihin. Muiden aineiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

Kuitenkin jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean materiaali on valmisteltu menetelmällä, jonka vuoksi farmakopean monografiaan jää valvomattomia epäpuhtauksia, nämä epäpuhtaudet ja niiden suurimmat sallitut määrät on ilmoitettava ja annettava selvitys soveltuvasta testimenetelmästä. Jos Euroopan farmakopean tai kansallisen farmakopean monografian vaatimukset voivat olla aineen laadun takaamiseksi riittämättömiä, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myyntiluvan haltijalta asianmukaisempia vaatimuksia. Toimivaltaiset viranomaiset ilmoittavat asiasta viranomaisille, jotka vastaavat kyseisestä farmakopeasta. Myyntiluvan haltijan on annettava farmakopeasta vastaaville viranomaisille yksityiskohtaiset tiedot väitetyistä puutteista ja sovellettavista täydentävistä vaatimuksista.

Jos analyysimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

(6) Jos lähtö- ja raaka-aineita, vaikuttavaa ainetta/aineita tai apuainetta/-aineita ei ole Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus yhteisön ulkopuolisen maan farmakopeaan voidaan sallia. Tässä tapauksessa hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja monografian sisältämien analyysimenetelmien validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

(7) Jos vaikuttava aine ja/tai raaka- ja lähtöaine tai apuaine on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, ja jos sen myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, se on esitettävä tämän moduulin asiaankuuluvassa kohdassa. Todistuksen Euroopan farmakopean monografian mukaisuudesta katsotaan korvaavan tässä moduulissa kuvattujen asiaa koskevien kohtien sisältämät tiedot. Valmistajan on annettava kirjallinen vakuutus hakijalle siitä, että valmistusmenetelmää ei ole muutettu sen jälkeen, kun European Directorate for the Quality of Medicines on myöntänyt soveltuvuutta osoittavan todistuksen.

(8) Selvästi määritellyn vaikuttavan aineen osalta vaikuttavan aineen valmistaja tai hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa

(i) yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusmenetelmästä,

▼M2

(ii) tiedot laadunvarmistuksesta valmistuksen aikana ja

(iii) prosessin validoinnista

erillisenä asiakirjana suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen päätiedot sisältävänä asiakirjana (*Active Substance Master File*).

Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita voidakseen ottaa lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että se varmistaa valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei se muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille; nämä asiakirjat ja tiedot on annettava myös hakijalle, jos ne koskevat päätiedot sisältävän asiakirjan avointa osaa.

(9) Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden (märehtijöistä peräisin olevien aineiden) siirtymisen estämiseksi: hakijan on valmistusprosessin jokaisessa vaiheessa osoitettava, että aineet ovat komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia. Kyseisten ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten todistus Euroopan farmakopean vastaavan monografian olemassaolosta, jonka myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

(10) Vieraiden aineiden osalta on toimitettava tiedot, joissa arvioidaan vieraiden aineiden aiheuttaman mahdollisen adventiivisen virus- tai muun tartunnan vaaroja, siten kuin Euroopan farmakopean asiaankuuluvan yleismonografian ja yleisen luvun asiaa koskevissa ohjeissa vahvistetaan.

(11) Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää lääkkeen valmistusprosessin tai tarkastustoimien jossakin vaiheessa, on kuvattava riittävän tarkasti.

(12) Soveltuvissa tapauksissa ja tarvittaessa on toimitettava CE-merkintä, jota edellytetään lääkinnällisiä laitteita koskevassa yhteisön lainsäädännössä.

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

3.2.1. *Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet*

3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

a) On toimitettava tiedot aktiivisen aineen nimikkeistöstä, mukaan luettuna suositeltu yleinen kansainvälinen nimi (INN), soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean mukainen nimi, kemiallinen nimi/nimet.

On ilmoitettava rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa. Bioteknologisten lääkkeiden osalta on tarvittaessa ilmoitettava likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyylimassa.

Aktiivisen aineen fysikaalis-kemialliset ja muut merkittävät ominaisuudet on ilmoitettava, biologisten lääkevalmisteiden osalta myös biologinen aktiivisuus.

b) Tässä liitteessä lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia aineita, joista vaikuttava aine valmistetaan tai uutetaan.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia biologista alkuperää olevia aineita kuten mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäisiä elimiä ja kudoksia, ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai nesteitä (mukaan luettuna veri ja plasma) sekä bioteknologisia solurakenteita (soluviljelyalustat, riippumatta siitä, ovatko ne yhdistelmiä vai eivät, mukaan luettuna alkusolut).

Biologinen lääke on valmiste, jonka vaikuttava aine on biologinen aine. Biologinen aine on aine, joka tuotetaan tai uutetaan biologi-

▼M2

sesta lähteestä ja josta on tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja tarkastella tuotantoprosessia ja sen valvontaa aineen kuvaamiseksi ja laadun määrittämiseksi. Biologisina lääkkeinä pidetään seuraavia: immunologisia lääkkeitä ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty 1 artiklan 4 ja 10 kohdassa; lääkkeitä, jotka kuuluvat asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevan A osan soveltamisalaan; pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty tämän liitteen IV osassa.

Kaikki muut aineet, joita käytetään aktiivisen aineen/aineiden valmistamisessa tai uuttamisessa, mutta joista kyseinen vaikuttava aine ei ole suoraan peräisin, kuten reagentit, viljelyalustat, fetaalivasikanseerumi, lisäaineet ja kromatografiassa käytetyt puskuriliuokset jne. ovat raaka-aineita.

3.2.1.2. Vaikuttavan aineen/aineiden valmistusprosessi

a) Vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaamiseksi riittävällä tavalla on toimitettava viraston julkaisemissa ohjeissa vahvistetut asianmukaiset tiedot.

b) Kaikki vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava missä kutakin ainetta käytetään prosessissa. Näiden aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Tiedot siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Raaka-aineet on luetteloitava, ja niiden laatu ja tarkastukset on myös osoitettava asiakirjoin.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

c) Biologisten lääkevalmisteiden osalta on noudatettava seuraavia lisävaatimuksia.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi toteutettavien erityistoimenpiteiden osalta hakijan on osoitettava, että vaikuttava aine on komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia.

Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja muut biologista alkuperää olevat aineet, ja jos mahdollista, aineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava.

Aina kun se on mahdollista, on rokotteiden valmistuksen perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien säilyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on ominaisuuksien heikentyminen osoitettava myös valmistusvaiheessa.

Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvattava ja osoitettava asiakirjalla tämän liitteen osassa III vahvistettujen säännösten mukaisesti.

Valmistusresurssit ja -välineet on kuvattava.

▼M2

d) Jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritetut testit ja hyväksymiskriteerit, välituotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset on toimitettava tarvittaessa.

e) Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava virusturvallisuuden arviointia koskevassa kohdassa.

f) Vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kehittämisen aikana ja/tai valmistukseen valmistuspaikalla tehtyjen merkittävien muutosten kuvaus ja perustelut on toimitettava.

3.2.1.3. Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Vaikuttavan aineen/aineiden rakennetta ja muita ominaisuuksia koskevat tiedot on toimitettava.

Vaikuttavan aineen/aineiden rakenteen vahvistus, joka perustuu mihin tahansa fysikaalis-kemialliseen ja/tai immunokemialliseen ja/tai biologiseen menetelmään, sekä tiedot epäpuhtauksista on toimitettava.

3.2.1.4. Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus

Yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden rutiinitarkastuksissa sovellettavista vaatimuksista, perustelut vaatimusten valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

Kehittämisen aikana valmistetuille yksittäisille erille suoritettujen tarkastusten tulokset on esitettävä.

3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali

Vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti. Euroopan farmakopean mukaisia kemiaan ja biologiaan liittyviä referenssimateriaaleja on käytettävä tarvittaessa.

3.2.1.6. Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava.

3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, sovelletuista tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa.

c) Luvan antamisen jälkeisen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

3.2.2. *Lopullinen lääkevalmiste*

3.2.2.1. Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus

Kuvaus lopullisesta lääkkeestä ja sen koostumuksesta on toimitettava. Tietojen on sisällettävä kuvaus lääkemuodosta ja koostumuksesta sekä kaikista lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä aineista, niiden määrä yksikköä kohti ja seuraavien aineiden sisältämien aineosien toiminto:

— vaikuttava aine/aineet

— apuaineen ainesosa(t), niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan luettuna väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet jne.

— nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineet (kovat kapselit, pehmeät kapselit, rektaalikapselit, päällystetyt tabletit, kalvopäällysteiset tabletit jne.)

— Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot säilytysastian tyypistä, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toi-

▼M2

mitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan ja jotka toimitetaan lääkkeen mukana.

Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä ”tavanomaisella terminologialla” tarkoitetaan, tämän rajoittamatta 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

— Euroopan farmakopeassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian alussa olevaa päänimeä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan

— muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä tai sen puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla yksityiskohdilla,

— väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY ([1]) ja/tai elintarvikkeissa käytettäväksi tarkoitetuista väriaineista 30 päivänä kesäkuuta 1994 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 94/36/EY ([2]) niille osoitettua E-tunnusta.

Lopullisten lääkkeiden sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden ”määrällisen koostumuksen” antamiseksi on välttämätöntä asianomaisen lääkemuodon mukaan määritellä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joiden molekyylirakennetta ei voida määrittää. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys

Tässä kohdassa käsitellään tietoja, jotka koskevat kehittämistutkimuksia, jotka on suoritettu sen varmistamiseksi, että annostelumuoto, formulaatio, valmistusprosessi, säilytysastian sulkemismekanismi, mikrobiologiset ominaisuudet ja käyttöohjeet soveltuvat myyntilupaa koskevissa hakemusasiakirjoissa määriteltyyn aiottuun käyttötarkoitukseen.

Tässä kohdassa kuvatut tutkimukset ovat erillään vaatimusten mukaisesti suoritetuista rutiinitarkastuksista. Formulaation ja prosessin ominaisuuksien kriittiset muuttujat, jotka voivat vaikuttaa erän toistettavuuteen, lääkkeen tehoon ja lääkkeen laatuun, on nimettävä ja kuvattava. Hakemusta tukeviin mahdollisesti tarvittaviin lisätietoihin on viitattava myyntilupaa koskevien hakemusasiakirjojen moduulin 4 (Ei-kliiniset tutkimusraportit) ja moduulin 5 (Kliiniset tutkimusraportit) asiaa koskevissa tiedoissa.

a) Vaikuttavan aineen yhteensopivuus apuaineiden kanssa sekä tärkeimmät vaikuttavan aineen fysiologis-kemialliset ominaisuudet, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen toimintaan tai erilaisten vaikut-

([1]) EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18.
([2]) EYVL L 237, 10.9.1994, s. 13.

▼M2

tavien aineiden yhteensopivuuteen yhdistelmätuotteen ollessa kyseessä, on osoitettava asiakirjalla.

b) Apuaineiden valinta, erityisesti suhteessa toimintoihin ja konsentraatioon, on osoitettava asiakirjalla.

c) Lopputuotteen kehittämisestä on toimitettava kuvaus, jossa otetaan huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö.

d) Yliannostukset formulaatiossa/formulaatioissa on perusteltava.

e) Fysikaalis-kemiallisten ja biologisten ominaisuuksien osalta on käsiteltävä ja osoitettava asiakirjoin kaikki tekijät, jotka ovat merkittäviä lopputuotteen toiminnan kannalta.

f) Valmistusprosessin valinta ja optimointi sekä erot kriittisten kliinisten erien tuottamisessa käytetyn valmistusprosessin/prosessien ja ehdotetun lopullisen lääkevalmisteen valmistamisessa käytetyn prosessin välillä on selostettava.

g) Lopputuotteen säilytyksessä, lähettämisessä ja käytössä käytetyn säilytysastian ja sulkemismekanismin soveltuvuus on osoitettava asiakirjalla. Saattaa olla tarpeen käsitellä lääkevalmisteen ja säilytysastian mahdollisia vaikutuksia toisiinsa.

h) Ei-steriilien ja steriilien tuotteiden annostelumuodon mikrobiologisten ominaisuuksien on oltava Euroopan farmakopean mukaiset, ja ne on osoitettava asiakirjoin Euroopan farmakopeassa kuvatulla tavalla.

i) Jotta merkintää koskevat tiedot olisivat asianmukaisia ja hakemusta tukevia, lopputuotteen yhteensopivuus rekonstituutioliuosten tai annostelulaitteiden kanssa on osoitettava asiakirjalla.

3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi

a) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

— maininnat valmistuksen eri vaiheista, myös valmistusprosessin valvonnasta ja sitä vastaavista hyväksymiskriteereistä, niin että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon valmistuksessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa

— keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi

— kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta

— steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisista menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista

— yksityiskohtainen eräkaava.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

b) Tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin välivaiheissa suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on tuotantoprosessin yhdenmukaisuuden varmistaminen, on toimitettava.

Nämä tarkastukset ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analyysimenetelmän käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuusmäärityksiä (tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Sama pätee tilanteessa, jossa lopputuotteen laadunvarmistus riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisilta osiltaan määritelty sen valmistusmenetelmän perusteella.

▼M2

c) Valmistusprosessissa käytettyjen kriittisten vaiheiden tai kriittisten määritelmien validointitutkimusten kuvaus, dokumentointi ja tulokset on toimitettava.

3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus

a) Kaikki apuaineen/apuaineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava, missä kutakin ainetta prosessissa käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivien 78/25/ETY ja/tai 94/36/EY vaatimukset. Lisäksi väriaineiden on täytettävä direktiivissä 95/45/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, vahvistetut puhtauskriteerit.

b) Kunkin apuaineen osalta on selostettava yksityiskohtaisesti vaatimukset ja niiden perustelut. Analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava asiamukaisesti.

c) Erityistä huomiota on kiinnitettävä ihmisistä tai eläimistä peräisin oleviin apuaineisiin.

Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi: hakijan on osoitettava myös apuaineiden osalta, että lääke on valmistettu komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisesti.

Edellä mainittujen ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten TSE-todistus spongiformisia enkefalopatioita koskevan Euroopan farmakopean monografian soveltuvuudesta tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

d) Uudet apuaineet:

Niiden apuaineiden osalta, joita käytetään ensimmäistä kertaa lääkkeessä tai uudessa annostelureitissä, on ilmoitettava valmistusta, ominaispiirteitä ja tarkastuksia koskevat täydelliset tiedot sekä ristiviittaukset turvallisuutta koskeviin, tueksi esitettyihin sekä ei-kliinisiin että kliinisiin tietoihin aiemmin kuvatun vaikuttavaa ainetta koskevan esitysmuodon mukaisesti.

Yksityiskohtaiset kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot sisältävä asiakirja on esitettävä. Tietojen on oltava samassa järjestyksessä kuin moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevassa kohdassa.

Uusia apuaineita koskevat tiedot voidaan esittää erillisenä asiakirjana, jossa noudatetaan edellisissä kohdissa kuvattua esitysmuotoa. Jos hakija ei ole uuden apuaineen valmistaja, mainittu erillinen asiakirja on luovutettava hakijalle, jotta tämä voi toimittaa sen toimivaltaiselle viranomaiselle.

Lisätietoja uuden apuaineen toksisuustutkimuksista on annettava asiakirja-aineiston moduulissa 4.

Kliiniset tutkimukset on sisällytettävä moduuliin 5.

3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastusta varten lääkevalmisteen erä muodostuu samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää ±5 %:a valmistushetkellä.

Yksityiskohtaiset tiedot vaatimuksista (vapauttaminen ja kelpoisuusaika), perustelut niiden valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

▼M2

3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali

Lopullisen lääkevalmisteen testauksessa käytetyt vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti, jollei sitä ole tehty aiemmin vaikuttavaa ainetta koskevassa kohdassa.

3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä pakkausmateriaalista ja niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava. Vaatimusten on sisällettävä kuvaus ja tunnistus. Muut menetelmät (ei-farmakopea) on tarvittaessa sisällytettävä (validointeineen).

Ei-toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista toimitetaan vain lyhyt kuvaus. Toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista on annettava lisätiedot.

3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa; rokotteiden tapauksessa on annettava aiheelliset kumulatiivista säilyvyyttä koskevat tiedot.

c) Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

4. MODUULI 4: EI-KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

4.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 4 yleinen rakenne on seuraava:

— Sisällysluettelo

— Tutkimusraportit

  — *farmakologia,*

    — primaarinen farmakodynamiikka

    — sekundaarinen farmakodynamiikka

    — turvallisuuskysymyksiä koskeva farmakologia

    — farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

  — *farmakokinetiikka*

    — analyysimenetelmät ja validointiraportit

    — imeytyminen

    — jakautuminen

    — metaboloituminen

    — erittyminen

    — farmakokineettiset yhteisvaikutukset (ei-kliiniset)

    — muut farmakokineettiset tutkimukset

  — *toksikologia*

    — kerta-annoksen toksisuus

    — toistetun annoksen toksisuus

    — genotoksisuus

      — in vitro

      — in vivo (mukaan lukien hakemusta tukeva toksiko-kineettinen arviointi)

    — karsinogeenisuus

      — pitkäkestoiset tutkimukset

▼M2

— lyhytkestoiset ja keskimittaiset tutkimukset

— muut tutkimukset

— lisääntymis- ja kehitystoksisuus

— hedelmällisyys ja alkion alkuvaiheen kehitys

— alkion ja sikiön kehitys

— peri- ja postnataalikehitys

— tutkimukset, joissa jälkeläisille (nuorille eläimille) annetaan annos ja/tai niitä arvioidaan edelleen

— paikallinen siedettävyys

— *muut toksisuustutkimukset*

— antigeenisyys

— immuno-toksisuus

— mekaaniset tutkimukset

— riippuvuus

— metaboliitit

— epäpuhtaudet

— muut

— Kirjallisuusviitteet

4.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

(1) Farmakologisten ja toksikologisten kokeiden on osoitettava:

a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisillä; ne on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan

b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisissä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

Lääkäreille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä ja mahdollisista toksikologisista piirteistä.

(2) Biologisten lääkevalmisteiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän moduulin vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aiheiden induktio ja vuorovaikutus otetaan huomioon,

lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta/aineita epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.

(3) Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.

(4) Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

▼M2

4.2.1. *Farmakologia*

Farmakologinen tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

— Ensinnäkin ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvät toimet on tutkittava ja kuvattava riittävästi. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä tunnustettuja ja validoituja määrityksiä sekä in vivo että in vitro. Uudet kokeelliset tekniikat on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne voidaan toistaa. Tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia tai aikavaikutuskuvaajia. Jos mahdollista, vertailut on suoritettava sellaista ainetta tai sellaisia aineita koskeviin tietoihin, joilla on sama terapeuttinen vaikutus.

— Toiseksi hakijan on tutkittava aineen mahdolliset epätoivotut farmakodynaamiset vaikutukset fysiologisiin toimintoihin. Nämä tutkimukset on suoritettava sellaisilla altistuspitoisuuksilla, jotka vastaavat oletettua terapeuttista pitoisuusaluetta, tai sitä suuremmilla pitoisuuksilla. Kokeelliset tekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Kaikki epäillyt vaikutusten muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, on tutkittava.

Lääkkeen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen osalta vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai terapeuttiseen vaikutukseen. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän terapeuttisessa käytössä suositeltavaksi. Toisessa tapauksessa, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, tutkimuksen on määritettävä voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava.

4.2.2. *Farmakokinetiikka*

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien vaiheista organismissa, ja se kattaa näiden aineiden imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan (biotransformaation) ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa pääasiassa fysikaalisin, kemiallisin tai mahdollisesti biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse aineen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakautumisesta ja erittymisestä ovat välttämättömiä ihmisille tarkoitetun annostelun määrittämiseksi sekä kemoterapeuttisten aineiden (esim. antibiootit) ja sellaisten aineiden osalta, joiden käyttö riippuu niiden muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnosointikeinot).

In vitro -tutkimusten suorittamisen etuna on ihmisperäisen materiaalin käyttäminen ja sen vertaaminen eläinperäiseen materiaaliin (esim. proteiinin sitoutuminen, aineenvaihdunta, lääkeaineiden yhteisvaikutus).

Kaikkien farmakologisesti vaikuttavien aineiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen. Kun on kyse tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden uusista yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskokeet ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

Farmakokineettinen ohjelma on suunniteltava siten, että eläinten ja ihmisten välillä voidaan tehdä vertailuja ja johtaa tietoja.

4.2.3. *Toksikologia*

a) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuuskokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten ilmiöiden laadullista ja määrällistä tutkimista, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat itse tuotteessa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimus on suoritettava viraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

b) Toistetun annoksen toksisuus

▼M2

Toistetun annostelun toksisuustutkimuksen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka vaikuttavan aineen/aineiden yhdistelmän toistettu annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annosteluun.

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi tutkimusta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Sen tarkoituksena on kuvata mahdolliset haitalliset vaikutukset, joihin pitäisi kiinnittää huomiota kliinisissä tutkimuksissa. Kesto määritellään viraston julkaisemissa asiaa koskevissa ohjeissa.

c) Genotoksisuus

Mutageenisen ja klastogeenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöainekseen. Mutageeniset aineet voivat olla terveysvaara, sillä altistus mutageeneille tuo mukanaan sukusolujen mutaatioiden aiheutumisen vaaran, johon liittyy perittyjen sairauksien mahdollisuus, sekä vaaran somaattisista mutaatioista, myös syöpään johtavista. Nämä tutkimukset ovat pakollisia kaikille uusille aineille.

d) Karsinogeenisyys

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. Nämä tutkimukset on suoritettava kaikille lääkkeille, joiden kliinisen käytön odotetaan jatkuvan huomattavan pitkän kauden potilaan elämästä joko jatkuvasti tai ajoittain toistuvasti.

2. Näitä tutkimuksia suositellaan suoritettaviksi joillekin lääkkeille, jos niillä pelätään olevan karsinogeenistä potentiaalia, esim. tuote kuuluu samaan luokkaan tai sen rakenne on sama tai jos toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa on saatu aiheesta näyttöä.

3. Selvästi genotoksisia yhdisteitä koskevia tutkimuksia ei tarvita, sillä niiden katsotaan olevan toisissa lajeissa syöpää aiheuttavia aineita, jotka ovat vaaraksi ihmisille. Jos tällaista lääkettä aiotaan antaa jatkuvasti ihmisille, krooninen tutkimus saattaa olla tarpeen aikaisessa vaiheessa ilmenevien tuumorigeenisten vaikutusten havaitsemiseksi.

e) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- tai naaraspuolisten lisääntymistoimintojen mahdollinen huonontuminen ja haitalliset vaikutukset jälkeläisiin on tutkittava asianmukaisilla kokeilla.

Nämä kokeet käsittävät tutkimuksia vaikutuksista täysi-ikäisten urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin, tutkimuksia toksisista ja teratogeenisistä vaikutuksista kaikissa kehitysvaiheissa hedelmöittymisestä seksuaaliseen kypsyyteen sekä piilevät vaikutukset, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen on perusteltava riittävästi.

Lääkkeen aiotun käytön mukaan voi olla perusteltua suorittaa lisätutkimuksia, jotka käsittelevät kehittymistä, kun lääkettä annetaan jälkeläisille.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metaboloitumisen tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuuskokeissa.

Tutkimussuunnitelmaa määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

f) Paikallinen siedettävyys

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeen kanssa sen kliinisessä käytössä tapahtuvan annostelun vuoksi. Tut-

▼M2

kimusmenetelmän on oltava sellainen, että annostelun mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

Paikallista siedettävyyttä selvittävät kokeet on suoritettava valmisteella, jota kehitetään ihmisten käyttöön, ja käyttämällä kantaja- ja/tai apuaineita vertailuryhmän/ryhmien hoitamisessa. Positiiviset tarkastukset/vertailuaineet on otettava tarvittaessa mukaan.

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden suunnittelu (lajien valinta, kesto, annostelutiheys- ja reitti, annokset) riippuvat tutkittavasta ongelmasta ja ehdotetuista annosteluolosuhteista kliinisessä käytössä. Paikallisten vaurioiden palautuvuus on tutkittava tarvittaessa.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset voidaan korvata validoiduilla in vitro -kokeilla, jos tutkimustulokset ovat yhtä laadukkaita ja käyttökelpoisia turvallisuuden arviointitarkoituksessa.

Iholle käytettävien (esim. dermaali, rektaali, vagina) kemikaalien osalta herkistymispotentiaali on arvioitava vähintään yhdellä tällä hetkellä saatavilla olevista testeistä (eläinkokeet tai imusolmuketesti).

5. MODUULI 5: KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

5.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 5 yleinen rakenne on seuraava:

— Kliinisten tutkimusraporttien sisällysluettelo

— Kaikki kliiniset tutkimukset sisältävä luettelo

— Kliiniset tutkimusraportit

  — *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

    — Biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit

    — Biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit

    — In vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportti

    — Bioanalyyttisia ja analyyttisia menetelmiä käsittelevät raportit

  — *Ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevat farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

    — Plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevät tutkimusraportit

    — Maksan aineenvaihduntaa ja yhteisvaikutusta käsittelevät tutkimusraportit

    — Muita ihmisperäisiä biomateriaaleja käsittelevät tutkimusraportit

  — *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

    — Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

    — Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

    — Sisäsyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

    — Ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

    — Populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit

  — *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

    — Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

    — Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

▼M2

— *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

— Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

— Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

— Useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit, mukaan luettuna muodolliset integroidut analyysit, meta-analyysit ja eri alojen tutkimustuloksia yhdistävät ”*bridging*”-analyysit

— Muut tutkimusraportit

— *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

— Kirjallisuusviitteet

5.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

a) On oltava mahdollista muodostaa 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset. Näin ollen vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten tutkimusten tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.

b) Kliinisiä tutkimuksia on aina edellettävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen moduulin 4 vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen tutkimuksen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan luettuna kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien kliinisten kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn tutkimuksen luonteen, laajuuden ja keston perusteeksi; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettäessä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on käytettävä kaikki saatavilla olevat keinot sen varmistamiseksi, että infektoivien tekijöiden tartunnalta vältytään ennen tutkimuksen aloittamista.

c) Myyntiluvan haltijoiden on huolehdittava järjestelyistä sen takaamiseksi, että tärkeimmät kliinisiä tutkimuksia koskevat asiakirjat (myös tapausselostelomakkeet), jotka eivät liity tutkimushenkilöiden terveydentilaa koskeviin tietoihin, säilytetään tiedot omistavan tahon hallussa:

— vähintään 15 vuoden ajan tutkimuksen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen

— tai vähintään kahden vuoden ajan ensimmäisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan yhteisössä ja kun myyntilupahakemuksia ei ole vireillä tai tarkasteltavana Euroopan yhteisössä

— tai vähintään kahden vuoden ajan siitä, kun tutkitun lääkkeen kliininen kehittäminen on virallisesti lopetettu.

Tutkimushenkilön terveydentilaa koskevat tiedot on säilytettävä sovellettavan lainsäädännön mukaisesti sekä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton noudattaman enimmäisajan mukaisesti.

Asiakirjoja voidaan kuitenkin säilyttää pidempään, jos sitä vaaditaan sovellettavissa säännöissä tai tutkimuksen teettäjän kanssa tehdyssä sopimuksessa. Tutkimuksen teettäjän vastuulla on ilmoittaa sairaalalle, laitokselle tai vastaanotolle ajankohdasta, josta alkaen asiakirjoja ei enää tarvitse säilyttää.

Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut tutkimukseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa. Tällaisia asiakirjoja ovat: tutkimussuunnitelma, mukaan luettuna tutkimuksen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet,

▼M2

joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta; tavanomaiset toimintamenettelyt; kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista; tutkijan esite; jokaisen tutkimushenkilön tapausselostelomake; loppukertomus; tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla. Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppukertomus viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Euroopan yhteisössä toteutettujen tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on tehtävä lisäjärjestelyjä asiakirjojen arkistoimiseksi direktiivin 2001/20/EY säännösten mukaisesti ja yksityiskohtaisten ohjeiden täytäntöön panemiseksi.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

d) Jokaista kliinistä tutkimusta koskevien tietojen on oltava puolueettomien päätelmien tekemiseksi riittävän yksityiskohtaisia, ja niiden on käsitettävä:

— tutkimussuunnitelma, joka sisältää tutkimuksen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja yksityiskohtaiset tiedot tutkittavasta lääkkeestä

— tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla

— tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa sekä tutkimuspaikka, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, mukaan luettuna kutakin tutkimushenkilöä koskevat tapausselostelomakkeet

— tutkijan, ja monikeskustutkimusten osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppukertomus.

e) Edellä tarkoitetut kliinisten tutkimusten tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.

Tutkijan on tutkimusten päätelmissä esitettävä mielipiteensä valmisteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, toleranssista ja tehosta sekä annettava kaikki muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoa sekä tarvittaessa mahdollisia erityisiä varotoimenpiteitä ja yliannostuksen kliinisistä oireita. Monikeskustutkimusta koskevassa kertomuksessa päätutkijan on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskusten puolesta.

f) Kliinisistä havainnoista on jokaisen tutkimuksen osalta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:

1) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;

2) tutkittavien potilasryhmien valinta ja ikäjakauma sekä vertailevat kokeet;

3) tutkimuksen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;

4) jos vertailevat tutkimukset suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:

— lainkaan hoitoa

— plaseboa

— muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus

— muuta kuin lääkehoitoa;

5) havaittujen epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys;

▼M2

6) yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;

7) tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;

8) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusjärjestelyt ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.

g) Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:

1) mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vierottamisen vaikeuden merkeistä;

2) yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;

3) arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden sulkeminen pois tutkimuksista;

4) tutkimuksen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.

h) Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.

i) Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten tutkimusten aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on prekliinisiä toksikologisia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.

j) Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on ilmoitettava toistettua annostelua seuraavasta farmakologisten vaikutusten muuntumisesta ja annostelun määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön.

5.2.1. *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

On toimitettava biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit, biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit, in vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportit sekä tiedot bioanalyyttisista ja analyyttisista menetelmistä.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi 10 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta.

5.2.2. *Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

Tässä liitteessä ”ihmisperäisillä biomateriaaleilla” tarkoitetaan proteiineja, soluja, kudoksia ja niihin liittyviä ihmisestä peräisin olevia materiaaleja, joita käytetään in vitro tai ex vivo lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien arviointiin.

Tältä osin on toimitettava raportit plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevistä tutkimuksista, maksan aineenvaihduntaa ja vaikuttavan aineen yhteisvaikutusta käsittelevistä tutkimuksista sekä muita ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevista tutkimuksista.

5.2.3. *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

— imeytyminen (nopeus ja määrä)

— jakautuminen

— metaboloituminen

— erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

▼M2

Tavanomaisten useisiin näytteisiin perustuvien farmakokineettisten tutkimusten lisäksi myös kliinisten tutkimusten aikana kerättyihin näytteisiin perustuvia populaatiofarmakokineettisiä analyyseja voidaan käyttää niiden kohtien osoittamisessa, jotka koskevat sisä- ja ulkosyntyisten tekijöiden osuutta annoksen ja farmakokineettisen vaikutuksen suhteeseen. Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveillä ihmisillä ja potilailla käsittelevät tutkimusraportit, sisä- ja ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit sekä populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit on esitettävä.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.4. *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan luettuna:

— annos/vaikutus-suhde ja sen suhde aikaan

— perustelut annostelulle ja annosteluolosuhteille

— vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisellä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.5. *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

Yleensä kliiniset tutkimukset on suoritettava vertailevina kliinisinä tutkimuksina, jotka on mahdollisuuksien mukaan satunnaistettu ja joissa on käytetty tarvittaessa vertailukohtana plaseboa ja tunnettua lääkettä, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu; kaikki muut tutkimusjärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauskohtaisesti, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista ja hoitotarkoituksesta; siten joissakin tapauksissa voi olla tarkoituksenmukaisempaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

(1) Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, kun on kyse tutkimuksesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokko-menetelmää.

(2) Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottoperusteista (myös tutkimuksen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyystasosta ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren tutkimushenkilömäärän ottamisen tutkimukseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua tutkimusta.

Turvallisuustietojen tarkastelussa otetaan huomioon komission julkaisemat ohjeet ja etenkin annoksen muuttumiseen johtaneet tekijät ja tarve samanaikaiseen muuhun lääkitykseen, vakavat epätoivotut vaikutukset, tutkimushenkilöiden keskeyttämisen syyt ja kuolemantapaukset. On annettava myös tiedot erityisen alttiista potilaista tai potilasryhmistä sekä

▼M2

kiinnitettävä erityistä huomiota pieneen määrään potilaita, jotka ovat mahdollisesti vaarassa, kuten lapset, raskaana olevat, heikentyneessä terveydentilassa olevat vanhukset, huomattavista aineenvaihdunnan häiriöistä tai erityshäiriöistä kärsivät jne. Turvallisuuden arvioinnin vaikutukset lääkkeen mahdollisiin käyttötarkoituksiin on ilmoitettava.

5.2.5.2. Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit

Nämä raportit on annettava.

5.2.6. *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

Jos lääkkeelle on jo myönnetty myyntilupa yhteisön ulkopuolisissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava, mikäli mahdollista, lääkkeen käytön laajuutta näissä maissa koskevien lukujen kanssa.

5.2.7. *Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot*

Viraston julkaisemien ohjeiden mukaisesti annetut tapausselostuslomakkeet ja yksittäiset potilastiedot annetaan ja esitetään samassa järjestyksessä kuin tutkimusraportit ja luokitellaan tutkimuskohtaisesti.

II OSA

**ERITYISET MYYNTILUPA-ASIAKIRJAT JA VAATIMUKSET**

Joillakin lääkkeillä on erityisominaisuuksia, joiden vuoksi kaikkia tämän liitteen I osassa vahvistettuja myyntilupahakemuksille asetettuja vaatimuksia on tarpeen mukauttaa. Näiden erityistilanteiden huomioon ottamiseksi hakijoiden on noudatettava asianmukaista ja tilanteeseen soveltuvaa asiakirjojen esitystapaa.

1. LÄÄKKEEN VAKIINTUNUT KÄYTTÖ

Seuraavat erityissäännöt koskevat lääkkeitä, joiden vaikuttavalla aineella tai vaikuttavilla aineilla on 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa tarkoitettu vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Hakijan on toimitettava tämän liitteen I osassa tarkoitetut moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot.

Moduulien 4 ja 5 osalta yksityiskohtaisessa tieteellisessä julkaisuluettelossa on käsiteltävä seuraavia ei-kliinisiä ja kliinisiä tekijöitä.

Lääkkeen vakiintuneen käytön osoittamiseen sovelletaan seuraavia erityissääntöjä:

a) Tekijät, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta:

— aineen käytössäoloaika

— käytetyt määrät

— ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä) ja

— tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus.

Tämän vuoksi eri aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkevalmisteena yhteisössä.

b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki turvallisuuden ja/tai tehon arvioinnin näkökohdat, ja siinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Lääkkeen vakiintunutta käyttöä koskevien sääntöjen osalta on tarpeen erityisesti pitää mielessä, että testeihin ja tutki-

▼M2

muksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakemuksessa annetaan asianmukaisesti selvitys ja perusteet näiden lähteiden käytölle.

c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi turvallisuus- ja/tai tehotason osoitusta voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

d) Ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu markkinoille saattamista koskeva lupa valmisteiden eroista huolimatta.

e) Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

2. OLENNAISILTA OSILTAAN SAMANLAISET LÄÄKKEET

a) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan i alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot, edellyttäen, että alkuperäisen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen luvanhaltijan moduulien 4 ja 5 mukaisiin tietoihin.

b) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset eli geneeriset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot sekä alkuperäisen lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot, edellyttäen, että kyseinen alkuperäinen lääke ei ole biologinen lääke (ks. II osan kohta 4, samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet).

Näihin tuotteisiin liittyvissä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä on keskityttävä etenkin seuraaviin tekijöihin:

— perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi lääkkeeksi

— ehdotettu yhteenveto vaikuttavan aineen/aineiden erien sekä lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa varastoinnin aikana syntyvistä hajoamistuotteista) markkinoille saatettavan valmisteen käyttöä varten sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi

— biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty biologista hyväksikäytettävyyden ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti

— aineen ja asianomaisen hakemuksen kannalta olennaisten julkaisujen päivitys. Tässä tarkoituksessa saatetaan hyväksyä vertaisarviointijulkaisujen artikkeleiden mainitseminen

— valmisteyhteenvedon kaikki kohdat, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ominaisuuksien ja/tai sen terapeuttisen luokan kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen ja/tai lisätutkimusten avulla

— hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus, jos hakemuksessa ilmoitetaan kyseessä olevan olennaisilta osiltaan samanlaisuus.

3. ERITYISTILANTEISSA VAADITTAVAT LISÄTIEDOT

Jos olennaisilta osiltaan samanlaisen lääkkeen vaikuttava aine sisältää saman terapeuttisen osan kuin alkuperäinen hyväksytty valmiste, joka on liitetty eri suolan tai esterin yhdistelmään tai johdannaiseen, on osoitettava, että kyseisen osan farmakokinetiikka, farmakodynamiikka ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla

▼M2

tavalla. Mikäli näin ei ole, yhdistelmää pidetään uutena vaikuttavan aineena.

Jos lääke on tarkoitettu erilaiseen terapeuttiseen käyttöön tai on eri lääkemuodossa tai on tarkoitettu annosteltavaksi eri reittiä tai eri annoksina, tarpeellisten toksikologisten, farmakologisten ja/tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

4. SAMANKALTAISET BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohdan säännökset saattavat olla riittämättömiä biologisten lääkevalmisteiden tapauksessa. Jos olennaisilta osiltaan samankaltaisilta (geneerisiltä) valmisteilta vaadittavien tietojen avulla ei pystytä osoittamaan kahden biologisen lääkkeen samankaltaisuutta, on toimitettava lisätietoja ja etenkin toksikologisia ja kliinisiä tietoja.

Jos tämän liitteen I osan kohdassa 3.2 tarkoitettu biologinen lääke, joka liittyy alkuperäiseen lääkkeeseen, jolle on annettu myyntilupa yhteisössä, on erillisen hakemuksen kohteena tietosuojakauden päätymisen jälkeen, noudatetaan seuraavassa kuvattavaa menettelyä.

— Toimitettavat tiedot käsittävät vähintään moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset (farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset) tiedot, joita täydennetään biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla. Lisätietojen (ts. toksikologisten ja muiden ei-kliinisten ja aiheellisten kliinisten tietojen) tyypistä ja määrästä päätetään tapauskohtaisesti asiaankuuluvien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

— Biologisten lääkevalmisteiden moninaisuuden vuoksi toimivaltainen viranomainen päättää, onko tarpeen vaatia moduuleissa 4 ja 5 määriteltyjä tutkimuksia ottaen huomioon kunkin lääkkeen erityispiirteet.

Noudatettavia yleisiä periaatteita käsitellään ohjeissa, joissa otetaan huomioon viraston julkaiseman asianomaisen biologisen lääkkeen ominaispiirteet. Jos lääkkeellä, jolle on myönnetty alkuperäinen lupa, on useampi kuin yksi käyttötarkoitus, samankaltaiseksi ilmoitetun lääkkeen teho ja turvallisuus on perusteltava tai tarvittaessa osoitettava erikseen kunkin ilmoitetun käyttötarkoituksen osalta.

5. KIINTEÄT YHDISTELMÄLÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan b alakohtaan perustuvat hakemukset koskevat vähintään kahdesta sellaisesta aineesta valmistettuja lääkkeitä joille ei ole aiemmin annettu lupaa yhdistelmälääkkeenä.

Näiden hakemusten osalta on toimitettava kiinteän yhdistelmälääkkeen koko asiakirja-aineisto (moduulit 1–5). Tarvittaessa on annettava tiedot valmistuspaikoista ja vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista.

6. LUPAHAKEMUSASIAKIRJAT POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Kuten 22 artiklassa säädetään, jos hakija voi esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

— vaikutukset, joita kyseisellä valmisteilla esitetään olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä, tai

— tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka

— olisi vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

myyntilupaan voidaan liittää tiettyjä erityisvelvoitteita.

Täytettäviä velvollisuuksia voivat olla seuraavat:

— hakijan on suoritettava toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määräajassa tutkimusohjelma, joka toimii hyöty-haittasuhteen uudelleenarvioinnin perustana

— kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteelli-

▼M2

sen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden tapauksessa valtuutetun henkilön toimesta

— pakkausselosteessa ja kaikissa lääketieteellisissä tiedoissa on kiinnitettävä lääkärin huomio siihen tosiasiaan, ettei kyseistä lääkettä koskevia tietoja ole näiltä osin toistaiseksi käytettävissä.

7. SEKAMUOTOISET MYYNTILUPAHAKEMUKSET

Esitysmuodoltaan poikkeavilla myyntilupahakemuksilla tarkoitetaan myyntilupahakemusasiakirjoja, joissa moduuli 4 ja/tai moduuli 5 käsittää hakijan suorittamia suppeita ei-kliinisiä ja/tai kliinisiä tutkimuksia koskevia raportteja sekä bibliografiset viitetiedot. Kaikkien muiden moduulien on noudatettava tämän liitteen I osan rakennetta. Toimivaltainen viranomainen hyväksyy hakijan esitysmuodon tapauskohtaisesti.

III OSA

**ERITYISET LÄÄKEVALMISTEET**

Tässä osassa vahvistetaan erityisvaatimukset, jotka koskevat tunnistettujen lääkkeiden luonnetta.

1. BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

1.1. **Veriplasmasta peräisin olevat Lääkkeet**

Ihmisen verestä tai veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden kohdalla moduulista 3 poiketen lähtö- ja raaka-aineisiin liittyviä tietoja koskevien säännösten asiakirjavaatimukset voidaan korvata ihmisen verestä tai veriplasmasta valmistettujen lähtöaineiden osalta veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla (Plasma Master File), joka on osoitettava todistuksin tämän osan mukaisesti.

a) Periaatteet

Tässä liitteessä:

— ”veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (*Plasma Master File*) tarkoitetaan myyntilupa-asiakirjoista erillistä asiakirjaa, jossa on olennaiset yksityiskohtaiset tiedot ihmisen koko sen veriplasman ominaispiirteistä, jota käytetään lähtöaineena ja/tai raaka-aineena välituotefraktioiden tai apuaineiden ja vaikuttavien aineiden ainesosien valmistuksessa, jotka kuuluvat neuvoston direktiivin 93/42/ETY muuttamisesta ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia pysyviä johdannaisia sisältävien lääkinnällisten laitteiden osalta annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2000/70/EY ([1]) tarkoitettuihin lääkkeisiin ja lääkinnällisiin laitteisiin.

— Ihmisen veriplasman fraktiointia/prosessointia harjoittavien kaikkien keskusten ja laitosten on laadittava veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa tarkoitetut asiaankuuluvat yksityiskohtaiset tiedot ja huolehdittava niiden ajantasaisuudesta.

— Myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja virastolle tai toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos myyntiluvan hakija tai haltija on eri henkilö kuin veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan haltija, veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on annettava myyntiluvan hakijan tai haltijan saataville toimivaltaiselle viranomaiselle toimittamista varten. Joka tapauksessa myyntiluvan hakija tai haltija on vastuussa lääkkeestä.

— Myyntiluvan arvioinnista vastaavan toimivaltaisen viranomaisen on lykättävä päätöksentekoa kunnes virasto on myöntänyt todistuksen.

— Myyntilupa-asiakirjoissa, jotka koskevat ihmisen veriplasmasta valmistettua ainesosaa, on viitattava lähtö-/raaka-aineena käytettyä veriplasmaa vastaavaan veriplasman päätiedot sisältävään asiakirjaan.

b) Sisältö

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on oltava 109 artiklan, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2002/98/EY, joka koskee luovuttajille ja luovutusten tutkimiselle asetettavia vaatimuksia, mukaiset tiedot lähtö-/raaka-aineena käytetystä veriplasmasta, ja etenkin seuraavat tiedot:

([1]) EYVL L 313, 13.12.2000, s. 22.

▼M2

(1) Veriplasman alkuperä

(i) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa veri/veriplasma kerätään, mukaan luettuna tarkastus ja hyväksyntä, ja epidemiologiset tiedot veren välityksellä tarttuvista infektioista

(ii) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa luovutettu veri ja plasmaseokset testataan, myös tarkastusta ja hyväksyntää koskevat tiedot

(iii) veren/veriplasman luovuttajia koskevat valinta-/poissulkemisperusteet

(iv) käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla jokainen luovutettu verierä voidaan jäljittää veren/veriplasman keruulaitoksesta lopputuotteisiin asti ja päinvastoin.

(2) Veriplasman laatu ja turvallisuus

(i) yhdenmukaisuus Euroopan farmakopean monografioiden kanssa

(ii) luovutetun veren/veriplasman ja seosten testaus infektoivien aineiden varalta, myös testimenetelmiä koskevat tiedot ja plasmaseosten osalta käytettyjen testien validointitiedot

(iii) veren ja veriplasman keruussa käytettävien pussien tekniset tiedot, myös käytettyjä antikoagulantteja koskevat tiedot

(iv) veriplasman varastointia ja kuljetusta koskevat vaatimukset

(v) menettelyt, joita noudatetaan mahdollisten odotus- tai karanteeniaikojen tapauksessa

(vi) plasmaseosten ominaispiirteet.

(3) Lääkevalmistajan ja/tai veriplasman fraktioinnista/prosessoinnista vastaavien tahojen sekä veren/plasman keräämisestä ja testauksesta vastaavien keskusten tai laitosten välillä käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla määritellään näiden tahojen vuorovaikutusta koskevat vaatimukset ja niiden välillä sovitut laatuvaatimukset.

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on lisäksi oltava luettelo lääkkeistä, joiden osalta veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on voimassa, riippumatta siitä, onko lääkkeille annettu myyntilupa vai onko niitä koskeva lupahakemus vielä käsiteltävänä, mukaan luettuna hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa annetun direktiivin 2001/20/EY 2 artiklassa tarkoitetut lääkkeet.

c) Arviointi ja todistusten antaminen

— Niistä lääkkeistä, joille ei ole vielä annettu myyntilupaa, kyseisen luvan hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen asiakirja-aineisto, jonka ohessa on oltava erillinen veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, mikäli sellaista ei ennestään ole.

— Virasto suorittaa veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena veriplasman päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on saatettava ajan tasalle ja siitä on annettava uusi todistus vuosittain.

— Veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan ehtoihin myöhemmin tehtävissä muutoksissa on noudatettava arviointimenettelyä, joka vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 542/95 ([1]) ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 ([2]) soveltamisalaan kuuluvan, myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimisesta. Näiden muutosten arviointiperusteet vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003.

([1]) EUVL L 55, 13.3.1995, s. 15.
([2]) EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1.

▼M2

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa markkinoille saattamista koskevan luvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) toisessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan sellaisia verestä/veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, joiden markkinoille saattamista koskeva lupa on rajattu koskemaan vain yhtä jäsenvaltiota, kyseisen veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa asianomaisen jäsenvaltion kansallinen toimivaltainen viranomainen.

1.2. **Rokotteet**

Ihmisille annettavien rokotteiden osalta moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevista säännöksistä poiketen noudatetaan seuraavia vaatimuksia, kun menettelyn olennaisena osana ovat rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat (*Vaccine Antigen Master File system*).

Muiden kuin influenssarokotteiden myyntilupahakemusten on sisällettävä rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja rokotteen jokaisesta vaikuttavana aineena olevasta antigeenista.

a) P e r i a a t t e e t

Tässä liitteessä:

— ”rokoteantigeenin päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (*Vaccine Antigen Master File*) tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, jossa on olennaiset biologiset, farmaseuttiset ja kemialliset yksityiskohtaiset tiedot jokaisesta kyseisen lääkevalmisteen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

— Rokote voi sisältää yhden rokoteantigeenin tai useita erillisiä rokoteantigeenejä. Vaikuttavia aineita on yhtä monta kuin rokotteen sisältämiä antigeenejä.

— Yhdistelmärokote sisältää vähintään kaksi erillistä rokoteantigeeniä, joiden tarkoituksena on ehkäistä yhden tai useamman infektiotaudin puhkeaminen.

— Monovalentti rokote sisältää yhden rokoteantigeenin, jonka tarkoituksena on ehkäistä yhden infektiotaudin puhkeaminen.

b) S i s ä l t ö

Rokoteantigeenin päätiedot sisältävässä asiakirjassa on esitettävä seuraavat tiedot, jotka saadaan moduulin 3 asiaankuuluvasta osasta (vaikuttava aine), joka käsittelee tämän liitteen I osassa kuvailtuja laadullisia tietoja.

Vaikuttava aine

1. yleiset tiedot, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuus

2. vaikuttavan aineen valmistusta koskevat tiedot: tässä kohdassa on annettava tiedot valmistusprosessista, lähtö- ja raaka-aineista, tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden johdosta toteutetuista erityistoimista sekä vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista ja sen resursseista ja välineistä

3. vaikuttavan aineen ominaispiirteiden kuvaus

4. vaikuttavan aineen laadunvalvonta

5. referenssistandardi ja -asiakirjat

6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

7. vaikuttavan aineen säilyvyys.

▼M2

c) Arviointi ja todistusten antaminen

— Uusien rokotteiden osalta, jotka sisältävät uutta rokoteantigeenia, hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen myyntilupa-asiakirja-aineisto, joka käsittää kaikki rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat, jotka vastaavat jokaista uuden rokotteen sisältämää yksittäistä rokoteantigeenia, jos yksittäisestä rokoteantigeenista ei ole ennestään päätiedot sisältävää asiakirjaa. Virasto suorittaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Ensimmäistä luetelmakohtaa sovelletaan myös kaikkiin sellaisiin rokotteisiin, jotka käsittävät rokoteantigeenien uuden yhdistelmän, riippumatta siitä, sisältyykö yksi tai useampi kyseisistä rokoteantigeenistä jo yhteisössä hyväksyttyyn rokotteeseen.

— Virasto suorittaa tieteellisen ja teknisen arvioinnin rokoteantigeenin päätiedot sisältävään asiakirjaan tehdyille muutoksille yhteisössä hyväksytyn rokotteen osalta komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003 vahvistetun menettelyn mukaisesti. Myönteisen arvioinnin tuloksena virasto antaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävälle asiakirjalle yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) ensimmäisessä, toisessa ja kolmannessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan rokotetta, jonka myyntilupaa ei ole annettu/ei anneta yhteisön menettelyä noudattaen, ja sillä edellytyksellä, että hyväksytty rokote sisältää rokoteantigeenejä, joita ei ole arvioitu yhteisön menettelyä noudattaen, kyseisen rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa kansallinen toimivaltainen viranomainen, joka on antanut myyntiluvan.

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa myyntiluvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

2. RADIOFARMASEUTTISET LÄÄKEVALMISTEET JA PREKURSORIT

2.1. **Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet**

Tässä kohdassa 6 artiklan 2 kohtaan ja 9 artiklaan perustuvissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot:

*Moduuli 3*

a) Radiofarmaseuttisessa valmistesarjassa, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimittanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidi. Radiofarmaseuttisten valmistesarjojen valmistusmenetelmän kuvaukseen on sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot valmistesarjasta ja radioaktiivisen lääkkeen valmistukseen liittyvästä suositellusta lopullisesta prosessoinnista. Radionuklidia koskevat vaatimukset on esitettävä tarvittaessa Euroopan farmakopean yleismonografian tai yksittäisten monografioiden mukaisesti. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on selostettava. Radioleimatun yhdisteen rakenne on myös kuvattava.

Radionuklidien osalta on annettava selvitys niihin liittyvistä ydinreaktioista.

Generaattorissa sekä emo- että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

b) Radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus.

c) Lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.

▼M2

d) Kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakautumiseen on ilmoitettava.

e) Radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiviteetti on esitettävä.

f) Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytärradionuklideja koskevista tutkimuksista. Generaattorieluaattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.

g) Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona koskee ainoastaan radiofarmaseuttisia valmistesarjoja. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelleinä tiettynä päivänä ja tarvittaessa tiettynä aikana yhdessä aikavyöhykeviitteen kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.

h) Valmistussarjojen osalta lopputuotteen vaatimuksiin sisältyy tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.

i) Tiedot radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä on esitettävä. Monikäyttöruiskepulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

*Moduuli 4*

Toksisuuden tiedetään voivan liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnissa on sen vuoksi tarkasteltava lääkkeille asetettuja vaatimuksia ja säteilyannokseen liittyviä seikkoja. Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboiduista säteilyannoksista on laskettava määritellyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti annostelureiteittäin.

*Moduuli 5*

Kliinisten tutkimusten tulokset annetaan tarvittaessa jollei kliinisissä katsauksissa ole toisin perusteltu.

2.2. **Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit**

Vain radioleimaustarkoituksiin käytettävän radiofarmaseuttisen prekursorin erityistapauksessa ensisijaisena tavoitteena on esittää tietoja, jotka koskevat radioleimauksen huonoa tehoa tai radioleimatun konjugaatin erottamista in vivo, ts. kysymyksiä, jotka liittyvät vapaan radionuklidin vaikutuksiin potilaassa. Lisäksi on tarpeen esittää asiaankuuluvia tietoja ammatinharjoittamisessa ilmenevistä riskeistä eli sairaalahenkilökunnan ja ympäristön altistumisesta säteilylle.

Etenkin seuraavat tiedot on toimitettava soveltuvin osin:

*Moduuli 3*

Moduulin 3 säännökset koskevat soveltuvin osin edellä (luetelmakohdissa a–i) määriteltyjen radiofarmaseuttisten prekursoreiden rekisteröintiä.

*Moduuli 4*

Kerta-annoksen ja toistetun annostelun toksisuuden osalta on toimitettava niiden tutkimusten tulokset, jotka on tehty noudattaen neuvoston direktiivillä 87/18/ETY(4) ja 88/320/ETY(5) vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön periaatteita koskevia säännöksiä, jolleivät muut toimet ole perusteltuja.

Radionuklidin mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ei pidetä hyödyllisinä tässä nimenomaisessa tapauksessa.

Kemiallista toksisuutta ja asiaankuuluvan ”kylmän” nuklidin dispositiota koskevat tiedot on esitettävä.

▼M2

*Moduuli 5*

Sellaisista kliinisistä tutkimuksista saatuja kliinisiä tietoja, joissa on käytetty itse prekursoria, ei pidetä asiaankuuluvina yksinomaan radioleimaustarkoituksiin käytettävien radiofarmaseuttisten prekursoreiden erityistapauksessa.

On kuitenkin esitettävä tiedot, joiden avulla osoitetaan radiofarmaseuttisen prekursorin kliininen hyöty, kun prekursori on kiinnittynyt relevantteihin kantajamolekyyleihin.

3. HOMEOPAATTISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä kohdassa vahvistetaan moduulien 3 ja 4 soveltamista koskevat erityissäännökset 1 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden osalta.

*Moduuli 3*

Moduulin 3 säännöksiä sovelletaan asiakirjoihin, jotka annetaan 15 artiklan mukaisessa, 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistetussa rekisteröinnissä, sekä 16 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja muita homeopaattisia lääkevalmisteita koskevia lupia varten toimitettaviin asiakirjoihin seuraavassa esitettävin muutoksin.

a) Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on annettava.

b) Lähtöaineiden tarkastus

Hakemuksen ohessa olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen asti. Jos mahdollista, vahvuusmäärityksen suorittamista edellytetään, jos läsnä on toksisia aineita ja jos lisättävän laimennuksen laatua ei voida valvoa korkean laimennusasteen vuoksi. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopulliseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asiaankuuluvassa monografiassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät sisälly Euroopan farmakopeaan, noudatetaan jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevan farmakopean valmistusmenetelmiä.

c) Lopputuotteen tarkastukset

Lopullisiin homeopaattisiin lääkevalmisteisiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia, joista poikkeamiselle hakijan on esitettävä asianmukaiset perusteet.

Kaikki toksikologisesti relevantit aineet on tunnistettava ja niille on tehtävä vahvuusmääritykset. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti relevanttien aineiden tunnistaminen ja/tai vahvuusmääritysten tekeminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessiin validoinnin avulla.

d) Säilyvyyskokeet

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisia kantoja koskevat säilyvyystiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista saataviin laimennuksiin/trituraatioihin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai vahvuusmääritys ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

▼M2

*Moduuli 4*

Moduulin 4 säännöksiä sovelletaan 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistettuun rekisteröintiin seuraavien erittelyjen mukaisesti.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

4. ROHDOSVALMISTEET

Rohdosvalmisteita koskevissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot.

*Moduuli 3*

Moduulin 3 säännöksiä, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuutta, sovelletaan rohdosvalmisteita koskeviin lupiin. Hakemuksen tekohetkellä vallitseva tieteellisen tietämyksen tila on otettava huomioon.

Rohdosvalmisteille ominaisia seuraavia näkökohtia on tarkasteltava:

(1) Kasviperäiset aineet ja rohdosvalmisteet

Tässä liitteessä ”kasviperäisillä aineilla ja rohdosvalmisteilla” tarkoitetaan samaa kuin ilmauksella herbal drugs and herbal drug preparations, sellaisina kuin ne määritellään Euroopan farmakopeassa.

Kasviperäisen aineen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, kasviperäisen aineen määritelmä, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Rohdosvalmisteen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, rohdosvalmisteen määritelmä, kasviperäisen aineen suhde kasvirohdostuotteeseen, uuttoliuotin/-liuottimet, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden rakennetta koskevan jakson tueksi esitettävien asiakirjojen on sisällettävä kuvaus fyysisestä muodosta, tunnetun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavista ainesosista tai merkkiaineista (molekyylikaava, suhteellinen molekyylimassa, rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa) sekä muista ainesosista.

Kasviperäisen aineen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin toimittajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista paikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän kasviperäisen aineen valmistukseen/keruuseen ja testaukseen.

Rohdosvalmisteen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista valmistuspaikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän rohdosvalmisteen valmistukseen ja testaukseen.

Kasviperäisen aineen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus kasvintuotannosta ja kasvien keruusta, mukaan luettuna lääkekasvin maantieteellinen alkuperä sekä korjuu-, kuivatus- ja varastointiolosuhteet.

Rohdosvalmisteen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus rohdosvalmisteen valmistuksesta, mukaan luettuna prosessoinnin, liottimien ja reagenttien sekä puhdistusvaiheiden ja standardoinnin kuvaus.

Valmistusprosessin kehittämisen osalta on annettava tarvittaessa lyhyt kuvaus kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. On annettava soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytetyn kasviperäisen aineen/aineiden ja hakemuksen kohteena olevassa kasvirohdosvalmisteessa vaikuttavana aineena olevan kasviperäi-

▼M2

sen aineen/aineiden ja kasvirohdosvalmisteen/-valmisteiden kasvien kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista.

Kasviperäisen aineen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvitieteellisistä, makroskooppisista ja mikroskooppisista ominaisuuksista, kasvin kemiallisesta rakenteesta sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Rohdosvalmisteen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvia ja sen kemiallista rakennetta kuvaavista ominaisuuksista sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat vaatimukset on ilmoitettava.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat analyyttiset testimenetelmät on ilmoitettava.

Analyyttisten menetelmien validoinnin osalta on ilmoitettava soveltuvat tiedot analyyttisesta validoinnista, mukaan luettuna kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä analyyttisiä menetelmiä koskevat kokeelliset tiedot.

Laadunvalvontaa koskevien analyysien osalta on annettava soveltuvat tiedot eristä ja niiden laadunvalvonnan tuloksista kasviperäisen aineen/-aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden osalta, myös farmakopean mukaisten aineiden osalta.

Soveltuvat tiedot kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevien vaatimusten perusteluista on annettava.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä referenssistandardeja tai referenssimateriaalia koskevat soveltuvat tiedot on annettava.

Jos kasvirohdosvalmiste on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, jonka myöntäjänä on European Directorate for the Quality of Medicines.

(2) Rohdosvalmisteet

Formulaation kehittämisen osalta on annettava lyhyt kuvaus kasvirohdosvalmisteen kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. Soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytettyjen valmisteiden ja hakemuksen kohteena olevan kasvirohdosvalmisteen kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista on annettava.

5. HARVINAISLÄÄKKEET

— Asetuksen (EY) N:o 141/2000 mukaisesti harvinaislääkkeiksi määriteltyjen lääkkeiden tapauksessa voidaan soveltaa II osan kohdan 6 yleisiä säännöksiä (poikkeukselliset olosuhteet). Hakijan on tällöin annettava ei-kliinisissä ja kliinisissä yhteenvedoissa perusteet sille, miksi täydellisiä tietoja ei voida toimittaa, ja osoitettava asianomaisen harvinaislääkkeen hyöty-haittasuhde.

— Jos harvinaislääkkeen myyntiluvan hakija käyttää hakemuksensa perusteena 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan ja tämän liitteen II osan kohdan 1 säännöksiä (lääkkeen vakiintunut käyttö), kyseisen aineen järjestelmällisellä ja dokumentoidulla käytöllä voidaan poikkeustilanteissa tarkoittaa kyseisen aineen tämän direktiivin 5 artiklan mukaista käyttöä.

## IV OSA

## PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkevalmisteet perustuvat valmistusprosesseihin, joissa keskitytään erilaisiin geenisiirtojen avulla tuotettaviin biomolekyyleihin ja/tai biologisesti pitkälle kehitettyihin terapeuttisiin muunnettuihin soluihin, jotka toimivat vaikuttavina aineina tai niiden osina.

Kyseisten lääkevalmisteiden osalta myyntilupahakemusten on täytettävä tämän liitteen I osassa kuvatut muotovaatimukset.

Sovelletaan moduuleja 1–5. Geneettisesti muunnettujen organismien tahallisen ympäristöön levittämisen osalta on kiinnitettävä huomiota geneettisesti muunnetun organismin pysyvyyteen vastaanottajassa ja sen mahdolliseen jakaantumiseen

▼M2

ja/tai muuttumiseen ympäristöön levitettynä. Ympäristöriskejä koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteessä.

1. GEENITERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET (IHMISPERÄISET JA KSENOGEENISET)

Tässä liitteessä ”geeniterapiassa käytettävällä lääkevalmisteella” tarkoitetaan sellaisten valmistusprosessien kautta saatua valmistetta, joiden avulla siirretään in vivo tai ex vivo ihmisen/eläimen soluihin profylaktinen, diagnostinen tai terapeuttinen geeni (eli nukleiinihapon osa), ja sen ilmentymää in vivo. Geenisiirrossa on mukana geenin kuljetusjärjestelmään sisältyvä ilmentämisjärjestelmä, kuljetin eli vektori, joka voi olla alkuperältään viraalinen tai muu kuin viraalinen. Vektori voidaan liittää myös ihmisen tai eläimen soluun.

1.1. **Geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden monimuotoisuus**

a) Geeniterapiassa käytettävät lääkevalmisteet, jotka perustuvat allogeenisiin tai ksenogeenisiin soluihin

Vektoria on valmistettu ja varastoitu ennen sen siirtämistä isäntäsoluihin.

Solut on valmistettu aiemmin, ja niistä voidaan prosessoida solupankki (viljellyistä soluista tai primaarisoluista muodostettu pankki), jonka elinkelpoisuus on rajallinen.

Vektorin avulla geneettisesti muunnettuja soluja pidetään vaikuttavana aineena.

Lopputuotteen valmistamiseksi saatetaan suorittaa myös muita vaiheita. Yleensä tällainen lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi tietylle määrälle potilaita.

b) Geeniterapiassa käytettävät lääkevalmisteet, joissa käytetään ihmisen autologisia soluja

Vaikuttavana aineena toimii erä valmistettua vektoria, jota on varastoitu ennen sen siirtämistä autologisiin soluihin.

Lopullisen lääkevalmisteen valmistamiseksi saatetaan suorittaa myös muita vaiheita.

Valmisteet valmistetaan yksittäiseltä potilaalta saaduista soluista. Soluja muunnetaan sen jälkeen geneettisesti valmiin vektorin avulla, joka sisältää ennalta valmistellun asiaankuuluvan geenin, joka muodostaa vaikuttavan aineen. Valmistetta ruiskutetaan takaisin potilaaseen, ja se on määritelmänsä mukaisesti tarkoitettu annettavaksi vain yhdelle potilaalle. Koko valmistusprosessia siitä, kun solut kerätään potilaalta, siihen, kun valmiste ruiskutetaan takaisin potilaaseen, pidetään yhtenä interventiona.

c) Sellaisten valmistettujen vektorien anto, joihin on lisätty (profylaktista, diagnostista tai terapeuttista) geneettistä materiaalia

Vaikuttavana aineena toimii erä valmistettua vektoria.

Lopullisen lääkevalmisteen valmistamiseksi saatetaan suorittaa myös muita vaiheita. Tämä lääkevalmistetyyppi on tarkoitettu annettavaksi useille potilaille.

Geneettisen materiaalin siirto voidaan tehdä ruiskuttamalla suoraan valmistettua vektoria vastaanottajaan.

1.2 **Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset**

Geeniterapialääkevalmisteisiin luetaan:

— paljas nukleiinihappo

— kompleksoitunut nukleiinihappo tai muut kuin viraaliset vektorit

— viraaliset vektorit

— geneettisesti muunnetut solut.

Muiden lääkevalmisteiden osalta on erotettavissa valmistusprosessin kolme päätekijää:

▼M2

— lähtöaineet: vaikuttavan aineen valmistusaineet, kuten asiaankuuluva geeni, ekspressioplasmidit, solupankit ja virusvarastot tai muu kuin viraalinen vektori

— vaikuttava aine: yhdistelmävektori, virus, paljaat tai kompleksoituneet plasmidit, viruksia tuottavat solut, in vitro geneettisesti muunnetut solut

— lopullinen lääkevalmiste: vaikuttava aine lopullisessa välittömässä kantajassa aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Tietyntyyppisten geeniterapialääkevalmisteiden antoreitti ja käyttöedellytykset voivat edellyttää potilaan solujen ex vivo -käsittelyä (ks. kohta 1.1.b).

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota:

a) Geeniterapialääkevalmisteen olennaisista ominaispiirteistä, myös sen ekspressiosta kohdesolujen populaatiossa, on annettava tiedot. Koodaavan geenisekvenssin lähdettä, rakennetta, ominaisuuksia ja varmistusta sekä kyseisen sekvenssin integriteettiä ja säilyvyyttä koskevat tiedot on annettava. Terapeuttista geeniä koskevien tietojen lisäksi on annettava tiedot muiden geenien koko sekvenssistä, säätelevistä elementeistä ja vektoriosasta.

b) Geenin siirtoon ja kuljetukseen käytetyn vektorin ominaisuuksia koskevat tiedot on annettava. Kuvauksessa on käytettävä fysikaalis-kemiallisia ja/tai biologisia/immunologisia tietoja.

   Niiden lääkevalmisteiden osalta, joissa käytetään geenisiirron apuna mikro-organismeja, kuten bakteereita tai viruksia (biologinen geenisiirto), on annettava tiedot vastaanottaja- ja emokannan patogeenisuudesta ja tropismista tiettyjen kudos- ja solutyyppien osalta sekä vuorovaikutuksen riippuvuudesta solusykliin nähden.

   Niiden valmisteiden osalta, joissa käytetään geenisiirron apuna muita kuin biologisia keinoja, on annettava tiedot kunkin ainesosan fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista erikseen ja yhdisteenä.

c) Solupankkien tai viljelyerien muodostamista koskevia periaatteita ja niistä annettavia tietoja sovelletaan soveltuvin osin myös geenisiirtoon perustuviin lääkevalmisteisiin.

d) Yhdistelmävektorin isäntäsolujen lähde on mainittava.

   Lähteenä olevan henkilön tiedot, kuten ikä, sukupuoli, mikrobiologisten ja virologisten tutkimusten tulokset, poissulkemisperusteet ja kotimaa, on osoitettava asiakirjoin.

   Eläinperäisistä soluista on annettava yksityiskohtaiset tiedot seuraavilta osin.

   — eläinten hankinta

   — kotieläintalous ja eläinten hoito

   — siirtogeeniset eläimet (menetelmät, siirtogeenisten solujen ominaispiirteiden kuvaus, siirretyn geenin tyyppi)

   — lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmät

   — infektoivien aineiden testaus

   — tilat ja laitteet

   — lähtö- ja raaka-aineiden tarkastus.

   Tiedot solujen keruumenetelmistä eli paikasta, kudostyypistä, prosessista, kuljetuksesta, varastoinnista ja jäljitettävyydestä sekä keruuprosessin aikana suoritettavasta valvonnasta, on osoitettava asiakirjoin.

e) Virologisen turvallisuuden arviointi sekä valmisteiden jäljitettävyys luovuttajalta lopputuotteeseen muodostavat keskeisen osan toimitettavien asiakirjojen sisällöstä. Esimerkiksi jakautumiskykyisen viruksen esiintyminen sellaisten viraalisten vektorien kannoissa, jotka eivät ole jakautumiskykyisiä, on poissuljettava.

▼M2

2. SOMAATTISESSA SOLUTERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET (IHMISPERÄISET JA KSENOGEENISET)

Tässä liitteessä ”somaattisessa soluterapiassa käytettävillä lääkevalmisteilla” tarkoitetaan autologisten (potilaasta itsestään peräisin olevien), allogeenisten (toisesta ihmisestä peräisin olevien) tai ksenogeenisten (eläinperäisten) somaattisten elävien solujen käyttöä ihmisillä siten, että kyseisten solujen ominaisuuksia on niille suoritetun käsittelyn tuloksena huomattavasti muutettu terapeuttisten, diagnostisten tai ennalta ehkäisevien vaikutusten tuottamiseksi metabolisin, farmakologisin ja immunologisin keinoin. Tällaisena käsittelynä pidetään autologisten solupopulaatioiden lisäämistä tai aktivoimista ex vivo (adoptiivista immuunihoitoa), allogeenisten ja ksenogeenisten solujen käyttöä liitettyinä lääkinnällisiin laitteisiin ex vivo tai in vivo (mikrokapselit, biohajoavat ja muut sisäiset matriksivalmisteet).

Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden osalta

Somaattisessa soluterapiassa käytettäviin lääkevalmisteisiin luetaan:

— immunologisten, metabolisten tai muiden toiminnallisten ominaisuuksien laadullisten tai määrällisten näkökohtien muuttamiseksi käsitellyt solut

— lajitellut, valikoidut ja käsitellyt solut, joita sen jälkeen käsitellään valmistusprosessissa lopullisen lääkevalmisteen aikaansaamiseksi

— käsitellyt ja muihin kuin solukomponentteihin yhdistetyt solut (esim. biologiset tai inertit matriksit tai lääkinnälliset laitteet), jotka tuottavat aiotun pääasiallisen vaikutuksen lopputuotteessa

— autologiset solujohdannaiset, jotka ilmenevät in vitro tietyissä viljelyolosuhteissa

— geneettisesti muunnetut tai muulla tavoin käsitellyt solut, jotka ilmentävät uusia, homologisia tai muita kuin homologisia toiminnallisia ominaisuuksia.

Koko valmistusprosessia siitä, kun solut kerätään potilaalta (autologinen tilanne), siihen, kun valmiste ruiskutetaan takaisin potilaaseen, pidetään yhtenä interventiona.

Muiden lääkevalmisteiden osalta yksilöidään valmistusprosessin seuraavat kolme tekijää:

— lähtöaineet: aineet, joista vaikuttava aine on valmistettu, ts. elimet, kudokset, eritteet tai solut

— vaikuttava aine: käsitellyt solut, solujen lysaatit, jakautuvat solut ja inerttien matriksien ja lääkinnällisten laitteiden yhteydessä käytettävät solut

— lopulliset lääkevalmisteet: vaikuttava aine lopullisessa välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten.

a) Vaikuttavaa ainetta/aineita koskevat yleiset tiedot

Soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden vaikuttava aine muodostuu soluista, joilla ilmenee in vitro -käsittelyn tuloksena profylaktisia, diagnostisia tai terapeuttisia ominaisuuksia, jotka poikkeavat kyseisten solujen alkuperäisistä fysiologisista ja biologisista ominaisuuksista.

Tässä osassa annetaan kuvaus asianomaisesta solutyypistä ja -viljelmästä. Kudokset, elimet tai biologiset eritteet, joista solut ovat peräisin, sekä luovutettujen solujen autologiset, allogeeniset tai ksenogeeniset tiedot ja niiden maantieteellinen alkuperä on osoitettava asiakirjoin. Solujen keruusta, näytteenotosta ja jatkokäsittelyä edeltävästä varastoinnista on annettava yksityiskohtaiset tiedot. Allogeenisten solujen osalta on kiinnitettävä erityistä huomiota prosessin aivan ensimmäiseen vaiheeseen eli luovuttajien valintaan. Suoritettavan käsittelyn tyyppi ja vaikuttavana aineena käytettävien solujen fysiologinen tehtävä on ilmoitettava.

b) Vaikuttavan aineen/aineiden lähtöaineisiin liittyvät tiedot

▼M2

1. Ihmisperäiset somaattiset solut

Ihmisperäisiin somaattisiin soluihin perustuvassa soluterapiassa käytettävät lääkevalmisteet valmistetaan tietystä määrästä elinkelpoisia soluja, jotka on saatu valmistusprosessin tuloksena joko ihmisperäisistä elimistä tai kudoksista tai tarkasti määritellystä solupankista, jossa solut ovat jatkuvassa solulinjassa. Tässä osassa ”vaikuttavalla aineella” tarkoitetaan ihmisperäisten solujen viljelmää ja ”lopullisella lääkevalmisteella” aiottua lääkintätarkoitusta varten muodostettua ihmisperäisten solujen viljelmää.

Lähtöaineet ja valmistusprosessin jokainen vaihe sekä virologista turvallisuutta koskevat näkökohdat on osoitettava asiakirjoin.

(1) Ihmisperäiset elimet, kudokset, eritteet ja solut

Lähteenä olevan henkilön tiedot, kuten ikä, sukupuoli, mikrobiologinen status, poissulkemisperusteet ja kotimaa, on osoitettava asiakirjoin.

Näytteenotto, eli tiedot näytteenottopaikasta ja -tyypistä, prosessista, näytteiden kokoamisesta, kuljetuksesta, varastoinnista ja jäljitettävyydestä sekä näytteenoton valvonnasta, on osoitettava asiakirjoin.

(2) Solupankkien muodostamisjärjestelmät

Sovelletaan I osassa esitettyjä solupankkien muodostamisjärjestelmän valmistusta ja laadunvalvontaa koskevia asiaankuuluvia vaatimuksia ensisijassa allogeenisten ja ksenogeenisten solujen tapauksessa.

(3) Täydentävät materiaalit tai täydentävät lääkinnälliset laitteet

Kaikista käytetyistä raaka-aineista (esim. sytokiinit, kasvutekijät, viljelyalustat) tai mahdollisesti käytetyistä täydentävistä valmisteista ja lääkinnällisistä laitteista, kuten solulajittelussa käytettävistä laitteista, bioyhteensopivista polymeereista, matrikseista ja siruista on annettava bioyhteensopivuutta, toiminnallisuutta sekä infektoiviin aineisiin liittyviä riskejä koskevat tiedot.

2. Eläinperäiset (ksenogeeniset) somaattiset solut

Seuraavat yksityiskohtaiset tiedot on annettava:

— eläinten hankinta

— kotieläintalous ja eläinten hoito

— geneettisesti muunnetut eläimet (menetelmät, siirtogeenisten solujen ominaispiirteiden kuvaus, liitetyn tai toimintakyvyttömäksi tehdyn geenin tyyppi)

— lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmät

— infektoivien aineiden, mukaan luettuna vertikaalisesti siirtyvien mikro-organismien (myös endogeenisten retrovirusten) testaus

— tilat ja laitteet

— solupankkien muodostamisjärjestelmät

— lähtö- ja raaka-aineiden tarkastus.

a) Vaikuttavan aineen/aineiden ja lopputuotteen valmistusprosessia koskevat tiedot

Valmistusprosessin eri vaiheet, kuten elinten/kudosten erottelu, tarvittavan solupopulaation valinta, in vitro soluviljely ja solun muuntaminen joko fysikaalis-kemiallisten aineiden tai geenisiirron avulla, on osoitettava asiakirjoin.

b) Vaikuttavan aineen tai aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Asiaankuuluvan solupopulaation kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat identiteettiä (alkuperälaji, sytogenetiikka, morfologinen analyysi), puhtautta (vieraat mikrobit ja solut) sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta (kromosomitutkimus ja tuumorigeenisyystesti), on annettava.

▼M2

c) Lopullisen lääkevalmisteen farmaseuttinen kehitys

Antomenetelmän (laskimonsisäinen infuusio, injektio, siirrännäiskirurgia) lisäksi on annettava tiedot mahdollisten täydentävien lääkinnällisten laitteiden käytöstä (bioyhteensopivat polymeerimatriksit, kuidut, sirut) sekä niiden bioyhteensopivuudesta ja kestävyydestä.

d) Jäljitettävyys

On esitettävä yksityiskohtainen vaiheittainen kuvaus, jonka avulla varmistetaan valmisteiden jäljitettävyys luovuttajalta lopputuotteeseen.

3. GEENITERAPIASSA JA SOMAATTISESSA SOLUTERAPIASSA KÄYTETTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (IHMISPERÄISIÄ JA KSENOGEENISIÄ) KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET MODUULIEN 4 JA 5 OSALTA

3.1. **Moduuli 4**

Geeniterapiassa sekä somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden osalta moduulin 4 mukaiset tavanomaiset vaatimukset, jotka koskevat lääkkeille tehtäviä muita kuin kliinisiä tutkimuksia, eivät aina sovellu kyseisiin lääkevalmisteisiin niiden ainutlaatuisten ja monimuotoisten rakenteellisten ja biologisten ominaisuuksien vuoksi sekä niihin liittyvän tarkan lajispesifisyyden, kohdespesifisyyden, immunologisten reaktioiden ja erilaisten pleiotrooppisten vasteiden vuoksi.

Ei-kliinisen kehittämisen taustalla olevat syyt ja asiaankuuluvien lajien ja mallien valintaperusteet on esitettävä moduulissa 2.

Saattaa osoittautua tarpeelliseksi yksilöidä tai kehittää uusia eläinmalleja, jotta toiminnallisia päätepisteitä ja toksisuutta koskevien tiettyjen löydösten tietoja voidaan käyttää tuotteiden in vivo -toimintaa ihmisessä kuvaavien tietojen johtamiseen. Näiden sairauteen liittyvien eläinmallien käytön tieteelliset perusteet turvallisuutta tukevana tekijänä sekä käytön tehoa koskevat todisteet on esitettävä.

3.2. **Moduuli 5**

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkevalmisteiden teho on osoitettava moduulissa 5 kuvatulla tavalla. Joidenkin tuotteiden ja terapeuttisten käyttötarkoitusten osalta ei ehkä saata olla mahdollista suorittaa kliinisiä kokeita. Nykyisistä ohjeista poikkeaminen on perusteltava moduulissa 2.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkevalmisteiden kliiniseen kehittämiseen liittyy erityispiirteitä, joiden taustalla ovat vaikuttavien aineiden monimutkaisuus ja labiilius. Kliininen kehittäminen edellyttää lisätekijöiden huomioon ottamista solujen elinkelpoisuuteen, jakaantumiseen, kulkeutumiseen ja eriytymiseen liittyvien seikkojen vuoksi (somaattinen soluterapia) tai sellaisten seikkojen vuoksi, jotka liittyvät valmisteiden käytön erityisiin kliinisiin olosuhteisiin tai geenieksspressioon perustuvaan erityiseen toimintatapaan (somaattinen geeniterapia).

Kyseisiin tuotteisiin liittyvät erityisriskit, jotka johtuvat infektoivien aineiden aiheuttaman kontaminaation mahdollisuudesta, on kuvattava pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkevalmisteen myyntilupahakemuksessa. Kuvauksessa on erityisesti annettava tiedot toisaalta alkuvaiheen kehitystyöstä, myös luovuttajien valinnasta geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden tapauksessa, toisaalta terapeuttisesta keksinnöstä kokonaisuutena, myös tuotteen asianmukaisesta käsittelystä ja annostelusta.

Lisäksi hakemuksen moduulissa 5 on oltava soveltuvat tiedot toimenpiteistä, joiden avulla elävien solujen toimintaa ja kehittymistä seurataan ja valvotaan vastaanottajassa, jotta infektoivat aineet eivät siirtyisi vastaanottajaan ja jotta minimoidaan mahdolliset kansanterveyteen kohdistuvat vaarat.

3.2.1. *Farmakologiaa ja tehoa koskevat tutkimukset ihmisellä*

Ihmisellä tehtävien farmakologiaa ja tehoa koskevien tutkimusten tuloksena olisi saatava tietoja odotetusta vaikutustavasta, perusteltujen päätepisteiden perusteella odotetusta tehosta, sopivasta annostelusta sekä annostelun aikataulusta ja tavoista, tai käyttöä koskevia tietoja, joita tarvitaan tehon tutkimista varten.

▼M2

Tavanomaiset farmakokineettiset tutkimukset eivät aina sovellu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien tuotteiden tutkimiseen. Toisinaan terveillä vapaaehtoisilla tehtävät tutkimukset eivät ole mahdollisia, ja annoksen ja kinetiikan määrittely on kliinisissä tutkimuksissa hankalaa. On kuitenkin tärkeää tutkia valmisteen jakautumista ja käyttäytymistä in vivo, myös solujen jakautumista ja pitkäaikaista toimintaa sekä aiotun geenin ekspression laajuutta, jakautumista geenituotteessa ja kestoa. On käytettävä ja tarvittaessa kehitettävä asianmukaisia tutkimuksia soluvalmisteen tai haluttua geeniä ilmentävän solun jäljittämiseksi ihmisessä ja annettujen tai muunnettujen solujen toiminnan tarkkailemiseksi.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkevalmisteen tehon ja turvallisuuden arvioinnin on käsitettävä koko terapeuttisen menetelmän perusteellinen kuvaus ja arviointi, myös erityiset annostelutavat (kuten solujen muuntaminen ex vivo, in vitro -käsittely tai interventioon perustuvat tekniikat) ja mahdollisten liitännäishoitojen testaus (immunosuppressiivinen, antiviraalinen, sytotoksinen hoito).

Koko menettely on testattava kliinisin tutkimuksin ja selostettava valmistetta koskevissa tiedoissa.

3.2.2. *Turvallisuus*

On käsiteltävä turvallisuuskysymyksiä, jotka liittyvät immuunivasteeseen lääkevalmisteille tai ilmentäjinä toimiville proteiineille, immunologiseen hyljintäreaktioon, immunosuppressioon ja tilanteeseen, jossa immunologiseen eristämiseen käytettävät laitteet eivät toimi odotetusti.

Pitkälle kehitetyssä geeniterapiassa ja somaattisessa soluterapiassa käytettävät tietyt lääkevalmisteet (esim. ksenogeeninen soluterapia ja tietyt geenisiirtovalmisteet) voivat sisältää jakautumiskykyisiä partikkeleita ja/tai infektoivia aineita. Potilaiden seuranta mahdollisten infektioiden ja/tai patologisten jälkiseurausten varalta ennen myyntiluvan antamista ja/tai sen jälkeen sekä tämän seurannan laajentaminen potilaiden kanssa läheisessä kontaktissa oleviin henkilöihin ja terveydenhuollon henkilöstöön saattaa osoittautua välttämättömäksi.

Tiettyjen somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden ja tiettyjen geenisiirtoon perustuvien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä ei voida kokonaan poistaa mahdollisesti tarttuvien aineiden kontaminaatioriskiä. Riski voidaan kuitenkin minimoida moduulissa 3 kuvatuin asianmukaisin toimenpitein.

Valmistusprosessiin sisältyvien toimenpiteiden lisäksi moduulissa 5 on annettava tiedot testimenetelmistä, laadunvalvontamenetelmistä ja asianmukaisista seurantamenetelmistä.

Pitkälle kehitetyssä somaattisessa soluterapiassa käytettävien tiettyjen lääkevalmisteiden käyttö saattaa olla tarpeen toteuttaa pysyvästi tai väliaikaisesti vain sellaisissa laitoksissa, joilla on asiakirjoin osoitettu kokemus ja tarvittavat välineet potilaiden turvallisuuden erityisseurantaan. Vastaava käytäntö saattaa osoittautua tarpeelliseksi tiettyjen geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden kohdalla, joihin liittyy jakautumiskykyisten infektoivien aineiden riski.

Lisäksi on käsiteltävä myöhäiskomplikaatioiden kehittymisen pitkäaikaisseurantaan liittyviä soveltuvia näkökohtia.

Hakijan on myös toimitettava soveltuva yksityiskohtainen riskinhallintasuunnitelma, joka kattaa potilaan kliiniset ja laboratoriokokeisiin liittyvät tiedot, ilmenneet epidemiologiset tiedot ja tarvittaessa luovuttajan ja vastaanottajan kudosnäytteitä koskevat arkistotiedot. Kyseistä järjestelmää tarvitaan lääkevalmisteen jäljitettävyyden varmistamiseksi ja epäilyttäviin haittavaikutuksiin reagoimiseksi mahdollisimman nopeasti.

4. KSENOTRANSPLANTAATIOON PERUSTUVAA LÄÄKEVALMISTETTA KOSKEVA ERITYSILMOITUS

Tässä liitteessä ”ksenotransplantaatiolla” tarkoitetaan menettelyä, jossa ihmiseen siirretään transplantaation, implantaation tai infuusion avulla joko eläinperäisiä eläviä kudoksia tai elimiä, tai ihmisperäisiä eritteitä, soluja tai elimiä, jotka ovat olleet ex vivo-kontaktissa eläinperäisten elävien solujen, kudosten tai elinten kanssa.

Erityisesti lähtöaineisiin on kiinnitettävä huomiota.

Tältä osin on annettava erityisten ohjeiden mukaisesti seuraavat yksityiskohtaiset tiedot:

▼**M2**

— eläinten hankinta

— kotieläintalous ja eläinten hoito

— geenitekniikalla muutetut eläimet (menetelmät, siirtogeenisten solujen ominaispiirteiden kuvaus, siirretyn tai toimintakyvyttömäksi tehdyn geenin tyyppi)

— lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmät

— infektoivien aineiden testaus

— tilat ja laitteet

— lähtö- ja raaka-aineiden tarkastus

— jäljitettävyys.

▼B

*LIITE II*

A OSA

**Kumotut direktiivit ja niiden muutokset (128 artiklassa tarkoitetut)**

Neuvoston direktiivi 65/65/ETY (EYVL 22, 9.2.1965, s. 369/65)

Neuvoston direktiivi 66/454/ETY (EYVL 144, 5.8.1966, s. 2658/66)

Neuvoston direktiivi 75/319/ETY (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13)

Neuvoston direktiivi 83/570/ETY (EYVL L 332, 28.11.1983, s. 1)

Neuvoston direktiivi 87/21/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 36)

Neuvoston direktiivi 89/341/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 11)

Neuvoston direktiivi 92/27/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 8)

Neuvoston direktiivi 93/39/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 22)

Neuvoston direktiivi 75/318/ETY (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 1)

Neuvoston direktiivi 83/570/ETY

Neuvoston direktiivi 87/19/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 31)

Neuvoston direktiivi 89/341/ETY

Komission direktiivi 91/507/ETY (EYVL L 270, 26.9.1991, s. 32)

Neuvoston direktiivi 93/39/ETY

Komission direktiivi 1999/82/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 7)

Komission direktiivi 1999/83/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 9)

Neuvoston direktiivi 75/319/ETY

Neuvoston direktiivi 78/420/ETY (EYVL L 123, 11.5.1978, s. 26)

Neuvoston direktiivi 83/570/ETY

Neuvoston direktiivi 89/341/ETY

Neuvoston direktiivi 92/27/ETY

Neuvoston direktiivi 93/39/ETY

Komission direktiivi 2000/38/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 28)

Neuvoston direktiivi 89/342/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 14)

Neuvoston direktiivi 89/343/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 16)

Neuvoston direktiivi 89/381/ETY (EYVL L 181, 28.6.1989, s. 44)

Neuvoston direktiivi 92/25/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 1)

Neuvoston direktiivi 92/26/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 5)

Neuvoston direktiivi 92/27/ETY

Neuvoston direktiivi 92/28/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 13)

Neuvoston direktiivi 92/73/ETY (EYVL L 297, 13.10.1992, s. 8)

▼B

B OSA

**Kansallisen lainsäädännön osaksi saattamisen määräajat (128 artiklassa tarkoitetut)**

| Direktiivi | Määräaika |
|---|---|
| Direktiivi 65/65/ETY | 31 päivä joulukuuta 1966 |
| Direktiivi 66/454/ETY | — |
| Direktiivi 75/318/ETY | 21 päivä marraskuuta 1976 |
| Direktiivi 75/319/ETY | 21 päivä marraskuuta 1976 |
| Direktiivi 78/420/ETY | — |
| Direktiivi 83/570/ETY | 31 päivä lokakuuta 1985 |
| Direktiivi 87/19/ETY | 1 päivä heinäkuuta 1987 |
| Direktiivi 87/21/ETY | 1 päivä heinäkuuta 1987<br>1 päivä tammikuuta 1992 ([1]) |
| Direktiivi 89/341/ETY | 1 päivä tammikuuta 1992 |
| Direktiivi 89/342/ETY | 1 päivä tammikuuta 1992 |
| Direktiivi 89/343/ETY | 1 päivä tammikuuta 1992 |
| Direktiivi 89/381/ETY | 1 päivä tammikuuta 1992 |
| Direktiivi 91/507/ETY | 1 päivä tammikuuta 1992 ([2])<br>1 päivä tammikuuta 1995 ([3]) |
| Direktiivi 92/25/ETY | 1 päivä tammikuuta 1993 |
| Direktiivi 92/26/ETY | 1 päivä tammikuuta 1993 |
| Direktiivi 92/27/ETY | 1 päivä tammikuuta 1993 |
| Direktiivi 92/28/ETY | 1 päivä tammikuuta 1993 |
| Direktiivi 92/73/ETY | 31 päivä joulukuuta 1993 |
| Direktiivi 93/39/ETY | 1 päivä tammikuuta 1995 ([4])<br>1 päivä tammikuuta 1998 ([5]) |
| Direktiivi 1999/82/EY | 1 päivä tammikuuta 2000 |
| Direktiivi 1999/83/EY | 1 päivä maaliskuuta 2000 |
| Direktiivi 2000/38/EY | 5 päivä joulukuuta 2001 |

([1]) Määräaika Kreikan, Espanjan ja Portugalin osalta.
([2]) Lukuun ottamatta liitteen 2 osan A jakson 3.3 kohtaa.
([3]) Määräaika liitteen 2 osan A jakson 3.3 kohdan osalta.
([4]) Lukuun ottamatta 1 artiklan 6 kohtaa.
([5]) Määräaika 1 artiklan 7 kohdan osalta.

▼B

*LIITE III*

**VASTAAVUUSTAULUKKO**

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 artiklan 1-3 alakohta | 1 artiklan 1-3 alakohta | | | | | | | | | | |
| 1 artiklan 4 alakohta | | | Liite | 1 artiklan 1 ja 2 kohta | | | | | | | |
| 1 artiklan 5 alakohta | | | | | | | | | | | 1 artikla |
| 1 artiklan 6-9 alakohta | | | | | 1 artiklan 2 kohta | | | | | | |
| 1 artiklan 10 alakohta | | | | | | 1 artiklan 1 kohta | | | | | |
| 1 artiklan 11-16 alakohta | | | 29 b artiklan 1 alakohta | | | | | | | | |
| 1 artiklan 17 ja 18 alakohta | | | | | | | 1 artiklan 2 kohta | | | | |
| 1 artiklan 19 alakohta | | | | | | | | 1 artiklan 2 kohdan toinen lause | | | |
| 1 artiklan 20-26 alakohta | | | | | | | | | 1 artiklan 2 kohta | | |
| 1 artiklan 27 alakohta | | | 8 artiklan 1 kohta | | | | | | | | |
| 1 artiklan 28 alakohta | | | 10 artiklan 1 kohta | | | | | | | | |
| 2 artikla | 2 artiklan 1 kohta | | | | | | | | | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 artiklan 1 ja 2 alakohta | 1 artiklan 4 ja 5 alakohta sekä 2 artiklan 3 kohdan ensimmäinen luetelmakohta | | | | | | | | | | |
| 3 artiklan 3 ja 4 alakohta | 2 artiklan 3 kohdan toinen ja kolmas luetelmakohta | | | | | | | | | | |
| 3 artiklan 5 alakohta | | | | | 1 artiklan 1 kohta | | | | | | |
| 3 artiklan 6 alakohta | | | | | | 1 artiklan 2 kohta | | | | | |
| 4 artiklan 1 kohta | | | | | 1 artiklan 3 kohta | | | | | | |
| 4 artiklan 2 kohta | | | | | | 1 artiklan 3 kohta | | | | | |
| 4 artiklan 3 kohta | 3 artiklan 2 kohta | | | | | | | | | | |
| 4 artiklan 4 kohta | 6 artikla | | | | | | | | | | |
| 5 artikla | 2 artiklan 4 kohta | | | | | | | | | | |
| 6 artiklan 1 kohta | 3 artiklan 1 kohta | | | | | | | | | | |
| 6 artiklan 2 kohta | | | | | 2 artiklan ensimmäinen lause | | | | | | |
| 7 artikla | | | | | 2 artiklan toinen lause | | | | | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 artiklan 1 ja 2 kohta | 4 artiklan 1 ja 2 kohta | | | | | | | | | | |
| 8 artiklan 3 kohdan a-e alakohta | 4 artiklan 3 kohdan 1-5 alakohta | 1 artiklan 1 kohta | | | | | | | | | |
| 8 artiklan 3 kohdan f-i alakohta | 4 artiklan 3 kohdan 6-7 alakohta sekä 8 alakohdan 1 alakohta | | | | | | | | | | |
| 8 artiklan 3 kohdan j-l alakohta | 4 artiklan 3 kohdan 9-11 alakohta | | | | | | | | | | |
| 9 artikla | | | | | 3 artikla | | | | | | |
| 10 artiklan 1 kohta | 4 artiklan 3 kohdan 8 alakohdan 2 alakohta | | | | | | | | | | |
| 10 artiklan 2 kohta | | 1 artiklan 2 kohta | | | | | | | | | |
| 11 artiklan 1-5.3 alakohta | 4 a artiklan 1-5.3 alakohta | | | | | | | | | | |
| 11 artiklan 5.4 alakohta | 4 a artiklan 5.4 alakohta | | | 3 artikla | | | | | | | |
| 11 artiklan 5.5-6.4 alakohta | 4 a artiklan 5.5-6.4 alakohta | | | | | | | | | | |
| 11 artiklan 6.5 alakohta | 4 a artiklan 6.6 alakohta | | | | | | | | | | |
| 11 artiklan 7 alakohta | 4 a artiklan 6.5 alakohta | | | | | | | | | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 artiklan 8-9 alakohta | | | | | 4 artikla | | | | | | |
| 12 artiklan 1 kohta | | | 1 artikla | | | | | | | | |
| 12 artiklan 2 ja 3 kohta | | | 2 artikla | | | | | | | | |
| 13 artikla | | | | | | | | | | | 6 artiklan 1-2 kohta |
| 14 artiklan 1 ja 2 kohta | | | | | | | | | | | 7 artiklan 1 ja 4 kohta |
| 14 artiklan 3 kohta | | | | | | | | | | | 4 artiklan toinen alakohta |
| 15 artikla | | | | | | | | | | | 8 artikla |
| 16 artikla | | | | | | | | | | | 9 artikla |
| 17 artikla | 7 artikla | | | | | | | | | | |
| 18 artikla | 7 a artikla | | | | | | | | | | |
| 19 artikla | | | 4 artikla | | | | | | | | |
| 20 artikla | | | 5 artikla | | | | | | | | |
| 21 artikla | 4 b artikla | | | | | | | | | | |
| 22 artikla | 10 artiklan 2 kohta | | | | | | | | | | |
| 23 artikla | 9 a artikla | | | | | | | | | | |
| 24 artikla | 10 artiklan 1 kohta | | | | | | | | | | |
| 25 artikla | 9 artikla | | | | | | | | | | |
| 26 artikla | 5 artikla | | | | | | | | | | |
| 27 artikla | | | 8 artikla | | | | | | | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28 artiklan 1 kohta | | | 9 artiklan 3 kohta | | | | | | | | |
| 28 artiklan 2 kohta | | | 9 artiklan 1 kohta | | | | | | | | |
| 28 artiklan 3 kohta | | | 9 artiklan 2 kohta | | | | | | | | |
| 28 artiklan 4 kohta | | | 9 artiklan 4 kohta | | | | | | | | |
| 29 artikla | | | 10 artikla | | | | | | | | |
| 30 artikla | | | 11 artikla | | | | | | | | |
| 31 artikla | | | 12 artikla | | | | | | | | |
| 32 artikla | | | 13 artikla | | | | | | | | |
| 33 artikla | | | 14 artiklan 1 kohta | | | | | | | | |
| 34 artikla | | | 14 artiklan 2-4 kohta | | | | | | | | |
| 35 artikla | | | 15 artikla | | | | | | | | |
| 36 artikla | | | 15 a artikla | | | | | | | | |
| 37 artikla | | | 15 b artikla | | | | | | | | |
| 38 artikla | | | 15 c artikla | | | | | | | | |
| 39 artikla | | | 14 artiklan 5 kohta | | | | | | | | |
| 40 artikla | | | 16 artikla | | | | | | | | |
| 41 artikla | | | 17 artikla | | | | | | | | |
| 42 artikla | | | 18 artikla | | | | | | | | |
| 43 artikla | | | 20 artiklan 1 kohta | | | | | | | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 44 artikla | | | 20 artiklan 2 kohta | | | | | | | | |
| 45 artikla | | | 20 artiklan 3 kohta | | | | | | | | |
| 46 artikla | | | 19 artikla | | | | | | | | |
| 47 artikla | | | 19 a artikla | | | | | | | | |
| 48 artikla | | | 21 artikla | | | | | | | | |
| 49 artikla | | | 23 artikla | | | | | | | | |
| 50 artikla | | | 24 artikla | | | | | | | | |
| 51 artiklan 1 ja 2 kohta | | | 22 artiklan 1 kohta | | | | | | | | |
| 51 artiklan 3 kohta | | | 22 artiklan 2 kohta | | | | | | | | |
| 52 artikla | | | 25 artikla | | | | | | | | |
| 53 artikla | | | | | | | | | | | 3 artikla |
| 54 artikla | | | | | | | | | 2 artiklan 1 kohta | | |
| 55 artikla | | | | | | | | | 3 artikla | | |
| 56 artikla | | | | | | | | | 4 artiklan 1 kohta | | |
| 57 artikla | | | | | | | | | 5 artiklan 2 kohta | | |
| 58 artikla | | | | | | | | | 6 artikla | | |
| 59 artikla | | | | | | | | | 7 artiklan 1 ja 2 kohta | | |
| 60 artikla | | | | | | | | | 5 artiklan 1 kohta ja 9 artikla | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 61 artikla | | | | | | | | | 10 artiklan 1-4 kohta | | |
| 62 artikla | | | | | | | | | 2 artiklan 2 kohta ja 7 artiklan 3 kohta | | |
| 63 artiklan 1 kohta | | | | | | | | | 4 artiklan 2 kohta | | |
| 63 artiklan 2 kohta | | | | | | | | | 8 artikla | | |
| 63 artiklan 3 kohta | | | | | | | | | 10 artiklan 5 kohta | | |
| 64 artikla | | | | | | | | | 11 artiklan 1 kohta | | |
| 65 artikla | | | | | | | | | 12 artikla | | |
| 66 artikla | | | | | 5 artikla | | | | | | |
| 67 artikla | | | | | 6 artiklan 1 kohta | | | | | | |
| 68 artikla | | | | | | | | | | | 2 artiklan 2 kohta |
| 69 artikla | | | | | | | | | | | 7 artiklan 2 ja 3 kohta |
| 70 artikla | | | | | | | | 2 artikla | | | |
| 71 artikla | | | | | | | | 3 artikla | | | |
| 72 artikla | | | | | | | | 4 artikla | | | |
| 73 artikla | | | | | | | | 5 artiklan 1 kohta | | | |
| 74 artikla | | | | | | | | 5 artiklan 2 kohta | | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 75 artikla | | | | | | | | 6 artiklan 2 kohta | | | |
| 76 artikla | | | | | | | 2 artikla | | | | |
| 77 artikla | | | | | | | 3 artikla | | | | |
| 78 artikla | | | | | | | 4 artiklan 1 kohta | | | | |
| 79 artikla | | | | | | | 5 artikla | | | | |
| 80 artikla | | | | | | | 6 artikla | | | | |
| 81 artikla | | | | | | | 7 artikla | | | | |
| 82 artikla | | | | | | | 8 artikla | | | | |
| 83 artikla | | | | | | | 9 artikla | | | | |
| 84 artikla | | | | | | | 10 artikla | | | | |
| 85 artikla | | | | | | | | | | | 9 artikla |
| 86 artikla | | | | | | | | | | 1 artiklan 3 ja 4 kohta | |
| 87 artikla | | | | | | | | | | 2 artikla | |
| 88 artikla | | | | | | | | | | 3 artiklan 1-6 kohta | |
| 89 artikla | | | | | | | | | | 4 artikla | |
| 90 artikla | | | | | | | | | | 5 artikla | |
| 91 artikla | | | | | | | | | | 6 artikla | |
| 92 artikla | | | | | | | | | | 7 artikla | |
| 93 artikla | | | | | | | | | | 8 artikla | |
| 94 artikla | | | | | | | | | | 9 artikla | |
| 95 artikla | | | | | | | | | | 10 artikla | |
| 96 artikla | | | | | | | | | | 11 artikla | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 97 artiklan 1-4 kohta | | | | | | | | | | 12 artiklan 1 ja 2 kohta | |
| 97 artiklan 5 kohta | | | | | | | | | | 12 artiklan 4 kohta | |
| 98 artikla | | | | | | | | | | 13 artikla | |
| 99 artikla | | | | | | | | | | 14 artikla | |
| 100 artikla | | | | | | | | | | | 6 artiklan 3 kohta |
| 101 artikla | | | 29 e artikla | | | | | | | | |
| 102 artikla | | | 29 a artikla | | | | | | | | |
| 103 artikla | | | 29 c artikla | | | | | | | | |
| 104 artikla | | | 29 d artikla | | | | | | | | |
| 105 artikla | | | 29 f artikla | | | | | | | | |
| 106 artiklan 1 kohta | | | 29 g artikla | | | | | | | | |
| 106 artiklan 2 kohta | | | 29 b artiklan 2 alakohta | | | | | | | | |
| 107 artikla | | | 29 h artikla | | | | | | | | |
| 108 artikla | | | 29 i artikla | | | | | | | | |
| 109 artikla | | | | | | 3 artiklan 1-3 alakohta | | | | | |
| 110 artikla | | | | | | 3 artiklan 4 alakohta | | | | | |
| 111 artiklan 1 kohta | | | 26 artiklan 1 ja 2 kohta | | | | | | | | |
| 111 artiklan 2 kohta | | | | 4 artiklan 1 kohta | | | | | | | |
| 111 artiklan 3 kohta | | | 26 artiklan 3 kohta | | | | | | | | |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 112 artikla | 8 artikla | | 27 artikla | | | | | | | | |
| 113 artikla | | | | 4 artiklan 2 kohta | | 4 artiklan 2 kohta | | | | | |
| 114 artiklan 1 kohta | | | | 4 artiklan 3 kohta | | | | | | | |
| 114 artiklan 2 kohta | | | | | | 4 artiklan 3 kohta | | | | | |
| 115 artikla | | | | | | 4 artiklan 1 kohta | | | | | |
| 116 artikla | 11 artikla | | | | | | | | | | |
| 117 artikla | | | 28 artikla | | | | | | | | |
| 118 artikla | | | 29 artikla | | | | | | | | |
| 119 artikla | | | | | | | | | | | 4 artiklan 1 kohta |
| 120 artikla | | 2 a artiklan 1 kohta | | | | | | | | | |
| 121 artikla | | 2 b artikla | 37 a artikla | | | | | | | | |
| 122 artikla | | | 30 artikla | | | | | | | | |
| 123 artikla | | | 33 artikla | | | | | | | | |
| 124 artikla | | | | | | | | | | | 5 artikla |
| 125 artikla | 12 artikla | | 31 artikla | | | | 4 artiklan 2 kohta | | 11 artiklan 2 kohta | 12 artiklan 3 kohta | |
| 126 artiklan 1 kohta | 21 artikla | | | | | | | | | | |
| 126 artiklan 2 kohta | | | 32 artikla | | | | | | | | |
| 127 artikla | | | 28 a artikla | | | | | | | | |
| 128 artikla | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

▼B

| Tämä direktiivi | 65/65/ETY | 75/318/ETY | 75/319/ETY | 89/342/ETY | 89/343/ETY | 89/381/ETY | 92/25/ETY | 92/26/ETY | 92/27/ETY | 92/28/ETY | 92/73/ETY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 129 artikla | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 130 artikla | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| liite I | | liite | | | | | | | | | |
| liite II | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| liite III | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |