Šis dokumentas yra skirtas tik informacijai, ir institucijos nėra teisiškai atsakingos už jo turinį

►B

EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS DIREKTYVA 2001/83/EB

2001 m. lapkricio 6 d.

del Bendrijos kodekso, reglamentuojancio žmonems skirtus vaistus

(OL L 311, 2001 11 28, p. 67)

iš dalies keičiama:

		Oficialusis leidinys		
		Nr.	puslapis	data
►M1	Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2002/98/EB 2003 m. sausio 27 d.	L 33	30	2003 2 8
►M2	Komisijos Direktyva 2003/63/EB 2003 m. birželio 25 d.	L 159	46	2003 6 27
►M3	Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2004/24/EB 2004 m. kovo 31 d.	L 136	85	2004 4 30
►M4	Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2004/27/EB 2004 m. kovo 31 d.	L 136	34	2004 4 30
►M5	Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1901/2006 2006 m. gruodžio 12 d.	L 378	1	2006 12 27
►M6	Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 2007 m. lapkričio 13 d.	L 324	121	2007 12 10
►M7	Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2008/29/EB 2008 m. kovo 11 d.	L 81	51	2008 3 20

pataisyta:

►C1 Klaidų ištaisymas, OL L 16, 2008 1 19, p. 34 (2003/63/EB)

►C2 Klaidų ištaisymas, OL L 87, 2009 3 31, p. 174 (1394/2007)

▼B

EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS DIREKTYVA 2001/83/EB

2001 m. lapkricio 6 d.

del Bendrijos kodekso, reglamentuojancio žmonems skirtus vaistus

EUROPOS PARLAMENTAS IR EUROPOS SĄJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdami į Europos bendrijos steigimo sutartį, ypač į jos 95 straipsnį,

atsižvelgdami į Komisijos pasiūlymą,

atsižvelgdami į Ekonomikos ir socialinių reikalų komiteto nuomonę ([1]),

laikydamiesi Sutarties 251 straipsnyje nustatytos tvarkos ([2]),

kadangi:

(1) 1965 m. sausio 26 d. Tarybos direktyva 65/65/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo ([3]), 1975 m. gegužės 20 d. Tarybos direktyva 75/318/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su analitiniais, farmakologiniais, toksikologiniais bei klinikiniais reikalavimais ir protokolais bandant patentuotus vaistus, suderinimo ([4]), 1975 m. gegužės 20 d. Tarybos direktyva 75/319/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su patentuotais vaistais, nuostatų suderinimo ([5]), 1989 m. gegužės 3 d. Tarybos direktyva 89/342/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl imunologinių vaistų, sudarytų iš vakcinų, toksinų arba serumų ir alergenų ([6]), 1989 m. gegužės 3 d. Tarybos direktyva 89/343/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl radioaktyviųjų preparatų ([7]), 1989 m. birželio 14 d. Tarybos direktyva 89/381/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo taikymo sritį ir nustatanti specialias nuostatas dėl patentuotų vaistų, pagamintų iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos ([8]), 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/25/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų didmeninio platinimo ([9]), 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/26/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų tiekimo klasifikavimo ([10]), 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/27/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų ženklinimo ir informacinio lapelio ([11]), 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/28/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų reklamos ([12]), 1992 m. rugsėjo 22 d. Tarybos direktyva 92/73/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų

([1]) OL C 368, 1999 12 20, p. 3.
([2]) 2001 m. liepos 3 d. Europos Parlamento nuomonė (dar nepaskelbta Oficialiajame leidinyje) ir 2001 m. rugsėjo 27d. Tarybos sprendimas.
([3]) OL 22, 1965 2 9, p. 369/65. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Direktyva 93/39/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 22).
([4]) OL L 147, 1975 6 9, p. 1. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 1999/83/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 9).
([5]) OL L 147, 1975 6 9, p. 13. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 2000/38/EB (OL L 139, 2000 6 10, p. 28).
([6]) OL L 142, 1989 5 25, p. 14.
([7]) OL L 142, 1989 5 25, p. 16.
([8]) OL L 181, 1989 6 28, p. 44.
([9]) OL L 113, 1992 4 30, p. 1.
([10]) OL L 113, 1992 4 30, p. 5.
([11]) OL L 113, 1992 4 30, p. 8.
([12]) OL L 113, 1992 4 30, p. 13.

▼B

suderinimo taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl homeopatinių vaistų [1], buvo dažnai ir iš esmės keičiamos, todėl, siekiant aiškumo bei racionalumo, minėtos direktyvos turi būti susistemintos, sujungiant jas į vieną tekstą.

(2) Pagrindinis taisyklių, reguliuojančių vaistų gamybą, platinimą ir vartojimą, tikslas — visuomenės sveikatos apsauga.

(3) Tačiau šio tikslo reikia siekti priemonėmis, kurios nestabdytų Bendrijos vaistų pramonės plėtros ar prekybos vaistais.

(4) Tam tikri nacionalinių nuostatų, visų pirma susijusių su vaistais (išskyrus medžiagas ar medžiagų junginius — maistą, gyvūnų pašarus ar tualetinius preparatus), skirtumai trukdo Bendrijoje prekiauti, ir tokie skirtumai turi tiesioginę įtaką vidaus rinkos veikimui.

(5) Taigi šios kliūtys turi būti pašalintos; kadangi, atsižvelgiant į tai, kyla būtinybė suderinti atitinkamas nuostatas.

(6) Siekiant sumažinti esamus skirtumus, reikėtų nustatyti vaistų kontrolės taisykles ir, užtikrinant teisinių reikalavimų laikymąsi, nustatyti valstybių narių kompetentingų institucijų funkcijas.

(7) Kenksmingumo ir gydomojo poveikio sampratos gali būti tiriamos tik tarpusavyje susietos ir jų svarba yra reliatyvi, priklausanti nuo mokslo laimėjimų ir nuo to, kam vaistai yra skirti naudoti. Detalus aprašas ir dokumentai, pridėtini prie paraiškos leidimui prekiauti vaistais gauti, rodo, kad vaistų gydomasis poveikis yra didesnis nei galima rizika.

(8) Reikalavimai atlikti vaistų bandymus ir tyrimus ir su tuo susiję protokolai yra veiksminga šių vaistų kontrolės priemonė, padedanti apsaugoti visuomenės sveikatą ir galinti palengvinti šių vaistų judėjimą nustačius vienodas bandymų ir tyrimų, duomenų komplektavimo ir paraiškų nagrinėjimo taisykles.

(9) Patirtis rodo, jog derėtų tiksliau nustatyti, kada toksikologinių ir farmakologinių bandymų arba klinikinių tyrimų rezultatų nereikia pateikti, kad vaistus, kurie iš esmės atitinka jau leistą naudoti gaminį, būtų leista naudoti ir kartu būtų užtikrinta, jog novatoriškos firmos nepateks į nepalankią padėtį.

(10) Tačiau viešosios tvarkos labui yra pagrindo be ypač svarbių priežasčių nekartoti bandymų su žmonėmis ar gyvūnais.

(11) Visoms valstybėms narėms patvirtinus tuos pačius reikalavimus ir protokolus, kompetentingos institucijos galės sprendimus priimti remdamosi vienodais bandymais ir vienodais reikalavimais, ir tai padės išvengti įvertinimų skirtumų.

(12) Išskyrus vaistus, kuriems taikoma centralizuota Bendrijos leidimo prekiauti tvarka, nustatyta 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentu (EEB) Nr. 2309/93, nustatančiu Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančiu Europos vaistų vertinimo agentūrą [2], kompetentingos institucijos išduotas leidimas prekiauti vaistu vienoje valstybėje narėje turėtų būti pripažintas kitų valstybių narių kompetentingų institucijų, nebent yra rimtų priežasčių manyti, kad leidimo prekiauti šiuo vaistu išdavimas gali kelti grėsmę visuomenės sveikatai. Tuo atveju, kai valstybės narės nesutaria dėl vaistų kokybės, saugos ir veiksmingumo, remiantis Bendrijos reikalavimais turi būti atliktas šių vaistų mokslinis įvertinimas, kuris leistų priimti vienodą sprendimą, privalomą suinteresuotoms valstybėms narėms. Kadangi šis sprendimas turėtų būti

[1] OL L 297, 1992 10 13, p. 8.
[2] OL L 214, 1993 8 24, p. 1. Reglamentas su pakeitimais, padarytais Komisijos reglamentu (EB) Nr. 649/98 (OL L 88, 1998 3 24, p. 7).

▼B

priimtas greitai, užtikrinant Komisijos ir valstybių narių glaudų bendradarbiavimą.

(13) Siekiant šio tikslo turėtų būti įsteigtas Patentuotų vaistų komitetas, kuris būtų priskirtas Europos vaistų vertinimo agentūrai, įsteigtai pirmiau minėtu Tarybos reglamentu (EEB) Nr. 2309/93.

(14) Ši direktyva — svarbus žingsnis siekiant įgyvendinti laisvą vaistų judėjimą. Kad būtų panaikintos visos likusios kliūtys laisvam patentuotų vaistų judėjimui, tolesnės priemonės bus reikalingos atsižvelgiant į įgytą patirtį, visų pirma į pirmiau minėto Patentuotų vaistų komiteto patirtį.

(15) Siekiant geriau apsaugoti visuomenės sveikatą ir išvengti nereikalingo pastangų dubliavimo tiriant paraiškas leidimui prekiauti vaistais gauti, valstybės narės turėtų sistemingai rengti kiekvieno vaisto, kuriuo buvo leista prekiauti, įvertinimo ataskaitas ir, atsižvelgdamos į prašymus, jomis keistis. Be to, tuo metu, kai kita valstybė narė aktyviai svarsto, ar išduoti leidimą prekiauti vaistu, valstybė narė, siekdama pripažinti tos narės priimtą sprendimą, turėtų sustabdyti paraiškos dėl vaisto pateikimo į rinką tyrimą.

(16) Sukūrus vidaus rinką, galima nereikalauti ypatingos kontrolės, kad iš trečiųjų šalių importuojamų vaistų kokybė būtų užtikrinta tais atvejais, kai Bendrija yra priėmusi atitinkamas priemones, užtikrinančias būtinos kontrolės vykdymą eksportuojančioje šalyje.

(17) Būtina priimti specialias nuostatas dėl imunologinių, homeopatinių vaistų, radioaktyviųjų preparatų ir vaistų, pagamintų iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos.

(18) Visose radioaktyviuosius preparatus reguliuojančiose taisyklėse turi būti atsižvelgta į 1984 m. rugsėjo 3 d. Tarybos direktyvą 84/466/Euratomas, nustatančią pagrindines apsaugos nuo spinduliuotės priemones žmonėms, kuriems atliekami medicininiai tyrimai ar taikomas gydymas ([1]). Taip pat reikėtų atsižvelgti į 1980 m. liepos 15 d. Tarybos direktyvą 80/836/Euratomas, iš dalies keičiančią direktyvas, nustatančias pagrindinius visuomenės ir darbuotojų sveikatos apsaugos nuo jonizuojančiosios spinduliuotės reikalavimus ([2]), ir kurios tikslas yra apsaugoti darbuotojus arba pacientus nuo per didelių ar nebūtinų spinduliuotės dozių, ir visų pirma šis tikslas numatytas jos 5c straipsnyje, kuris reikalauja išankstinio leidimo, jei norima į vaistus įdėti radioaktyviųjų priemaišų arba šiuos vaistus importuoti.

(19) Bendrija visiškai palaiko Europos Tarybos pastangas skatinti savanorišką ir nemokamą kraujo bei plazmos donorystę, kad visoje Bendrijoje būtų pasiekta nepriklausomybė kraujo produktų tiekimo srityje ir užtikrinta pagarba etiniams principams prekiaujant žmogiškos kilmės gydomosiomis medžiagomis.

(20) Taisyklės, skirtos užtikrinti iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos gautų vaistų kokybę, saugą ir veiksmingumą, tokia pat tvarka turi būti taikomos ir valstybės, ir privačioms įmonėms, taip pat iš trečiųjų šalių importuotam kraujui ir plazmai.

(21) Atsižvelgiant į šių homeopatinių vaistų ypatingas charakteristikas, tokias kaip labai mažas juose esančių aktyviųjų elementų kiekis, bei probleminis įprastų statistinių metodų, susijusių su jų kliniki-niais tyrimais, taikymas, pageidautina tiems homeopatiniams vaistams, kurie registruojami be terapinių indikacijų ir pacientui nepavojinga vaistų forma bei dozuote, taikyti specialią supaprastintą registravimo tvarką.

([1]) OL L 265, 1984 10 5, p. 1. Direktyva panaikinta nuo 2000 m. gegužės 13 d. Direktyva 97/43/Euratomas (OL L 180, 1997 7 9, p. 22).

([2]) OL L 246, 1980 9 17, p. 1. Direktyva su pakeitimais, padarytais Direktyva 84/467/Euratomas (OL L 265, 1984 10 5, p. 4), nuo 2000 m. gegužės 13 d. panaikinta Direktyva 96/29/Euratomas (OL L 314, 1996 12 4, p. 20).

▼B

(22) Registruojant ir išduodant leidimus verstis antroposofinių vaistų prekyba, kurie aprašyti oficialiojoje farmakopėjoje ir pagaminti taikant homeopatinį metodą, taikytinos tokios pačios sąlygos kaip ir homeopatiniams vaistams.

(23) Visų pirma pageidautina, kad homeopatinių vaistų vartotojams būtų labai aiškiai pasakyta apie jų homeopatinį pobūdį ir pateikti pakankami jų kokybės bei saugos įrodymai.

(24) Būtina suderinti taisykles, susijusias su homeopatinių vaistų gamyba, kontrole ir tikrinimu, kad prekyba saugiais ir geros kokybės vaistais būtų leista visoje Bendrijos teritorijoje.

(25) Iprastinės leidimus prekiauti vaistais reglamentuojančios taisyklės turėtų būti taikomos homeopatiniams vaistams, kurie registruojami nurodant terapines indikacijas arba tokia forma, kad gali padaryti žalą, kurią reikia suderinti su norimu terapiniu poveikiu. Ypač tos valstybės narės, kurios turi homeopatinio gydymo tradicijas, turėtų taikyti konkrečias bandymų ir tyrimų, skirtų šių vaistų saugai ir veiksmingumui nustatyti, rezultatų vertinimo taisykles, jeigu jos apie tai praneša Komisijai.

(26) Kad būtų palengvintas vaistų judėjimas ir nebereikėtų kitoje valstybėje atlikti kontrolės, kuri jau buvo atlikta vienoje valstybėje narėje, gamybai ir importui iš trečiųjų šalių bei išduodant su minėta veikla susijusius leidimus turėtų būti nustatyti minimalūs reikalavimai.

(27) Turėtų būti užtikrinta, kad valstybėse narėse vaistų gamybos priežiūrą ir kontrolę atliks asmuo, kuris atitinka būtiniausius kvalifikacijos reikalavimus.

(28) Prieš išduodant leidimą pateikti į rinką imunologinius ar iš žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos pagamintus vaistus gamintojas turi įrodyti, kad visos pagamintos partijos bus identiškos. Prieš išduodant leidimą prekiauti iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos pagamintais vaistais gamintojas turi įrodyti, kad, remiantis esamais technologijos pasiekimais, gaminiuose nėra konkretaus virusinio užkrato.

(29) Reikėtų suderinti sąlygas, kurios reglamentuoja vaistų tiekimą visuomenei.

(30) Atsižvelgiant į tai Bendrijoje judantys asmenys turi teisę turėti su savimi tam tikrą kiekį vaistų, teisėtai įsigytų jų asmeniniam naudojimui. Vienoje valstybėje narėje įsikūrusiam asmeniui taip pat turi būti sudarytos sąlygos įsigyti iš kitos valstybės narės tam tikrą kiekį vaistų jo asmeniniam naudojimui.

(31) Be to, remiantis Reglamentu (EB) Nr. 2309/93, tam tikrus vaistus reglamentuoja Bendrijos leidimas prekiauti. Atsižvelgiant į tai būtina klasifikuoti tiekiamus vaistus, kurie yra numatyti Bendrijos leidime jais prekiauti. Todėl svarbu nustatyti kriterijus, kuriais remiantis bus priimami Bendrijos sprendimai.

(32) Pirmasis tinkamas žingsnis šia linkme yra pagrindinių principų, taikomų vaistų tiekimui Bendrijoje ir suinteresuotose valstybėse narėse, suderinimas, pirmiausia remiantis Europos Sąjungos Tarybos jau sukurtais šios srities principais ir Jungtinių Tautų atliktu suderinimo darbu narkotinių bei psichotropinių medžiagų klausimu.

(33) Nuostatos dėl vaistų klasifikavimo, kad jie būtų registruoti, nepažeidžia nacionalinių socialinės apsaugos susitarimų, susijusių su receptinių vaistų kompensavimu.

(34) Daugelis veiksmų, susijusių su žmonėms skirtų vaistų didmeniniu platinimu, gali būti tuo pačiu metu atliekami keliose valstybėse narėse.

▼B

(35) Būtina vykdyti viso vaistų platinimo proceso kontrolę nuo jų gamybos ar įvežimo į Bendriją iki pateikimo visuomenei, kad būtų užtikrinta, jog šie vaistai yra tinkamai sandėliuojami, vežami ir pardavinėjami. Įgyvendinant šį tikslą nustatyti reikalavimai gerokai palengvins nekokybiškų vaistų pašalinimą iš rinkos ir leis veikmingiau kovoti su vaistų falsifikatais.

(36) Kiekvienam asmeniui, besiverčiančiam didmenine vaistų prekyba, reikėtų turėti specialų leidimą. Vaistininkai ir asmenys, kurie yra įgalioti tiekti vaistus visuomenei ir kurie apsiriboja tik šia veikla, turėtų būti atleisti nuo reikalavimo gauti šį leidimą. Tačiau, siekiant kontroliuoti visą vaistų platinimo procesą, būtina, kad vaistininkai ir asmenys, įgalioti tiekti visuomenei vaistus, tvarkytų apskaitą, atspindinčią visas su gautais vaistais atliekamas operacijas.

(37) Išduodant leidimą prekiauti turi būti taikomi tam tikri pagrindiniai reikalavimai, ir toji valstybė narė yra atsakinga už tai, kad leidimas atitiktų tuos reikalavimus. Be to, kiekviena valstybė narė turi pripažinti kitų valstybių narių išduotas leidimus.

(38) Kai kurios valstybės narės įpareigoja didmenininkus, kurie tiekia vaistus vaistininkams, ir asmenis, kurie turi teisę ir leidimą tiekti vaistus visuomenei, teikti tam tikras viešosios paslaugos prievoles. Šios valstybės narės turi tęsti šį darbą savo valstybių teritorijose. Jos taip pat turi įpareigoti didmenininkus teikti viešosios paslaugos prievoles kitose valstybėse narėse, jeigu jos neįpareigoja teikti griežtesnių prievolių nei tos, kurios uždėtos jų pačių didmenininkams, ir jeigu šios prievolės gali būti laikomos visuomenės sveikatos apsaugos garantu ir atitinka visuomenės sveikatos apsaugos tikslus.

(39) Turi būti nustatytos ženklinimo ir informacinio lapelio pateikimo taisyklės.

(40) Nuostatose, reguliuojančiose informacijos pateikimą vartotojams, turi būti numatyta aukšto lygio vartotojų apsauga, kad vaistai būtų tinkamai vartojami remiantis išsamia ir suprantama informacija.

(41) Prekyba vaistais, kurių ženklinimas ir informaciniai lapeliai atitinka šią direktyvą, neturi būti uždrausta arba neturi būti trukdoma jais prekiauti dėl ženklinimo ar informacinio lapelio.

(42) Si direktyva nepažeidžia taikomų priemonių, kurios priimtos remiantis 1984 m. rugsėjo 10 d. Tarybos direktyva 84/450/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų dėl klaidinančios reklamos suderinimo ([1]).

(43) Visos valstybės narės priėmė papildomas konkrečias priemones, susijusias su vaistų reklama. Šios priemonės turi kai kurių neatitikimų. Greičiausiai šie neatitikimai turės įtakos vidaus rinkos veikimui, nes vienoje valstybėje narėje skleidžiama reklama tikriausiai turės poveikį kitose narėse.

(44) 1989 m. spalio 3 d. Tarybos direktyva 89/552/EEB dėl valstybių narių įstatymuose ir kituose teisės aktuose išdėstytų nuostatų, susijusių su televizijos programų transliavimu, derinimo ([2]), draudžia valstybei narei pavaldžioje televizijoje reklamuoti vaistus, kuriuos galima įsigyti tik su gydytojo receptu. Šis principas turėtų būti visuotinai taikomas ir kitose žiniasklaidos priemonėse.

(45) Net ir vaistų be recepto reklama plačiajai visuomenei gali paveikti žmonių sveikatą, jeigu ja piktnaudžiaujama ir ji neapgal-

([1]) OL L 250, 1984 9 19, p. 17. Direktyva su pakeitimais, padarytais Direktyva 97/55/EB (OL L 290, 1997 10 23, p. 18).

([2]) OL L 298, 1989 10 17, p. 23. Direktyva iš dalies pakeista Direktyva 97/36/EB (OL L 202, 1997 7 30, p. 60).

▼B

vota. Vaistų reklama plačiajai visuomenei, kai ji leidžiama, turi atitikti esminius kriterijus, kuriuos būtina nustatyti.

(46) Be to, būtina uždrausti nemokamai dalyti žmonėms vaistų pavyzdžius reklamos tikslais.

(47) Vaistų reklamavimas asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, papildo šių asmenų turimą informaciją. Tačiau šiai reklamai turėtų būti taikomi griežti reikalavimai ir ji turėtų būti veiksmingai kontroliuojama, ypač atsižvelgiant į Europos Tarybos atliekamą darbą.

(48) Vaistų reklama turėtų būti veiksmingai ir tinkamai kontroliuojama. Šioje srityje turėtų būti atsižvelgta į Direktyva 84/450/EEB nustatytas kontrolės priemones.

(49) Prekiautojų vaistais atstovai atlieka svarbų vaidmenį juos reklamuojant. Todėl jiems turi būti taikomi tam tikri įpareigojimai, ypač pareiga pateikti aplankytajam asmeniui vaistų charakteristikų aprašymą.

(50) Asmenys turintys teisę paskirti vaistus, privalo atlikti šį darbą objektyviai, nedarydami įtakos jokioms tiesioginėms ar netiesioginėms finansinėms paskatoms.

(51) Turėtų būti galima tam tikromis apibrėžtomis sąlygomis nemokamai pateikti vaistų pavyzdžius asmenims, turintiems teisę juos paskirti arba tiekti, kad jie galėtų susipažinti su naujais vaistais ir žinotų, kaip juos vartoti.

(52) Asmenys, turintys teisę paskirti ar tiekti vaistus, privalo turėti galimybę gauti objektyvią ir nešališką informaciją apie rinkoje siūlomus gaminius. Tačiau, kad pasiektų šiuos tikslus, valstybės narės, atsižvelgdamos į konkrečią padėtį savo šalyse, turi imtis visų būtinų priemonių.

(53) Kiekviena įmonė, gaminanti ar importuojanti vaistus, turėtų sukurti mechanizmą, kuris garantuotų, kad visa apie vaistą teikiama informacija atitiktų patvirtintas jų vartojimo sąlygas.

(54) Siekiant užtikrinti vartojamų vaistų saugą, būtina garantuoti, kad Bendrijos farmakologinio budrumo sistema nuolat atsižvelgtų į mokslo ir technikos pažangą.

(55) Būtina atsižvelgti į pokyčius, atsirandančius tarptautiniu lygmeniu derinant apibrėžimus, terminologiją ir technologinius laimėjimus farmakologinio budrumo sistemoje.

(56) Vis platesnis elektroninio tinklo naudojimas keitimuisi informacija apie žalingą Bendrijos rinkoje parduodamų vaistų poveikį tuo pat metu leis kompetentingoms institucijoms keistis informacija.

(57) Bendrijos interesais būtina farmakologinio budrumo sistemą vaistams, kuriems leidimas prekiauti buvo išduotas centralizuotai, suderinti su kitomis procedūromis, taip pat taikomomis išduodant leidimus prekiauti vaistais.

(58) Leidimo prekiauti turėtojas yra atsakingas už nuolat taikytiną farmakologinį budrumą į rinką pateikiamiems vaistams.

(59) Priemonės, būtinos šiai direktyvai įgyvendinti, turėtų būti priimtos remiantis 1999 m. birželio 28 d. Tarybos sprendimu 1999/468/EB, nustatančiu Komisijos naudojimosi jai suteiktais įgyvendinimo įgaliojimais tvarką [1].

(60) Kad būtų atsižvelgta į mokslo ir technikos pažangą, Komisijai turi būti suteikti įgaliojimai priimti visus reikalingus I priedo pakeitimus.

[1] OL L 184, 1999 7 17, p. 23.

▼B

(61) Si direktyva neturėtų pažeisti valstybių narių įsipareigojimų, susijusių su II priedo B dalyje numatytų direktyvų perkėlimo į nacionalinę teisę terminais,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

I DALIS

SĄVOKŲ APIBRĖŽIMAI

1 straipsnis

Šioje direktyvoje vartojamos tokios sąvokos:

▼M4

_____

2. *Vaistas:*

a) bet kuri vaistinė medžiaga ar vaistinių medžiagų derinys, vartojamas žmonėms gydyti arba ligų profilaktikai; arba

b) bet kuri vaistinė medžiaga ar vaistinių medžiagų derinys, kuris gali būti skiriamas arba duodamas žmonėms jų fiziologinėms funkcijoms atkurti, koreguoti ar pakeisti farmakologiniu, imunologiniu arba metabolitiniu būdu arba nustatyti diagnozę.

▼B

3. *Medžiagos:*

Bet kokia medžiaga, nepriklausomai nuo jos kilmės, kuri gali būti:

— žmogiškos kilmės, pavyzdžiui,

žmogaus kraujas ir žmogaus kraujo preparatai;

— gyvūninės kilmės, pavyzdžiui,

mikroorganizmai, visas gyvūnas, organų dalys, gyvūnų išskyros, toksinai, ekstraktai, kraujo preparatai;

— augalinės kilmės, pavyzdžiui,

mikroorganizmai, augalai, augalų dalys, augalų išskyros, ekstraktai;

— cheminės kilmės, pavyzdžiui,

elementai, gamtoje esančios cheminės medžiagos ir chemijos gaminiai, kurie gaunami juos chemiškai apdorojant ar sintezės būdu.

4. *Imunologiniai preparatai:*

Vaistai, kuriuos sudaro vakcinos, toksinai, serumai arba alergenų gaminiai:

a) vakcinoms, toksinams ir serumams pirmiausia priklauso:

i) agentai, naudojami aktyviam imunitetui susidaryti, tokie kaip choleros vakcina, BCG, poliomielito, raupsų vakcinos;

ii) agentai, naudojami diagnozuoti imuniteto būklei, pirmiausia tokie kaip tuberkulinas ir tuberkulino PPD, *Schick* ir *Dick* bandymams naudojami toksinai, brucelinas;

iii) agentai, naudojami pasyviam imunitetui susidaryti, tokie kaip difterijos antioksinas, antiraupsinis globulinas, antilimfocitinis globulinas;

b) „alergenas“ — tai vaistai, skirti nustatyti ar sukelti specifiniam imuninės sistemos pokyčiui reaguojant į alergizuojantį agentą.

▼M6

4a. *Pažangiosios terapijos vaistinis preparatas:*

Preparatas, kaip apibrėžta 2007 m. lapkričio 13 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų [1] 2 straipsnyje.

▼M4

5. *Homeopatinis vaistas:*

Bet kuris vaistas, pagamintas Europos farmakopėjoje aprašytu homeopatinės gamybos būdu arba, jei jo nėra, valstybėse narėse dabar oficialiai naudojamose farmakopėjose aprašytu būdu iš produktų, vadinamų homeopatinėmis medžiagomis. Homeopatinis vaistas gali būti sudarytas iš daugelio komponentų.

▼B

6. *Radioaktyvieji preparatai:*

Vaistai, kurie, paruošti vartojimui, turi vieną radionuklidą arba daugiau jų, naudojamų medicinos tikslais.

7. *Radionuklidų generatorius:*

Bet kokia sistema, įtraukianti nustatytą pirminį radionuklidą, iš kurio pagamintas antrinis radionuklidas, gaunamas išplovimo ar kitu būdu ir naudojamas radioaktyviesiems preparatams.

8. ►M4 *Rinkinys* ◄*:*

Bet koks preparatas, kuris turi būti atkurtas arba sujungtas su radioaktyviaisiais izotopais galutiniuose radioaktyviuosiuose vaistuose, dažniausiai prieš juos paskiriant vartotojui.

9. *Radionuklidų pirmtakas:*

Bet koks radionuklidas, pagamintas radioaktyviam kitos medžiagos ženklinimui prieš ją paskiriant.

10. *Kraujo preparatai, pagaminti iš žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos:*

Kraujo preparatai pramoniniu būdu valstybės arba privačiose įmonėse pagaminti iš kraujo sudedamųjų dalių, pirmiausia tokie kaip albuminas, krešėjimą skatinantys faktoriai ir žmogaus kilmės imunoglobulinai.

11. *Nepageidaujama reakcija:*

Kenksmingas ir nelauktas organizmo atsakas į vaistus, atsirandantis juos vartojant žmonėms paprastai profilaktiškai skiriamomis dozėmis, kai siekiama diagnozuoti ligą arba žmogų išgydyti, taip pat kai siekiama atkurti, pakoreguoti arba pakeisti žmogaus fiziologines funkcijas.

12. *Rimtas nepageidaujama reakcija:*

Rimta nepageidaujama reakcija, kuris baigiasi mirtimi, kelia pavojų žmogaus gyvybei, dėl kurios reikėjo gydyti stacionare ar pratęsti gydymą ligoninėje, kuris baigiasi pastovia negalia/invalidumu ar sukelia apsigimimą/įgimtą ydą.

13. *Netikėtas nepageidaujama reakcija:*

Žalingas vaisto poveikis, kurio pobūdis, sunkumas arba padariniai neatitinka vaisto charakteristikų santraukos.

14. *Periodiškai papildoma saugos ataskaita:*

Reguliarios ataskaitos, į kurias įtraukiami 104 straipsnyje nurodyti įrašai.

15. *Registruoto vaisto poveikio stebėjimo tyrimas:*

Farmakoepidemiologinis arba klinikinis tyrimas, atliktas laikantis leidimo prekiauti vaistu sąlygų, siekiant nustatyti arba įvertinti vaisto, kuriuo leista prekiauti, pavojų saugai.

---

[1] OL L 324, 2007 12 10, p. 121;

▼B

16. *Piktnaudžiavimas vaistais:*

Nuolatinis ar su pertrūkiais per daug dažnas savanoriškas vaistų vartojimas, lemiantis fizinį arba psichologinį žalingą poveikį.

17. *Didmeninis vaistų platinimas:*

Tai visos veiklos rūšys, apimančios vaistų gavimą, laikymą, tiekimą ar eksportavimą, išskyrus jų tiekimą visuomenei. Tokia veikla vykdoma su gamintojais arba jų produkcijos saugotojais, importuotojais, kitais didmeniniais platintojais arba su vaistininkais bei asmenimis, turinčiais leidimą ar teisę tose valstybėse narėse tiekti šiuos vaistus visuomenei.

18. *Viešosios paslaugos prievolė:*

Didmenininkams taikoma prievolė nuolatos užtikrinti reikiamą vaistų asortimentą, kad būtų patenkinti konkretaus geografinio regiono reikalavimai, ir per trumpiausią laikotarpį pristatyti reikalaujamus vaistus visam tam regionui.

▼M4

18a. *Leidimo prekiauti turėtojo atstovas:*

Asmuo, dažnai vadinamas vietos atstovu, leidimo prekiauti turėtojo paskirtas atstovauti jam atitinkamoje valstybėje narėje.

▼B

19. *Vaistų paskyrimas:*

Bet koks vaistų paskyrimas, atliekamas profesionalaus asmens, turinčio teisę tai daryti.

▼M4

20. *Vaisto pavadinimas:*

Pavadinimas, kuris gali būti arba sugalvotas, nepainiojant su bendriniu pavadinimu, arba bendrinis ar mokslinis pavadinimas kartu su gamintojo prekės ženklu arba leidimo prekiauti turėtojo pavarde ir vardu.

▼B

21. *Bendrinis pavadinimas:*

Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas, rekomenduojamas Pasaulio sveikatos organizacijos, arba, jei tokio nėra, įprastinis bendrinis pavadinimas.

22. *Vaistų stiprumas:*

Veikliųjų sudedamųjų medžiagų kiekis, kiekybiškai nurodytas vienai dozuotei, vienam tūrio ar masės vienetui atsižvelgiant į dozuotės formą.

23. *Pirminė pakuotė:*

Talpyklė arba kita pakuotės forma, kuri tiesiogiai liečiasi su tais vaistais.

24. *Antrinė pakuotė:*

Pakuotė, į kurią įdedama pirminė pakuotė.

25. *Ženklinimas:*

Informacija ant pirminės arba antrinės pakuotės.

26. *Informacinis lapelis:*

Prie vaistų pridedamas lapelis, suteikiantis vartotojui informaciją.

▼M4

27. *Agentūra:*

Europos vaistų agentūra, įsteigta pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 ([1])

([1]) OL L 136, 2004 4 30, p. 1.

▼M4

28. *Su vaisto vartojimu susiję pavojai:*

— bet koks pavojus pacientų sveikatai arba visuomenės sveikatai, susijęs su vaisto kokybe, sauga ar efektyvumu;

— bet koks nepageidaujamų poveikių aplinkai pavojus;

28a. *Pavojingumo ir naudingumo balansas:*

Vaisto teigiamų terapinių poveikių ir pavojų, apibrėžtų 28 punkto pirmoje įtraukoje, ryšio vertinimas.

▼M3

29. *Tradiciškai vartojamas žolinis vaistas:*

žolinis vaistas, atitinkantis 16a straipsnio 1 dalyje nustatytas sąlygas.

30. *Žolinis vaistas:*

bet koks vaistas, kurio sudėtyje kaip veiklusis ingredientas yra tik viena arba daugiau žolinių preparatų, arba viena ar daugiau tokių žolinių medžiagų ir vieno arba daugiau tokių žolinių preparatų derinys.

31. *Žolinės medžiagos:*

Visi daugiausia sveiki, susmulkinti arba supjaustyti augalai, jų dalys, dumbliai, grybai, kerpės, kurios yra neapdorotos, paprastai išdžiovintos, bet kartais šviežios. Tam tikri augaliniai eksudatai, kurie nebuvo niekaip apdoroti, taip pat laikomi žolinėmis medžiagomis. Žolines medžiagas tiksliai apibrėžia vartojama augalo dalis ir botaninis pavadinimas pagal dvinarę sistemą (gentis, rūšis, veislė ir autorius).

32. *Žoliniai preparatai:*

preparatai, pagaminti taip perdirbant žolines medžiagas: ekstrahuojant, distiliuojant, spaudžiant, frakcionuojant, gryninant, koncentruojant arba fermentuojant. Jos apima smulkintas arba miltelių pavidalo žolines medžiagas, tinktūras, ekstraktus, eterinius aliejus, išspaustas sultis ir perdirbtus augalinius eksudatus.

▼B

II DALIS

TAIKYMO SRITIS

▼M4

2 straipsnis

1. Ši direktyva taikoma žmonėms skirtiems vaistams, pateikiamiems į valstybių narių rinką ir paruoštiems pramoniniu būdu arba pagamintiems taikant pramoninį gamybos būdą apimantį metodą.

2. Tais atvejais, kai kyla abejonių dėl produkto, kuriam pagal visas jo charakteristikas tiktų vaisto apibrėžimas ir kitų Bendrijos teisės aktų reglamentuojamo produkto apibrėžimas, taikomos šios direktyvos nuostatos.

3. Nepaisant 1 straipsnio dalies ir 3 straipsnio 4 dalies, šios direktyvos IV antraštinė dalis taikoma tik vaistams, skirtiems eksportui ir tarpiniams produktams.

▼B

3 straipsnis

Ši direktyva netaikoma:

1. Jokiems vaistams, kurie yra paruošti vaistinėje pagal gydytojo receptą, išrašytą pavieniam pacientui (pagal magistrinę formą).

▼B

2. Jokiems vaistams, kurie yra paruošti pagal farmakopėjoje pateiktus receptus ir yra tiesiogiai tiekiami tos vaistinės aptarnaujamiems pacientams (pagal oficialinę formą).

▼M4

3. Vaistams, skirtiems moksliniams tyrimams ir bandymams, bet nepažeidžiant 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo [1] nuostatų.

▼B

4. Tarpiniams vaistams, kurie bus toliau perdirbami turinčio teisę tai daryti gamintojo.

5. Jokiems radionuklidams, egzistuojantiems uždarojo spinduliuotės šaltinio pavidalu.

▼M4

6. Žmogaus kraujui, plazmai ar kraujo kūneliams, išskyrus plazmai, paruošiamai gamybos procesą apimančiu metodu.

▼M6

7. Bet koks pažangiosios terapijos vaistinis preparatas, kaip apibrėžta Reglamente (EB) Nr. 1394/2007, kuris išimtine medicinos specialisto profesine atsakomybe neįprastine tvarka pagaminamas laikantis specialių kokybės standartų ir naudojamas ligoninėje toje pačioje valstybėje narėje siekiant laikytis individualaus medicininio paskyrimo dėl konkrečiam pacientui pagal užsakymą gaminamo preparato.

Šiems preparatams gaminti valstybės narės kompetentinga institucija suteikia leidimą. Valstybės narės užtikrina, kad nacionaliniai atsekamumo ir farmakologinio budrumo reikalavimai ir šioje dalyje minimi specialūs kokybės standartai atitiktų Bendrijos mastu nustatytus pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, kuriems reikalingas leidimas pagal 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų agentūrą [2], standartus.

▼B

4 straipsnis

1. Šioje direktyvoje jokiu atveju netaikomos išlygos Bendrijos taisyklėms, susijusioms su radiacine apsauga asmenų, kuriems paskirti medicininiai tyrimai ar gydymas, arba Bendrijoms taisyklėms, nustatančioms pagrindinius plačiosios visuomenės ar darbuotojų saugos reikalavimus siekiant apsaugoti jų sveikatą nuo jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio.

2. Ši direktyva nepažeidžia 1986 m. birželio 25 d. Tarybos sprendimo 86/346/EEB, Bendrijos vardu pritariančio Europos susitarimui dėl keitimosi žmogiškos kilmės gydomosiomis medžiagomis [3].

3. Šios direktyvos nuostatos neturi poveikio valstybių narių institucijų įgaliojimams nei dėl vaistų kainų nustatymo, nei dėl jų įtraukimo į nacionalines sveikatos draudimo sistemas sveikatos, ekonominiais ir socialiniais pagrindais.

4. Ši direktyva neturi poveikio taikant nacionalinius teisės aktus, draudžiančius ar apribojančius kontraceptinių ar abortą sukeliančių vaistų pardavimą, tiekimo ar vartojimo. Valstybės narės praneša Komisijai apie tokius nacionalinės teisės aktus.

---

[1] OL L 121, 2001 5 1, p. 34.
[2] OL L 136, 2004 4 30, p. 1. Reglamentas su pakeitimais, padarytais Reglamentu (EB) Nr. 1901/2006 (OL L 378, 2006 12 27, p. 1).
[3] OL L 207, 1986 7 30, p. 1.

▼M6

5. Ši direktyva ir visi joje minimi reglamentai neturi įtakos nacionalinių įstatymų, draudžiančių arba ribojančių bet kokios konkrečios rūšies žmogaus arba gyvūnų ląstelių naudojimą arba tokių ląstelių turinčių, iš jų sudarytų ar iš jų gautų vaistinių preparatų pardavimą, tiekimą arba vartojimą dėl pirmiau minėtuose Bendrijos teisės aktuose neaptartų motyvų, taikymui. Valstybės narės perduoda Komisijai tokius nacionalinės teisės aktus. Komisija šią informaciją pateikia visuomenei prieinamame registre.

▼M4

5 straipsnis

1. Valstybė narė, remdamasi galiojančiais teisės aktais ir siekdama patenkinti konkrečius poreikius, gali netaikyti šios direktyvos nuostatų vaistams, tiekiamiems pagal tikrą, o ne per tarpininkus, pateiktą užsakymą, kuris yra suformuluotas pagal tam teisę turinčio sveikatos priežiūros specialisto nurodymus ir skirtas individualiems pacientams, už kuriuos jis tiesiogiai ir asmeniškai yra atsakingas.

2. Valstybės narės gali išduoti laikiną leidimą platinti vaistą, kuriam neišduotas leidimas, siekiant sustabdyti įtariamą arba patvirtintą patogenų, toksinų, cheminių agentų ar branduolinės spinduliuotės, galinčios padaryti žalą, plitimą.

3. Nepažeisdamos 1 straipsnio dalies valstybės narės priima nuostatas, siekdamos užtikrinti, kad leidimo prekiauti turėtojams, gamintojams ir sveikatos priežiūros specialistams nebūtų taikoma civilinė ar administracinė atsakomybė už visas pasekmes, kylančias vartojant vaistą esant kitokioms nei leistinos indikacijos arba vartojant vaistą, kuriam nebuvo išduotas leidimas, kai kompetentinga institucija rekomenduoja ar reikalauja vartoti tokį vaistą įtariamo ar patvirtinto patogenų, toksinų, cheminių agentų ar branduolinės spinduliuotės, galinčios padaryti žalą, plitimo atveju. Šios nuostatos taikomos nepaisant to, ar buvo gautas nacionalinis ar Bendrijos leidimas.

4. 3 dalis nedaro įtakos atsakomybei už produktus su trūkumais, kaip numatyta 1985 m. liepos 25 d. Tarybos direktyvoje 85/374/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, reglamentuojančių atsakomybę už gaminius su trūkumais, derinimo ([1]).

▼B

III DALIS

PATEIKIMAS Į RINKĄ

1 SKYRIUS

Leidimas prekiauti

6 straipsnis

▼M5

1. ►M6 ►C2 Joks vaistinis preparatas negali būti pateikiamas į valstybės narės rinką, jeigu tos valstybės narės kompetentinga institucija neišdavė leidimo prekiauti pagal šią direktyvą arba leidimas prekiauti nebuvo išduotas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, kuris skaitomas jį siejant su 2006 m. gruodžio 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu (EB) Nr. 1901/2006 dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų ([2]) ir Reglamentu (EB) Nr. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Kai vaistui pradinis leidimas buvo išduotas pagal 1 pastraipą, bet kokiam kitam papildomam stiprumui, kitoms farmacinėms formoms,

([1]) OL L 210, 1985 8 7, p. 29. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 1999/34/EB (OL L 141, 1999 6 4, p. 20).

([2]) OL L 378, 2006 12 27, p. 1.

▼M4

vartojimo metodams, pateikimams, o taip pat bet kokiems pakeitimams ir praplėtimams taip pat išduodamas leidimas pagal pirmą pastraipą arba pridedamas prie pradinio leidimo prekiauti. Visi šie leidimai prekiauti laikomi sudarantys vieną bendrą leidimą prekiauti, ypač paraiškoje, nurodytoje 10 straipsnio 1 dalyje.

1a. Leidimo prekiauti turėtojas atsako už prekybą vaistu. Atstovo paskyrimas neatleidžia leidimo prekiauti turėtojo nuo jo atsakomybės prieš įstatymą.

▼B

2. Šio straipsnio 1 dalyje nurodytas leidimas taip pat būtinas radionuklidų generatoriams, ►M4 rinkiniams ◄, radionuklidų pirmtakų radioaktyviesiems preparatams ir pramoniniu būdu pagamintiems radioaktyviesiems preparatams.

7 straipsnis

Leidimas prekiauti vaistais nėra būtinas radioaktyviesiems preparatams vartojimo metu pagamintiems asmens ar leidimą turinčios įstaigos, kurie pagal nacionalinius teisės aktus turi teisę patvirtintose sveikatos apsaugos įstaigose vartoti tokius vaistus, remiantis gamintojo instrukcijomis, tik išregistruotų radionuklidų generatorių, ►M4 rinkinių ◄ ar radionuklidų pirmtakų.

8 straipsnis

1. Kad būtų gautas leidimas pateikti vaistą į rinką, nepaisant Reglamente (EEB) Nr. 2309/93 nustatytos tvarkos, tos valstybės narės kompetentingai institucijai reikia pateikti paraišką.

2. Leidimas prekiauti vaistu gali būti išduodamas tik Bendrijoje įsikūrusiam pareiškėjui.

3. Prie paraiškos yra pridedama šis detalus aprašas ir dokumentai, pateikiami pagal I priedą:

a) pareiškėjo vardas ar bendras pavadinimas, nuolatinis adresas ir, jei yra, gamintojo pavadinimas ir adresas;

▼M4

b) Vaisto pavadinimas;

c) Išsami kokybinė ir kiekybinė informacija, pateikta vartojant įprastą terminologiją, apie visas vaistų sudedamąsias dalis, įskaitant nuorodą į tarptautinį nepatentuotą Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamą pavadinimą, jeigu toks yra, arba nuorodą į atitinkamą cheminį pavadinimą;

ca) Vaisto sukeliamų galimų pavojų aplinkai vertinimas. Šis poveikis vertinamas kiekvienu atveju, numatant tam tikras, jį ribojančias priemones;

▼B

d) gamybos metodo aprašymas;

e) terapinės indikacijos, kontraindikacijos ir nepageidaujama reakcija;

f) dozavimas, vaistų forma, įvedimo būdas ir trukmė;

▼M4

g) Priežastys, dėl kurių reikia imtis atsargumo ir saugos priemonių, kad vaistai būtų tinkamai laikomi, dėl kurių jie paskiriami pacientams ir dėl kurių yra pašalinamos atliekos, kartu nurodant galimą šių vaistų žalą aplinkai;

h) Gamintojo taikomų kontrolės būdų aprašymas;

i) Rezultatai:

▼M4

— farmacinių (fizikinių-cheminių, biologinių arba mikrobiologinių) bandymų,

— ikiklinikinių (toksikologinių ir farmakologinių) bandymų,

— klinikinių tyrimų;

ia) Farmakologinio budrumo ir tam tikrais atvejais rizikos valdymo sistemos, kurią pareiškėjas pradės taikyti, išsamus aprašymas;

ib) Pareiškimas, kad klinikiniai tyrimai, atlikti už Europos Sąjungos ribų, atitinka Direktyvos 2001/20/EB etikos reikalavimus;

j) Remiantis 11 straipsniu, vaistų charakteristikų santrauka, išorinės pakuotės maketas, pateikiant 54 straipsnyje numatytus duomenis ir vaisto vidinės pakuotės maketas, pateikiant 55 straipsnyje numatytus duomenis ir pakuotės informacinį lapelį pagal 59 straipsnį;

▼B

k) dokumentas, rodantis, kad gamintojas turi leidimą ir teisę savo šalyje gaminti vaistus;

l) visų kitoje valstybėje narėje arba trečiojoje šalyje gautų leidimų prekiauti vaistu kopijos kartu su sąrašu tų valstybių narių, kuriose pagal šią direktyvą pateikta paraiška išduoti leidimą yra nagrinėjama. Vaisto charakteristikų santraukos, pareiškėjo pateiktos pagal 11 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtintos pagal 21 straipsnį, kopijos. Informacinio lapelio, pateikto pagal 59 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtinto pagal 61 straipsnį, kopijos. Sprendimo neišduoti leidimo prekiauti, priimto Bendrijoje arba trečiojoje šalyje, duomenys ir šio sprendimo priežasčių aprašas.

Ši informacija yra nuolat atnaujinama;

▼M4

m) Vaisto kaip retojo vaisto pažymėjimo kopija pagal 1999 m. gruodžio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 141/2000 dėl retųjų vaistų ([1]), pateikiama kartu su Agentūros atitinkamos nuomonės kopija;

n) Įrodymas, kad pareiškėjas pasinaudoja kvalifikuoto asmens, atsakingo už farmakologinį budrumą, paslaugomis ir naudoja būtinas pranešimo apie bet kokį įtariamą nepageidaujamą poveikį, pasireiškiantį Bendrijoje arba trečiojoje šalyje, priemones.

Dokumentai ir informacija apie farmacinių ir ikiklinikinių bandymų ir klinikinių tyrimų, nurodytų pirmos pastraipos i punkte, pateikiami kartu su išsamiomis santraukomis pagal 12 straipsnį.

▼B

9 straipsnis

Be reikalavimų, nurodytų 8 straipsnyje ir 10 straipsnio 1 dalyje, paraiškoje išduoti leidimą parduoti radionuklidų generatorius, nurodoma ši informacija ir šie duomenys:

— bendras sistemos aprašymas kartu su išsamiu jos sudedamųjų dalių, kurios gali turėti įtakos dukterinio radionuklido preparato sudėčiai ar kokybei, apibūdinimu,

— išsami kokybinė ir kiekybinė eliuato arba sublimato charakteristika.

▼M4

10 straipsnis

1. Nukrypstant nuo 8 straipsnio 3 dalies i punkto ir nepažeidžiant pramoninės ir komercinės nuosavybės apsaugos įstatymo, nereikalau-

([1]) OL L 18, 2000 1 22, p. 1.

▼M4

jama, kad pareiškėjas pateiktų ikiklinikinių bandymų ir klinikinių tyrimų rezultatus, jei jis gali įrodyti, kad vaistas yra generinis referencinis vaistas, kuriam išduodamas arba buvo išduotas leidimas pagal 6 straipsnį ne trumpesniam kaip aštuonerių metų laikotarpiui valstybėje narėje arba Bendrijoje.

Generinis vaistas, kuriam leidimas išduodamas pagal šią nuostatą, nepateikiamas į rinką, nepraėjus dešimčiai metų nuo pradinio leidimo išdavimo referenciniam vaistui.

Pirmoji pastraipa taip pat taikoma, jei referenciniam vaistui nebuvo išduotas leidimas valstybėje narėje, kurioje buvo pateikta paraiška dėl referencinio vaisto. Šiuo atveju paraiškos formoje pareiškėjas nurodo valstybės narės, kurioje išduodamas arba buvo išduotas leidimas, pavadinimą. Valstybės narės, kurioje buvo pateikta paraiška, kompetentingai institucijai pareikalavus, kitos valstybės narės kompetentinga institucija per vieno mėnesio laikotarpį perduoda patvirtinimą, kad referenciniam vaistui išduodamas arba buvo išduotas leidimas, kartu pateikdama išsamią referencinio vaisto sudėtį ir, jei būtina, kitus atitinkamus dokumentus.

Dešimties metų laikotarpis, nurodytas antroje pastraipoje, pratęsiamas ne daugiau nei iki vienuolikos metų, jei per pirmuosius aštuonerius metus iš tų dešimties metų leidimo prekiauti turėtojas gauna leidimą vienai ar daugiau naujų terapinių indikacijų, kurios mokslinio įvertinimo, atliekamo prieš leidimo joms išdavimą, metu laikomos duodančiomis daugiau klinikinės naudos nei įprasti gydymo būdai.

2. Šiame straipsnyje:

a) „referencinis vaistas“; – vaistas, kuriam leidimas išduodamas pagal 6 straipsnį, atsižvelgiant į 8 straipsnio nuostatas;

b) „generinis vaistas“; – tos pačios farmacinės formos vaistas, pasižymintis ta pačia veikliųjų medžiagų kiekybine ir kokybine sudėtimi kaip referencinis vaistas ir kurio biologinis atitikimas referenciniam vaistui buvo įrodytas, atlikus atitinkamus biologinio aktyvumo tyrimus. Veikliosios medžiagos skirtingos druskos, esteriai, eteriai, izomerai, izomerų mišiniai, kompleksai arba junginiai laikomi ta pačia veikliąja medžiaga, nebent jos labai skirtųsi pagal saugą ir (arba) efektyvumą. Tokiais atvejais pareiškėjas privalo pateikti papildomą informaciją, įrodančią veikliosios medžiagos, kuriai išduodamas leidimas, įvairių druskų, esterių arba junginių saugą ir (arba) efektyvumą. Įvairios momentinio atsipalaidavimo farmacinės formos duodamos per burną, laikomos viena ir ta pačia farmacine forma. Nereikalaujama, kad pareiškėjas atliktų biologinio aktyvumo tyrimus, jei jis gali įrodyti, kad generinis vaistas atitinka esminius kriterijus, kaip nurodyta atitinkamose išsamiose rekomendacijose.

3. Tais atvejais, kai vaistas neatitinka generinio vaisto apibrėžimo, kaip nustatyta 2 straipsnio dalies b punkte, arba kai biologinio atitikimo neįmanoma įrodyti biologinio aktyvumo tyrimų metu arba dėl palyginamojo referencinio vaisto veikliosios medžiagos (-ų), terapinių indikacijų, veikimo gebos, farmacinės formos ar vartojimo metodo pokyčių, pateikiami atitinkamų ikiklinikinių bandymų ar klinikinių tyrimų duomenys.

4. Kai biologinis vaistas, panašus į referencinį vaistą, neatitinka generinių vaistų apibrėžimo sąlygų, ypač dėl biologinio vaisto ir referencinio biologinio vaisto žaliavų ar gamybos procesų skirtumų, privaloma pateikti atitinkamų ikiklinikinių bandymų ir klinikinių tyrimų duomenis. Pateikiamų papildomų duomenų tipas ir kiekis privalo atitikti I priede nurodytus esminius kriterijus ir susijusias išsamias rekomendacijas. Kitų bandymų ir tyrimų duomenys, esantys referencinio vaisto apraše, nepateikiami.

5. Be nuostatų, nustatytų 1 dalyje, kai pateikiama paraiška dėl plačiai žinomos medžiagos naujos indikacijos, suteikiamas išimtinis vienerių metų laikotarpis duomenims nekaupti, nustatant, kad buvo atlikti svarbūs ikiklinikiniai ar klinikiniai naujos indikacijos bandymai.

▼M4

6. Siekiant taikyti 1, 2, 3 ir 4 dalis, vykdomi būtini bandymai ar tyrimai ir iš jų kylantys praktiniai reikalavimai nėra laikomi prieštaraujančiais patentų teisėms ar papildomiems vaistų apsaugos pažymėjimams.

10a straipsnis

Nukrypstant nuo 8 straipsnio 3 dalies i punkto ir nepažeidžiant pramoninės ir komercinės nuosavybės apsaugos įstatymo, nereikalaujama, kad pareiškėjas pateiktų ikiklinikinių bandymų arba klinikinių tyrimų rezultatus, jei jis gali įrodyti, kad vaisto veikliosios medžiagos buvo plačiai taikomos medicinoje Bendrijoje bent dešimt metų, pripažįstamu efektyvumu ir priimtinu saugos lygmeniu, atsižvelgiant į 1 priede nustatytas sąlygas. Tuo atveju bandymų ir tyrimų rezultatai pakeičiami atitinkama moksline literatūra.

10b straipsnis

Vaistų, turinčių veikliosios medžiagos, naudojamos vaistų, kuriems išduodamas leidimas, sudėtyje, tačiau iki šiol nenaudotos derinyje gydymo tikslu, atveju, naujų ikiklinikinių bandymų arba klinikinių tyrimų, susijusių su tuo deriniu, rezultatai pateikiami pagal 8 straipsnio 3 dalies i punktą, bet nėra būtina daryti mokslines nuorodas į kiekvieną atskirą veikliąją medžiagą.

10c straipsnis

Suteikus leidimą prekiauti, leidimo prekiauti turėtojas gali leisti naudotis vaisto santraukoje sukauptais farmaciniais, ikiklinikiniais ir klinikiniais dokumentais, jei ketinama nagrinėti vėlesnes paraiškas dėl kitų tos pačios farmacinės formos vaistų, pasižyminčių ta pačia veikliųjų medžiagų kiekybine ir kokybine sudėtimi.

11 straipsnis

Produkto charakteristikų santraukoje toliau nurodyta tvarka turi būti pateikiama tokia informacija:

1. vaisto pavadinimas, nurodant stiprumą ir farmacinę formą.

2. kokybinė ir kiekybinė veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų komponentų sudėtis, kurią būtina žinoti, kad vaistai būtų tinkamai skiriami. Naudojamas įprastas bendrinis pavadinimas arba cheminis aprašymas.

3. farmacinė forma.

4. klinikinė informacija:

4.1. terapinės indikacijos,

4.2. dozavimas ir vartojimo metodas suaugusiems ir, jei reikia, vaikams,

4.3. kontraindikacijos,

4.4. specialios atsargumo priemonės, o imunologiniams preparatams – specialios atsargumo priemonės, kurių turi imtis asmenys, dirbantys su tais vaistais ir skiriantys juos pacientams, taip pat ir pacientui skirtos atsargumo priemonės,

4.5. sąveika su kitais vaistais ir kitokios sąveikos formos,

4.6. vartojimas nėštumo metu ir maitinant krūtimi,

4.7. poveikis gebėjimui vairuoti transporto priemonę ir valdyti judančius įrengimus,

▼M4

4.8. nepageidaujami poveikiai,

4.9. perdozavimas (simptomai, neatidėliotinos pagalbos priemonės, priešnuodžiai).

5. farmakologinės savybės:

5.1. farmakodinaminės savybės,

5.2. farmakokinetinės savybės,

5.3. ikiklinikinės saugos duomenys.

6. farmacinė informacija:

6.1. pagalbinių vaistą sudarančių medžiagų sąrašas,

6.2. pagrindiniai nesuderinamumai,

6.3. galiojimo terminas, jei būtina, po vaisto pradinės būsenos atkūrimo arba po pirminės pakuotės atidarymo pirmąkart,

6.4. specialios apsaugos priemonės susijusios su laikymu,

6.5. talpyklos kilmė ir turinys,

6.6. specialios atsargumo priemonės, susijusios su nepanaudotų vaistų arba iš jų atsiradusių atliekų šalinimu.

7. leidimo prekiauti vaistu turėtojas.

8. leidimo prekiauti numeris(-iai).

9. pirmojo leidimo išdavimo arba leidimo pratęsimo data.

10. teksto redagavimo data.

11. radioaktyviesiems preparatams – detalus vidinio spinduliavimo dozimetrijos aprašas.

12. radioaktyviesiems preparatams – papildomos išsamios instrukcijos apie skubiam vartojimui paruoštą preparatą bei šio preparato kokybės kontrolę ir prireikus – maksimali laikymo trukmė, kurios metu bet koks tarpinis preparatas, toks kaip eliuatas, arba vartoti paruošti vaistai atitiks savo specifikacijas.

Išduodant leidimus pagal 10 straipsnį, į referencinio vaisto produkto charakteristikų santrauką nereikia įtraukti dalių, nurodančių indikacijas arba dozavimo formas, kurioms vis dar buvo taikoma patentų teisė prekybos generiniais vaistais metu.

12 straipsnis

1. Pareiškėjas užtikrina, kad prieš pateikiant kompetentingoms institucijoms išsamias santraukas, nurodytas 8 straipsnio 3 dalies pirmoje pastraipoje, jas parengia ir pasirašo ekspertai, turintys reikiamą techninę ir profesinę kvalifikaciją, išdėstytą trumpame gyvenimo aprašyme.

2. Asmenys, turintys techninę ir profesinę kvalifikaciją, nurodytą 1 straipsnio dalyje, pagrindžia bet kokį mokslinės literatūros panaudojimą pagal 10a straipsnį I priede išdėstytas sąlygas.

3. Išsamios santraukos sudaro dalį rinkmenos, kurią pareiškėjas pateikia kompetentingoms institucijoms.

▼B

2 SKYRIUS

Specifinės nuostatos, taikomos homeopatiniams vaistams

▼M4

13 straipsnis

1. Valstybės narės užtikrina, kad pagaminti ir pateikti į rinką Bendrijoje homeopatiniai vaistai yra registruojami arba jiems išduodamas leidimas pagal 14, 15 ir 16 straipsnius, išskyrus, kai tokie vaistai buvo registruojami arba jiems buvo išduodamas leidimas pagal nacionalinius teisės aktus 1993 m. gruodžio 31 d., arba anksčiau. Registravimų atveju taikomas 28 straipsnis ir 29 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys.

2. Valstybės narės nustato tam tikrą supaprastintą 14 straipsnyje nurodytų homeopatinių vaistų registravimo tvarką.

▼B

14 straipsnis

1. Speciali supaprastinta registravimo procedūra gali būti taikoma tik tiems homeopatiniams vaistams, kurie atitinka šias sąlygas:

— jie yra skirti gerti ar vartoti išoriškai,

— vaisto ženklinime ar kitokioje susijusioje informacijoje nepateikiamos jokios specifinės terapinės indikacijos,

— vaistaspakankamai praskiestas, kad būtų saugus; konkrečiai — tame vaiste negali būti daugiau kaip viena dešimttūkstantoji motininės tinktūros arba daugiau kaip viena šimtoji mažiausios alopatijoje naudojamos dozės veikliųjų sudedamųjų dalių, kurioms esant alopatiniame vaiste reikia pateikti gydytojo receptą.

▼M7

Jei nauji moksliniai faktai tai patvirtina, Komisija gali iš dalies pakeisti pirmos pastraipos trečiosios įtraukos nuostatas. Ši priemonė, skirta iš dalies pakeisti neesmines šios direktyvos nuostatas, tvirtinama pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼B

Registravimo metu valstybės narės nustato vaistų išdavimui taikomą klasifikaciją.

2. 4 straipsnio 4 dalyje, 17 straipsnio 1 dalyje ir 22-26, 112, 116 ir 125 straipsniuose nurodyti kriterijai bei tvarkos taisyklės analogiškai taikomos specialiai supaprastintai homeopatinių vaistų registravimo procedūrai, išskyrus gydomojo poveikio įrodymą.

▼M4

_____

▼B

15 straipsnis

Už vaistų pateikimą į rinką atsakingo asmens pateikta specialaus, supaprastinto registravimo paraiška gali apimti grupę iš tos pačios homeopatinės žaliavos ar žaliavų pagamintų vaistų. Kad būtų įrodyta visų pirma to gaminio farmacinė kokybė ir paskirų partijų vienarūšiškumas, prie paraiškos yra pridedami šie dokumentai:

— homeopatinės žaliavos ar žaliavų mokslinis pavadinimas arba kitas farmakopėjoje pateiktas pavadinimas, kartu nurodant įvairius vartojimo būdus, vaistų formą ir skiedimo laipsnį,

▼M4

— dokumentuotas aprašas, nurodantis, kaip ta homeopatinė žaliava ar žaliavos yra gaunamos ir kontroliuojamos, ir, remiantis atitinkama bibliografija, pagrindžiantis jos/jų homeopatinį vartojimą,

▼B

— kiekvienos vaistų formos gamybos ir kontrolės dokumentai ir skiedimo bei potencijavimo būdo aprašas,

— leidimas gaminti vaistą,

— registravimo dokumentų ar leidimų, gautų tam pačiam vaistui kitose valstybėse narėse, kopijos,

▼M4

— vienas ar daugiau prekybai registruojamų vaistų išorinės ir vidinės pakuotės maketų,

▼B

— duomenys apie vaistų stabilumą.

16 straipsnis

1. Homeopatiniai vaistai, išskyrus minimus 14 straipsnio 1 dalyje, yra aprobuojami ir ženklinami pagal ►M4 8, 10, 10a, 10b, 10c ir 11 straipsnius ◄.

2. Remdamasi valstybėje narėje taikomais homeopatijos principais ir charakteristikomis, toji valstybė narė savo teritorijoje gali nustatyti arba išlaikyti specifines taisykles, taikytinas kitokių nei 14 straipsnio 1 dalyje nurodytų homeopatinių vaistų ►M4 ikiklinikiniams bandymams ◄ bei klinikiniams tyrimams.

Šiuo atveju toji valstybė narė apie specifines galiojančias taisykles praneša Komisijai.

3. IX dalis taikoma homeopatiniams vaistams, išskyrus nurodytuosius 14 straipsnio 1 dalyje.

▼M3

2a SKYRIUS

Tradiciškai vartojamiems žoliniams vaistams taikomos konkrečios nuostatos

16a straipsnis

1. Supaprastinta registravimo procedūra, toliau – „tradiciškai vartojamų vaistų registracija“, nustatoma žoliniams vaistams, atitinkantiems visus šiuos kriterijus:

a) jų indikacijos be išimčių tinka tradiciškai vartojamiems žoliniams vaistams, kurie pagal savo sudėtį ir paskirtį yra skirti vartoti be medicinos praktiko priežiūros diagnostiniais tikslais arba gydymo skyrimo ar gydymo kontrolės tikslais;

b) tie vaistai vartojami tik pagal nustatytą koncentraciją ir dozavimą;

c) jie yra preparatai, skirti vartoti per burną, išoriškai ir (arba) inhaliacijos būdu;

d) yra pasibaigęs įprasto vartojimo laikotarpis, nustatytas 16c straipsnio 1 dalies c punkte;

e) pakanka duomenų apie įprastą vaisto vartojimą; konkrečiai, yra įrodymų, kad vartojant apibrėžtomis sąlygomis produktas yra nekenksmingas, o remiantis ilgalaikiu vartojimu ir patirtimi, galima pasitikėti farmakologiniu vaisto poveikiu ir veiksmingumu.

2. Nepaisant 1 straipsnio 30 dalies, žoliniuose vaistuose esantys vitaminai arba mineralinės medžiagos, kurių patikimumą įrodo atitinkami

▼M3

dokumentai, nesudaro kliūčių produktui būti tinkamu įregistravimui pagal 1 dalį, jeigu nurodytos(-ų) indikacijos(-ų) atžvilgiu vitaminų arba mineralinių medžiagų poveikis papildo žolinių veikliųjų ingredientų poveikį.

3. Tačiau tais atvejais, kai kompetentingos institucijos nusprendžia, kad tradiciškai vartojami žoliniai vaistai atitinka kriterijus leidimui pagal 6 straipsnį gauti arba registravimui pagal 14 straipsnį, šio skyriaus nuostatos netaikomos.

16b straipsnis

1. Pareiškėjas ir registracijos turėtojas turi būti įsisteigę Bendrijoje.

2. Norėdamas vaistą įregistruoti kaip tradiciškai vartojamą, pareiškėjas turi pateikti paraišką atitinkamos valstybės narės kompetentingai institucijai.

16c straipsnis

1. Prie paraiškos pridedama:

a) aprašai ir dokumentai:

   i) nurodyti 8 straipsnio 3 dalies a-h, j ir k punktuose;

   ii) vaistų tyrimų rezultatai, nurodyti 8 straipsnio 3 dalies i punkto antrojoje įtraukoje;

   iii) produktų savybių apibendrinimas be 11 straipsnio 4 dalyje pateiktų duomenų;

   iv) jei taikoma mišiniams, kaip nurodyta 1 straipsnio 30 dalyje arba 16a straipsnio 2 dalyje, 16a straipsnio 1 dalies e punkte nurodyta informacija apie mišinį; jeigu atskiri veiklieji ingredientai nėra žinomi, turi būti pateikti duomenys, taip pat susiję su atskirais veikliaisiais ingredientais;

b) bet koks leidimas pateikti vaistą į rinką arba registracija, kuriuos pareiškėjas gavo kitoje valstybėje narėje arba trečiojoje šalyje, ir išsamūs duomenys apie sprendimą neišduoti leidimo arba neregistruoti vaisto Bendrijoje arba trečiojoje šalyje, ir kiekvieno tokio sprendimo priežastys;

c) bibliografiniai arba ekspertų įrodymai, kad atitinkamas vaistas arba jį atitinkantis vaistas ne mažiau kaip 30 metų, įskaitant ne mažiau kaip 15 metų Bendrijoje, iki paraiškos pateikimo dienos, buvo vartojamas medicinoje. Valstybės narės, kurioje buvo pateikta paraiška registruoti vaistą kaip tradiciškai vartojamą, pageidavimu, Žolinių vaistų komitetas pareiškia nuomonę dėl to, ar pakanka įrodymų dėl atitinkamo arba jį atitinkančio vaisto ilgalaikio vartojimo. Valstybė narė pateikia atitinkamus tą perduotąjį vaistą patvirtinančius dokumentus;

d) bibliografinių duomenų apie saugumą persvarstymas ir ekspertų ataskaita, bei kompetentingai institucijai pareikalavus, atskiru prašymu, duomenys, kurių reikia vaisto saugumui įvertinti.

I priedas pagal analogiją taikomas a punkte nurodytiems aprašams ir dokumentams.

2. Straipsnio 1 dalies c punkte minėtas atitinkantis vaistas yra apibūdinamas kaip turįs tuos pačius aktyviuosius ingredientus nepriklausomai nuo to, kokios yra naudojamos pagalbinės vaistą sudarančios dalys, kaip tinkąs tam pačiam ar panašiam vartojimui, esąs to paties stiprumo ir dozavimo, yra tokiu pačiu ar panašiu būdu įvedamas į organizmą, kaip ir vaistas, dėl kurio buvo pateikta paraiška.

3. Straipsnio 1 dalies c punkte minėtas reikalavimas parodyti vartojimą medicinoje visą 30 metų laikotarpį yra įvykdomas net tais atvejais,

▼M3

kai vaisto pateikimas į rinką nėra pagrįstas jokiu konkrečiu leidimu. Jis įvykdomas ir tuo atveju, jei per tą laikotarpį sumažėjo vaisto ingredientų skaičius ar kiekis.

4. Jei vaistas buvo vartojamas Bendrijoje mažiau negu 15 metų, tačiau kitais atžvilgiais atitinka supaprastintos registracijos reikalavimus, valstybė narė, kurioje buvo pateikta paraiška dėl tradiciškai vartojamo vaisto registracijos, perduoda vaistą Žolinių vaistų komitetui. Valstybė narė pateikia atitinkamus tą perduotąjį vaistą patvirtinančius dokumentu.

Komitetas apsvarsto, ar visiškai atitinkama 16a straipsnyje minėtus supaprastintos registracijos kriterijus. Jei Komitetas mano, kad galima, jis parengia 16h straipsnio 3 dalyje minėtą Bendrijos žolių

16d straipsnis

1. Nepažeidžiant 16h straipsnio 1 dalies, III antraštinės dalies 4 skyrius pagal analogiją taikomas ir pagal 16a straipsnį atliktoms registracijoms, jei:

a) Bendrijos žolių monografija buvo parengta pagal 16h straipsnio 3 dalį, arba

b) žolinis vaistas susideda iš žolinių medžiagų, preparatų ar jų derinio, įtrauktų į 16f straipsnyje minėtą sąrašą.

2. Kas dėl kitų 16a straipsnyje minėtų žolinių vaistų, kiekviena valstybė narė, įvertindama paraiškas dėl tradiciškai vartojamų vaistų registracijos, t

16e straipsnis

1. Atsisakoma registruoti tradiciškai vartojamus vaistus, jei paraiška neatitinka 16a, 16b, arba 16c straipsnių ar neįvykdoma bent viena tokių sąlygų:

a) jei nepateikta kokybinė ar (ir) kiekybinė sudėtis;

b) indikacijos nesutampa su 16a straipsnyje išdėstytomis sąlygomis;

c) normaliai vartojant, produktas gali būti kenksmingas;

d) nepakanka duomenų apie tradicinį vartojimą, ypač jei remiantis ilgalaikiu vartojimu ir patirtimi, farmakologinis poveikis ir veiksmingumas nėra patikimi;

e) nepakankamai atskleista farmacinė kokybė.

2. Kompetentingos institucijos praneša pareiškėjui, Komisijai ir visoms paprašiusioms institucijoms apie visus savo sprendimus neregistruoti tradiciškai vartojamų vaistų ir neregistravimo priežastis.

16f straipsnis

1. Pagal 121 straipsnio antroje dalyje nustatytą tvarką sudaromas žolinių medžiagų, preparatų ir jų derinių, naudojimą tradiciškai vartojamuose žoliniuose vaistuose, sąrašas. Sąraše bus informacija apie kiekvienos žolinės medžiagos indikacijas, nustatytą stiprumą ir dozavimą, įvedimo į organizmą būdą ir visa kita informacija, kurios reikia žolinei medžiagai kaip tradiciškai vartojamam vaistui saugiai vartoti.

2. Jei paraiška dėl tradiciškai vartojamo vaisto registracijos yra susijusi su žoline medžiaga, preparatu ar jų deriniu, įtrauktais į straipsnio 1 dalyje minėtą sąrašą, nereikia pateikti 16c straipsnio 1 dalies b, c ir d punktuose nurodytų duomenų. Netaikomos ir 16e straipsnio c bei d punktų nuostatos.

▼M3

3. Jei žolinė medžiaga, preparatas ar jų derinys nebeįtraukiamas į straipsnio 1 dalyje minėtą sąrašą, panaikinama pagal straipsnio 2 dalį registruotų šios medžiagos turinčių vaistų registracija, nebent per tris mėnesius būtų pateikti reikiami aprašai ir dokumentai.

16g straipsnis

1. Pagal analogiją, pagal šį skyrių atliekamai tradiciškai vartojamų vaistų registracijai taikomi šios direktyvos 3 straipsnio 1 ir 2 dalys, 4 straipsnio 4 dalis, 6 straipsnio 1 dalis, 12 straipsnis, 17 straipsnio 1 dalis, 19, 20, 23, 24, 25, 40–52, 70–85, 101–108 straipsniai, 111 straipsnio 1 ir 3 dalys, 112 straipsnis, 116–118, 122, 123, 125 straipsniai, 126 straipsnio antra pastraipa ir 127 straipsnis bei Komisijos direktyva 91/356/EEB ([1]).

2. Be reikalavimų, išdėstytų straipsniuose nuo 54 iki 65, visose etiketėse ir vartotojo informaciniame lapelyje turi būti informuojama apie tai, kad:

a) vaistas yra tradiciškai vartojamas žolinis vaistas, vartotinas pagal nurodytą (as) indikaciją (as) be išimčių pagrįstą ilgalaikiu vartojimu; ir

b) jei vartojant vaistą nepranyksta simptomai arba jei pasireiškia neigiamas informaciniame lapelyje nenurodytas poveikis,vartotojas turėtų pasikonsultuoti su gydytoju ar kvalifikuotu sveikatos apsaugos praktiku.

Valstybė narė gali pareikalauti, kad etiketėje ir informaciniame lapelyje taip pat būtų informacijos apie atitinkamos vartojimo tradicijos pobūdį.

3. Be 86–99 straipsnių reikalavimų bet kokioje pagal šį skyrių registruoto vaisto reklamoje turi būti toks teiginys: Tradiciškai vartojamas žolinis vaistas, vartotinas pagal nurodytą (-as) indikaciją (-as), be išimčių pagrįstą (-as) ilgalaikiu vartojimu.

16h straipsnis

1. Įsteigiamas Žolinių vaistų komitetas. Komitetas yra Agentūros dalis ir turi tokius įgaliojimus:

a) supaprastintos registracijos srityje:

   — spręsti pagal 16c straipsnio 1 dalį iškylančius klausimus

   — spręsti pagal 16d straipsnį iškylančius klausimus

   — parengti 16f straipsnio 1 dalyje minėto žolinių medžiagų, preparatų ir jų derinių sąrašo projektą, ir

   — parengti šio straipsnio 3 dalyje minėtas tradiciškai vartojamų žolinių vaistų Bendrijos monografijas;

b) kas dėl leidimo prekiauti žoliniais vaistais, parengti šio straipsnio 3 dalyje minėtų žolinių vaistų Bendrijos žolių monografijas;

c) kas dėl klausimų, susijusių su 16a straipsnyje minėtais žoliniais vaistais, perdavimo Agentūrai pagal III antraštinės dalies 4 skyrių, įvykdyti 321 straipsnyje numatytus įpareigojimus;

d) jei pagal III antraštinės dalies 4 skyrių žolinių medžiagų turintys kiti vaistai perduodami Agentūrai, jei reikia, pateikti nuomonę apie žolinę medžiagą.

Ir galiausiai, Žolinių vaistų komitetas vykdys visa kitas pagal Bendrijos įstatymus jam perduodamas užduotis.

([1]) OL L 193, 1991 7 17, p. 30.

▼M3

Tinkamą koordinavimą su Žmonėms vartoti vaistų komitetu užtikrins tvarka, kurią pagal Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 57 straipsnio 2 dalį turėtų nustatyti Agentūros vykdantysis direktorius.

2. Kiekviena valstybė narė trijų metų laikotarpiui, kuris gali būti pratęstas, į Žolinių vaistų komitetą paskiria vieną narį ir vieną pakaitinį narį.

Pakaitiniai nariai atstovauja ir balsuoja už narius jiems nedalyvaujant. Nariai ir pakaitiniai nariai parenkami dėl savo vaidmens ir patirties vertinant žolinius vaistus ir atstovauja kompetentingas nacionalines institucijas.

Minėtas Komitetas papildomai įtraukia daugiausiai penkis papildomus narius, parinktus pagal jų konkrečią mokslinę kompetenciją. Nariai paskiriami trejų metų laikotarpiui, kurį galima pratęsti, ir neturi pakaitinių narių.

Ketindamas įtraukti papildomų narių, minėtas Komitetas nustato konkrečią papildomą mokslinę papildomų nario (ių)kompetenciją. Papildomi nariai parenkami iš valstybių narių arba Agentūros pasiūlytų ekspertų.

Komiteto nariams gali talkinti konkrečių mokslo ir technikos sričių ekspertai.

3. Žolinių vaistų komitetas parengia žolinių vaistų Bendrijos žolių monografijas atsižvelgdamas į 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunkčio taikymą ir tradiciškai vartojamus žolinius vaistus. Minėtas Komitetas vykdo ir kitas šio skyriaus nuostatose ir kituose Bendrijos įstatymuose numatytas pareigas.

Parengus Bendrijos žolių monografijas, kaip jos suprantamos šioje straipsnio dalyje, svarstydamos paraišką, į jas atsižvelgia valstybė narės. Nesant parengtos Bendrijos žolių monografijos, daromos nuorodos į kitas tinkamas monografijas, spaudinius ar duomenis.

Parengus naujas Bendrijos žolių monografijas, registracijos turėtojas turi nuspręsti ar jam reikia atitinkamai pakeisti registracijos dokumentus. Registracijos turėtojas apie tokius pakeitimus praneša atitinkamos valstybės narės kompetentingai institucijai.

Žolių monografijos yra paskelbiamos.

4. Bendrosios Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 nuostatos, susijusios su Žmonėms vartoti skirtų vaistų komitetu pagal analogiją taikomos ir Žolinių vaistų komitetui.

16i straipsnis

Iki 2007 m. balandžio 30 d. Komisija pateikia Europos Parlamentui ir Tarybai pranešimą apie šio skyriaus nuostatų taikymą.

Pranešime pateikiamas galimo tradiciškai vartojamų vaistų registracijos taikymo kitoms vaistų kategorijoms įvertinimas.

▼B

3 SKYRIUS

Procedūros, susijusios su leidimų prekiauti išdavimu

▼M4

17 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų atitinkamų priemonių užtikrinti, kad leidimo išdavimo vaistams procedūra užbaigiama ilgiausiai per 210 dienų nuo galiojančios paraiškos pateikimo.

▼M4

Paraiškos dėl leidimų išdavimo tam pačiam vaistui dviejose ar daugiau valstybių narių pateikiamos pagal 27 – 39 straipsnius.

2. Kai valstybė narė nustato, kad kita paraiška dėl leidimo išdavimo tam pačiam vaistui buvo išnagrinėta kitoje valstybėje narėje, suinteresuotoji valstybė narė atsisako išnagrinėti paraišką ir informuoja pareiškėją, kad taikomi 27 – 39 straipsniai.

18 straipsnis

Jei pagal 8 straipsnio 3 dalies 1 punktą valstybei narei pranešama apie kitos valstybės narės išduotą leidimą prekiauti vaistu pagal paraišką, pateiktą suinteresuotai valstybei narei, ji atmeta paraišką, nebent ji buvo pateikta laikantis į 27 – 39 straipsnių nuostatų.

▼B

19 straipsnis

Kad išnagrinėtų pagal ►M4 8, 10, 10a, 10b ir 10c straipsnius ◄ pateiktą paraišką, valstybės narės kompetentinga institucija:

1) Privalo patikrinti, ar kartu su paraiška pateiktas detalus aprašas atitinka minėtus ►M4 8, 10, 10a, 10b ir 10c straipsnius ◄, ir ištirti, ar leidimo prekiauti vaistu išdavimas atitinka nustatytas sąlygas.

2) Vaistus, jų pirmines medžiagas ir prireikus — tarpinius produktus arba kitas sudedamąsias dalis gali pateikti patikrinti ►M4 Valstybinai vaistų kontrolės laboratorijei arba tam tikslui paskirtai valstybės narės laboratorijai ◄, kad būtų užtikrinta, jog gamintojo taikomi kontrolės būdai, pagal 8 straipsnio 3 dalies h punktą pateikti prie paraiškos pridėtoje išsamioje informacijoje, yra tinkami.

3) Prireikus gali pareikalauti iš pareiškėjo papildyti prie paraiškos pridėtą detalų aprašą, skirtą ►M4 8 straipsnio 3 dalyje ir 10, 10a, 10b, 10c straipsniuose ◄ nurodytiems punktams. Tuo atveju, kai kompetentinga institucija pasinaudoja šia galimybe, 17 straipsnyje nurodyti laiko terminai nebus taikomi tol, kol bus pateikta reikalaujama papildoma informacija. Šie terminai netaikomi ir tiek laiko, kiek pareiškėjui tam tikrais atvejais yra reikalinga paaiškinimams žodžiu ar raštu pateikti.

20 straipsnis

Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad:

a) kompetentingos institucijos patvirtintų, jog trečiųjų šalių vaistų gamintojai ir importuotojai gali užsiimti gamyba, atitinkančia pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą pateiktą detalų aprašą, ir (arba) vykdyti kontrolę, taikydamos metodus, aprašytus pagal 8 straipsnio 3 dalies h punktą pateiktoje išsamioje informacijoje;

b) kompetentingos institucijos ►M4 pateisinamais atvejais ◄ trečiųjų šalių vaistų gamintojams ir importuotojams leistų, kad tam tikros gamybos ir (arba) kontrolės stadijos, minimos a punkte, būtų vykdomos trečiųjų šalių. Tokiais atvejais kompetentingos institucijos tai taip pat tvirtina paskirtose institucijose.

21 straipsnis

1. Kai išduodamas leidimas prekiauti, tos valstybės narės kompetentingos institucijos praneša leidimo turėtojui apie jos patvirtintą vaistų charakteristikų santrauką.

▼B

2. Kompetentingos institucijos imasi visų būtinų priemonių, kad užtikrintų, jog santraukoje pateikta informacija atitinka informaciją, pripažintą išduodant leidimą arba vėliau.

▼M4

3. Kompetentingos institucijos suteikia galimybę visuomenei nedelsiant susipažinti su leidimu prekiauti ir kiekvieno vaisto, kuriam jos išdavė leidimą, charakteristikų santrauka.

4. Kompetentingos institucijos parengia įvertinimo ataskaitą ir svarstomo vaisto farmacinių ir ikiklinikinių bandymų ir klinikinių tyrimų rezultatų pastabas. Įvertinimo ataskaita atnaujinama, gavus naujos informacijos, kuri yra svarbi svarstomo produkto kokybės, saugos ir efektyvumo vertinimui.

Kompetentingos institucijos suteikia galimybę visuomenei nedelsiant susipažinti su įvertinimo ataskaita ir jų nuomonės pareiškimo priežastimis, prieš tai sunaikinus bet kokią komercinę konfidencialaus pobūdžio informaciją. Motyvuojama kiekviena atskira indikacija.

22 straipsnis

Išimtiniais atvejais ir pasikonsultavus su pareiškėju, leidimą galima išduoti, reikalaujant, kad pareiškėjas laikytųsi tam tikrų sąlygų, būtent susijusių su vaisto saugumu, pranešimu kompetentingoms institucijoms apie bet kokį nelaimingą atsitikimą jį vartojant ir veiksmais, kurių imamasi. Šis leidimas gali būti suteikiamas tik dėl objektyvių, patvirtintų priežasčių ir privalo būti motyvuojamas vienu iš pagrindų, išdėstytų I priede. Leidimo pratęsimas susijęs su kasmetiniu šių sąlygų kartotiniu įvertinimu. Visuomenei suteikiama galimybė nedelsiant susipažinti su šių sąlygų sąrašu, terminais ir įvykdymo datomis.

▼B

23 straipsnis

Gavęs leidimą prekiauti, jo turėtojas, taikydamas 8 straipsnio 3 dalies d ir h punktuose nurodytus gamybos bei kontrolės būdus, privalo atsižvelgti į mokslo ir technikos pažangą bei įvesti visus pakeitimus, reikalingus, kad vaistai būtų gaminami ir tikrinami naudojantis visuotinai pripažintais moksliniais metodais.

Atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija tvirtina šiuos pakeitimus.

▼M4

Leidimo prekiauti turėtojas tuoj pat pateikia kompetentingai institucijai visą naują informaciją, dėl kurios reikėtų iš dalies pakeisti aprašus ar dokumentus, nurodytus 8 straipsnio 3 dalyje, 10, 10a, 10b ir 11 straipsnyje arba 32 straipsnio 5 dalyje ar I priede.

Pirmiausia jis nedelsiant praneša kompetentingai institucijai apie bet kurios šalies, kurioje prekiaujama žmonėms skirtu vaistu, kompetentingų institucijų skiriamus draudimus ar apribojimus ir pateikia visą kitą naują informaciją, kuri galėtų įtakoti svarstomo žmonėms skirto vaisto naudingumo ir pavojingumo vertinimą.

Siekdama, kad vaisto pavojingumo ir naudingumo balanso vertinimą galima būtų atlikti nuolat, kompetentinga institucija bet kuriuo metu gali pareikalauti, kad leidimo prekiauti turėtojas atsiųstų duomenis, patvirtinančius pavojingumo ir naudingumo teigiamą balansą.

23a straipsnis

Išdavus leidimą prekiauti, leidimo turėtojas praneša leidimą išdavusios valstybės narės kompetentingai institucijai apie žmonėms skirto vaisto prekybos toje valstybėje narėje faktinę datą, atsižvelgdamas į įvairių pristatymų, kuriems išduotas leidimas, rengimą.

▼M4

Turėtojas taip pat praneša kompetentingai institucijai apie produkto pateikimo į valstybės narės rinką laikiną ar visišką nutraukimą. Apie tai pranešama, kitaip nei išimtiniais atvejais, ne vėliau kaip likus dviems mėnesiams iki produkto pateikimo į rinką sustabdymo.

Kompetentingai institucijai pareikalavus, ypač farmakologinio budrumo sąlygomis, leidimo prekiauti turėtojas pateikia kompetentingai institucijai visus duomenis apie vaisto pardavimų apimtį ir bet kokius jo turimus duomenis apie receptų skaičių pagal kuriuos išduotas vaistas.

24 straipsnis

1. Nepažeidžiant 4 ir 5 dalių, leidimas prekiauti galioja penkerius metus.

2. Leidimą prekiauti galima pratęsti po penkerių metų, leidimą išduodančios valstybės narės kompetentingai institucijai atlikus pavojingumo ir naudingumo balanso įvertinimą.

Todėl leidimo prekiauti turėtojas pateikia kompetentingai institucijai suvestinę kokybės, saugos ir efektyvumo rinkmeną, įtraukdamas visus pakeitimus, padarytus nuo leidimo prekiauti išdavimo, likus ne mažiau kaip šešiems mėnesiams iki leidimo prekiauti galiojimo pabaigos, pagal 1 dalį.

3. Pratęstas leidimas prekiauti galioja neribotą laiką, nebent kompetentinga institucija nusprendžia motyvuotu pagrindu siejant su farmakologiniu budrumu papildomai pareikalautų dar kartą pratęsti leidimą penkerių metų laikotarpiui pagal 2 dalį.

4. Bet kokio leidimo galiojimas leidimą išdavusioje valstybėje narėje nutraukiamas, jei per tris metus nuo jo išdavimo produktas, kuriam išduotas leidimas, faktiškai nepateikiamas į rinką.

5. Kai produkto, kuriam išduotas leidimas, anksčiau pateikto į leidimą išdavusios valstybės narės rinką, faktiškai nebėra rinkoje trejus paskesnius metus, tam produktui išduoto leidimo galiojimas nutraukiamas.

6. Kompetentinga institucija gali, išimtiniais atvejais ir visuomenės sveikatos interesais, leisti netaikyti 4 ir 5 dalių. Tokios išimtys privalo būti tinkamai motyvuotos.

▼B

25 straipsnis

Leidimas neturi įtakos gamintojo civilinei ir baudžiamajai atsakomybei ir atitinkamais atvejais — leidimo prekiauti vaistu turėtojui.

▼M4

26 straipsnis

1. Leidimą prekiauti atsisakoma išduoti, jei patikrinus aprašus ir dokumentus, išvardintus 8, 10, 10a, 10b ir 10c straipsniuose, tampa aišku, kad:

a) pavojingumo ir naudingumo balansas nėra laikomas palankiu; ar

b) pareiškėjas nepakankamai įrodė terapinį efektyvumą; ar

c) kiekybinė ir kokybinė sudėtis nėra tokia, kaip nurodyta.

2. Taip pat leidimą atsisakoma išduoti, jei aprašai ir dokumentai, pateikti kartu su paraiška, neatitinka 8, 10, 10a, 10b ir 10c straipsnių reikalavimų.

3. Pareiškėjas arba leidimo prekiauti turėtojas atsako už pateiktų dokumentų ir duomenų tikslumą.

▼M4

4 SKYRIUS

Abipusio pripažinimo tvarka ir decentralizuota tvarka

27 straipsnis

1. Įkuriama koordinavimo grupė, kuri svarstys klausimus, susijusius su leidimu prekiauti vaistu dviejose ar daugiau valstybių narių, šiame skyriuje nustatyta tvarka. Agentūra aprūpina šią koordinavimo grupę sekretoriatu.

2. Koordinavimo grupę sudaro po vieną kiekvienos valstybės narės atstovą, skiriamą trejų metų trukmės kadencijai, kuri pratęsiama. Galima susitarti, kad koordinavimo grupės nariams padėtų ekspertai.

3. Koordinavimo grupė parengia savo darbo reglamentą, kuris įsigalioja Komisijai pritarus. Šis darbo reglamentas paskelbiamas viešai.

28 straipsnis

1. Pareiškėjas, siekdamas gauti leidimą prekiauti vaistu daugiau nei vienoje valstybėje narėje, pateikia paraišką, paremtą tų valstybių narių tapačiu aprašu. Apraše pateikiama informacija ir dokumentai, nurodyti 8, 10, 10a, 10b, 10c ir 11 straipsniuose. Pateikiamuose dokumentuose nurodomas valstybių narių, suinteresuotų šia paraiška, sąrašas.

Pareiškėjas pareikalauja, kad viena valstybė narė veiktų kaip „leidimą išdavusi valstybė narė“ ir parengtų vaisto įvertinimo ataskaitą pagal 2 ar 3 straipsnio dalis.

2. Jei leidimas prekiauti vaistui jau buvo išduotas paraiškos pateikimo metu, suinteresuotosios valstybės narės pripažįsta leidimą išdavusios valstybės narės išduotą leidimą. Todėl leidimo prekiauti turėtojas pareikalauja, kad leidimą išdavusi valstybė narė parengtų vaisto įvertinimo ataskaitą arba, jei būtina, atnaujintų jau parengtą įvertinimo ataskaitą. Leidimą išdavusi valstybė narė parengia įvertinimo ataskaitą arba atnaujina jau parengtą ataskaitą per 90 dienų nuo priimtinos paraiškos gavimo datos. Įvertinimo ataskaita kartu su patvirtinta produkto charakteristikų santrauka, ženklinimo etikete ir pakuotės informaciniu lapeliu siunčiama suinteresuotoms valstybėms narėms ir pareiškėjui.

3. Tais atvejais, kai leidimas prekiauti vaistu nebuvo išduotas paraiškos pateikimo metu, pareiškėjas pareikalauja, kad leidimą išdavusi valstybė narė parengtų įvertinimo ataskaitos projektą, produkto charakteristikų apžvalgos projektą ir ženklinimo etikete projektą bei informacinio lapelio projektą. Leidimą išdavusi valstybė narė parengia šių dokumentų projektus per 120 dienų nuo priimtinos paraiškos gavimo ir siunčia juos suinteresuotoms valstybėms narėms ir pareiškėjui.

4. Per 90 dienų nuo dokumentų, nurodytų 2 ir 3 straipsnio dalyse, gavimo, suinteresuotos valstybės narės patvirtina įvertinimo ataskaitą, produkto charakteristikų santrauką, ženklinimą etikete, informacinį lapelį ir atitinkamai informuoja leidimą išdavusią valstybę narę. Leidimą išdavusi valstybė narė įregistruoja šalių susitarimą, užbaigia procedūrą ir atitinkamai informuoja pareiškėją.

5. Kiekviena valstybė narė, kurioje paraiška buvo pateikta pagal 1 straipsnio dalį, priima sprendimą, remiantis patvirtinta įvertinimo ataskaita, produkto charakteristikų santrauka, ženklinimą etikete ir informaciniu lapeliu, per 30 dienų nuo susitarimo pripažinimo.

29 straipsnis

1. Jei per laikotarpį, nustatytą 28 straipsnio 4 dalyje, valstybė narė negali patvirtinti įvertinimo ataskaitos, produkto charakteristikų santraukos, ženklinimo etikete ir informacinio lapelio galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai pagrindu, ji išsamiai paaiškina priežastis, nulėmu-

▼M4

sias jos sprendimą, leidimą išdavusiai valstybei narei, kitoms suinteresuotoms valstybėms narėms ir pareiškėjui. Apie klausimus, dėl kurių nesutariama, nedelsiant informuojama koordinavimo grupė.

2. Komisijos priimamose rekomendacijose apibrėžiamas galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai.

3. Koordinavimo grupėje visos valstybės narės, nurodytos 1 dalyje, stengiasi pasiekti susitarimą dėl veiksmų, kurių bus imtasi. Jos suteikia pareiškėjui galimybę išdėstyti savo požiūrį žodžiu arba raštu. Jei per 60 dienų nuo pranešimo apie klausimus dėl kurių nesutariama valstybės narės pasiekia susitarimą, leidimą išdavusi valstybė narė įregistruoja susitarimą, baigia procedūrą ir atitinkamai praneša pareiškėjui. Taikoma 28 straipsnio 5 dalis.

4. Jei valstybėms narėms nepavyksta pasiekti susitarimo per 60 dienų laikotarpį, nustatytą 3 dalyje, apie tai nedelsiant pranešama Agentūrai, siekiant taikyti procedūrą pagal 32, 33 ir 34 straipsnius. Agentūrai pateikiamas išsamus pareiškimas apie klausimus, dėl kurių valstybėms narėms nepavyko pasiekti susitarimo ir apie jų nesutarimų priežastis. Kopija siunčiama pareiškėjui.

5. Vos tik pranešama pareiškėjui apie klausimo svarstymo perdavimą Agentūrai, jis nedelsiant siunčia Agentūrai informacijos ir dokumentų, nurodytų 28 straipsnio 1 dalies 1 punkte, kopiją.

6. Esant aplinkybėms, nurodytoms 4 straipsnio dalyje, valstybės narės, patvirtinusios nurodytosios valstybės narės pateiktą įvertinimo ataskaitą, produkto charakteristikų santraukos projektą, ženklinimą etikete ir pakuotės informacinį lapelį, gali pareiškėjo prašymu išduoti leidimą prekiauti vaistu, nelaukdamos 32 straipsnyje nustatytos tvarkos išdavos. Šiuo atveju leidimas išduodamas, nepažeidžiant tos tvarkos išdavos.

30 straipsnis

1. Jei dvi ar daugiau paraiškų, parengtų pagal 8, 10, 10a, 10b, 10c ir 11 straipsnius, buvo pateiktos gauti leidimą prekiauti konkrečiu vaistu ir jei valstybės narės priėmė skirtingus sprendimus dėl leidimo prekiauti vaistu išdavimo arba jo sustabdymo ar atšaukimo, valstybė narė, Komisija arba pareiškėjas arba leidimo prekiauti turėtojas gali perduoti svarstyti klausimą Žmonėms skirtų vaistų komitetui, toliau – Komitetas, dėl 32, 33 ir 34 straipsniuose nustatytos tvarkos taikymo.

2. Siekdamos skatinti leidimų vaistams, kuriems išduotas leidimas Bendrijoje, suderinimą, valstybės narės kiekvienais metais siunčia koordinavimo grupei vaistų, kuriems reikia parengti suderintą produkto charakteristikų santrauką, sąrašą.

Koordinavimo grupė, atsižvelgdama į valstybių narių pasiūlymus, sudaro sąrašą ir siunčia jį Komisijai.

Komisija arba valstybė narė, gavusi Agentūros sutikimą ir atsižvelgdama į suinteresuotų šalių požiūrius, gali nurodyti tuos produktus Komitetui pagal 1 dalį.

31 straipsnis

1. Valstybės narės arba Komisija arba pareiškėjas arba leidimo prekiauti turėtojas tam tikrais atvejais, kai paliečiami Bendrijos interesai, perduoda svarstyti klausimą Komitetui dėl 32, 33 ir 34 straipsniuose nustatytos tvarkos prieš priimant bet kokį sprendimą dėl prašymo išduoti leidimą prekiauti arba dėl to leidimo išdavimo sustabdymo ar atšaukimo arba dėl bet kokio leidimo prekiauti sąlygų pakeitimo, kuris pasirodo esąs būtinas, ypač atsižvelgiant į informaciją, surinktą pagal IX antraštinę dalį.

▼M4

Suinteresuota valstybė narė arba Komisija aiškiai nurodo klausimą, kuris perduodamas Komitetui svarstyti ir apie tai praneša pareiškėjui ar leidimo prekiauti turėtojui.

Valstybės narės ir pareiškėjas arba leidimo prekiauti turėtojas pateikia Komitetui visą turimą informaciją apie svarstomą klausimą.

2. Kai Komitetui perduodamas klausimas yra susijęs su vaistų asortimentu arba terapine klase, Agentūra gali apriboti procedūrą pagal tam tikrus leidimo punktus.

Tokiu atveju 35 straipsnis taikomas tiems vaistams, jeigu jiems buvo taikoma šiame skyriuje nurodyta leidimo išdavimo tvarka.

32 straipsnis

1. Kai nuoroda daroma į šiame straipsnyje nustatytą tvarką, Komitetas apsvarsto nagrinėjamą klausimą ir pareiškia motyvuotą nuomonę per 60 dienų nuo klausimo perdavimo jam dienos.

Tačiau, kai Komitetui klausimai pateikiami remiantis 30 ir 31 straipsniais, Komitetas šį laikotarpį gali pratęsti dar iki 90 dienų laikotarpiu, atsižvelgdamas į suinteresuotų pareiškėjų arba leidimo prekiauti turėtojų nuomonę.

Esant būtinybei ir pirmininkui pasiūlius, Komitetas gali sutikti dėl trumpesnio galutinio termino.

2. Siekdamas apsvarstyti klausimą, Komitetas paskiria vieną savo narį pranešėju. Komitetas taip pat gali paskirti atskirus ekspertus teikti konsultacijas konkrečiais klausimais. Paskirdamas ekspertus, Komitetas apibrėžia jų užduotis ir nurodo tų užduočių įvykdymo terminą.

3. Prieš pareikšdamas nuomonę, Komitetas suteikia galimybę pareiškėjui arba leidimo prekiauti turėtojui pateikti paaiškinimus žodžiu arba raštu per jo nurodytą terminą.

Komiteto nuomonė pateikiama kartu su svarstomo produkto charakteristikų santraukos projektu, ženklinimo etikete teksto projektu ir pakuotės informaciniu lapeliu.

Jei būtina, Komitetas gali pareikalauti, kad kitas asmuo jam pateiktų informaciją apie svarstomą klausimą.

Komitetas gali atidėti 1 dalyje nurodytus terminus, norėdamas leisti pareiškėjui arba leidimo prekiauti turėtojui pasiruošti pateikti paaiškinimus.

4. Agentūra nedelsiant praneša pareiškėjui arba leidimo prekiauti turėtojui apie Komiteto nuomonę, pagal kurią:

a) paraiška neatitinka leidimo išdavimo kriterijų; ar

b) produkto charakteristikų santrauka, pareiškėjo arba leidimo prekiauti turėtojo pasiūlyta pagal 11 straipsnį, turėtų būti iš dalies keičiama; ar

c) leidimas turėtų būti išduodamas tam tikromis sąlygomis, atsižvelgiant į sąlygas, kurios būtinos saugiam ir efektyviam vaisto vartojimui, įskaitant farmakologinį budrumą; ar

d) leidimas prekiauti turėtų būti laikinai sustabdomas, keičiamas arba atšaukiamas.

Per 15 dienų nuo nuomonės gavimo pareiškėjas arba leidimo prekiauti turėtojas gali pranešti Agentūrai raštu apie savo ketinimą pareikalauti pakartotinio nuomonės nagrinėjimo. Šiuo atveju jis siunčia Agentūrai išsamų reikalavimo pagrindimą per 60 dienų nuo nuomonės gavimo.

Per 60 dienų nuo reikalavimo pagrindimo gavimo Komitetas pakartotinai išnagrinėja savo nuomonę pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 62 straipsnio 1 dalies ketvirtą pastraipą. Išvados argumentai pridedamos prie įvertinimo ataskaitos, nurodytos 5 dalyje.

▼M4

5. Per 15 dienų nuo nuomonės priėmimo, Agentūra siunčia valstybių narių Komitetui, Komisijai ir pareiškėjui arba leidimo prekiauti turėtojui galutinę nuomonę ir ataskaitą, aprašydama vaisto įvertinimą ir nurodydama savo išvadų argumentus.

Jei pareiškiama palanki nuomonė dėl svarstomo vaisto pateikimo į rinką leidimo suteikimo arba išlaikymo, prie nuomonės pridedami šie dokumentai:

a) produkto charakteristikų santraukos projektas, kaip nurodyta 11 straipsnyje;

b) visos sąlygos, darančios įtaką leidimo išdavimui, kaip apibrėžiama 4 straipsnio dalies c punkte;

c) duomenys apie visas rekomenduojamas sąlygas arba apribojimus, atsižvelgiant į vaisto saugų ir efektyvų vartojimą;

d) pasiūlymas dėl etiketės ir informacinio lapelio teksto.

▼B

33 straipsnis

Per ►M4 15 dienų ◄ nuo nuomonės gavimo dienos Komisija, atsižvelgdama į Bendrijos teisės aktus, parengia sprendimo, kurį reikia priimti dėl paraiškos, projektą.

Jei sprendimo projekte numatoma išduoti leidimą prekiauti, pridedami ►M4 32 straipsnio 5 dalies antrame papunktyje ◄ nurodyti dokumentai.

Jei išimtiniais atvejais sprendimo projektas neatitinka Agentūros nuomonės, Komisija taip pat prideda išsamų priežasčių, kodėl skiriasi nuomonės, paaiškinimą.

Sprendimo projektas perduodamas valstybėms narėms ir pareiškėjui ►M4 arba leidimo prekiauti turėtojui ◄.

▼M4

34 straipsnis

1. Komisija priima galutinį sprendimą per 15 dienų nuo 121 straipsnio 3 dalyje nurodytos procedūros užbaigimo ir laikydamasi tos procedūros.

2. Nuolatinio komiteto, įsteigto pagal 121 straipsnio 1 dalį, darbo tvarkos taisyklės tikslinamos atsižvelgiant į šiame skyriuje jam skirtas užduotis.

Minėti patikslinimai turi būti susiję su šiomis nuostatomis:

a) išskyrus atvejus, nurodytus 33 straipsnio 3 dalyje, nuolatinis komitetas pateikia nuomonę raštu;

b) valstybės narės per 22 dienas siunčia savo raštiškas pastabas dėl Komisijos sprendimo projekto. Tačiau jei sprendimą reikia priimti skubos tvarka, pirmininkas gali nustatyti trumpesnį laikotarpį, atsižvelgdamas į skubos laipsnį. Šis laikotarpis, išskyrus išimtinius atvejus, neturi būti trumpesnis nei 5 dienos;

c) valstybės narės gali pasirinkti pateikti reikalavimą raštu, kad sprendimo projektas būtų svarstomas nuolatinio komiteto plenariniame posėdyje.

Kai Komisijos nuomone, valstybės narės pareikštose pastabose raštu iškeliami svarbūs nauji mokslinio ar techninio pobūdžio klausimai, kurie nebuvo pateikti Agentūros pateiktoje nuomonėje, pirmininkas sustabdo procedūrą ir grąžina paraišką Agentūrai tolesniam nagrinėjimui.

Nuostatas, būtinas šios dalies įgyvendinimui, priima Komisija 121 straipsnio 2 dalyje nurodyta tvarka.

▼M4

3. Sprendimas, nurodytas 1 dalyje, skiriamas visoms valstybėms narėms ir apie jį pranešama leidimo prekiauti turėtojui arba pareiškėjui. Suinteresuotos valstybės narės ir leidimą išdavusi valstybė narė arba išduoda arba atšaukia leidimą prekiauti arba pakeičia jo sąlygas, siekiant laikytis sprendimo, per 30 dienų nuo jo paskelbimo ir daro nuorodą į jį. Jos atitinkamai informuoja Komisiją ir Agentūrą.

▼B

35 straipsnis

1. Kiekviena paraiška pakeisti leidimą, kurią pagal šiame skyriuje nustatytas nuostatas pateikė leidimo turėtojas, perduodama visoms anksčiau leidimą prekiauti tais vaistais išdavusioms valstybėms narėms.

Komisija, pasitarusi su Agentūra, priima atitinkamus susitarimus dėl leidimo terminų pakeitimų išnagrinėjimo.

▼M4

_____

▼M7

Komisija šiuos susitarimus priima įgyvendinimo reglamento forma. Ši priemonė, skirta iš dalies pakeisti neesmines šios direktyvos nuostatas ją papildant, tvirtinama pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼B

2. Komisijai pateikto arbitražo atveju 32, 33 ir 34 straipsniuose nurodyta tvarka analogiškai taikoma pakeitimams, padarytiems leidimuose prekiauti.

36 straipsnis

1. Jei valstybė narė mano, kad pakeisti leidimą prekiauti, kuris buvo išduotas pagal šio skyriaus nuostatas, arba sustabdyti jo galiojimą ar jį panaikinti yra būtina, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, nedelsdama perduoda šį klausimą Agentūrai, kad būtų taikoma 32, 33 ir 34 straipsniuose nustatyta tvarka.

2. Nepažeisdama 31 straipsnio nuostatų, išimtiniais atvejais, kai, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, yra būtini skubūs veiksmai, kol nepriimtas galutinis sprendimas, valstybė narė gali sustabdyti leidimą prekiauti vaistu ir uždrausti to vaisto vartojimą jos teritorijoje. Ne vėliau kaip kitą darbo dieną ji praneša Komisijai ir kitoms valstybėms narėms šių veiksmų priežastis.

37 straipsnis

35 ir 36 straipsniai analogiškai taikomi vaistams, kuriuos valstybės narės registravo remdamos Komiteto nuomone, iki 1995 m. sausio 1 d. pateikta pagal Direktyvos 87/22/EEB 4 straipsnį.

38 straipsnis

1. Agentūra kasmet viešai paskelbia šiame skyriuje nurodytų procedūrų vykdymo ataskaitą ir perduoda ją Europos Parlamentui bei Tarybai.

▼M4

2. Bent kartą per dešimt metų Komisija paskelbia ataskaitą apie įgytą patirtį taikant šiame skyriuje apibūdintas procedūras ir pateikia pasiūlymą dėl pakeitimų, būtinų šių procedūrų tobulinimui. Komisija pateikia šią ataskaitą Europos Parlamentui ir Tarybai.

▼M4

39 straipsnis

29 straipsnio 4, 5 ir 6 dalys ir 30–34 straipsniai netaikomi homeopatiniams vaistams, nurodytiems 14 straipsnyje.

28–34 straipsniai netaikomi homeopatiniams vaistams, nurodytiems 16 straipsnio 2 dalyje.

▼B

IV DALIS

GAMYBA IR IMPORTAS

40 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių, kad užtikrintų vaistų gamybą jų teritorijoje pagal galiojančias leidimus. Reikalaujama turėti leidimą verstis vaistų gamyba nepaisant to, kad pagaminti vaistai skirti eksportui.

2. 1 dalyje minimo leidimo reikalaujama ir visai, ir dalinei gamybai, ir įvairiems procesams, susijusiems su paskirstymu, pakavimu ir pateikimu.

Tačiau tokio leidimo nereikalaujama vaistų ruošimui, skirstymui, pakavimui ir pateikimui, jei šiuos procesus vaistą ruošiančiose ir išduodančiose vaistinėse tik mažmeniniam tiekimui vykdo vaistininkai arba asmenys, turintys teisę ir leidimą šiuos procesus vykdyti valstybėse narėse.

3. 1 dalyje minimo leidimo taip pat reikalaujama importui į valstybę narę iš trečiųjų šalių. Ši dalis ir 118 straipsnis šiam importui taikomi atitinkamai, kaip ir gamybai.

▼M4

4. Valstybės narės siunčia Agentūrai leidimo, nurodyto 1 straipsnio dalyje, kopiją. Agentūra įtraukia tą informaciją į Bendrijos duomenų bazę, nurodytą 111 straipsnio 6 dalyje.

▼B

41 straipsnis

Kad gautų leidimą verstis vaistų gamyba, pareiškėjas privalo atitikti šiuos reikalavimus:

a) turi nurodyti gamintinus ar importuotinus vaistą ir vaistų formas, taip pat vietą, kur turi būti jie gaminami ir (arba) vykdoma jų kontrolė;

b) pirmiau minėtų vaistų gamybai arba importui turi disponuoti tinkamomis ir pakankamai erdviomis patalpomis, techniniais įrengimais ir kontrolės įranga, kurie atitiktų suinteresuotos valstybės narės nustatytus vaistų gamybos ir kontrolės bei jų laikymo reikalavimus pagal 20 straipsnį;

c) turi disponuoti paslaugomis ar bent vienu atsakingu specialistu, kaip nurodyta 48 straipsnyje.

Pareiškėjas kartu su minėta paraiška pateikia detalų aprašą.

42 straipsnis

1. Valstybės narės kompetentinga institucija išduoda leidimą gamybai tik tuo atveju, kai jos atstovams atlikus apklausą įsitikina, kad pagal 41 straipsnį pateiktas detalus aprašas yra tikslus.

▼B

2. Norint įsitikinti, kad laikomasi 41 straipsnyje nurodytų reikalavimų, leidimas gali būti išduotas su sąlyga, kad išdavus leidimą arba vėliau bus įgyvendinti tam tikri įpareigojimai.

3. Leidimas išduodamas tik paraiškoje nurodytoms patalpoms ir toje pačioje paraiškoje nurodytiems vaistams ir vaistų formoms.

43 straipsnis

Valstybė narė imasi visų tinkamų priemonių, kad užtikrintų, jog laikotarpis, susijęs su leidimu verstis vaistų gamyba, neviršys 90 dienų nuo tos dienos, kai kompetentinga institucija gavo paraišką.

44 straipsnis

Jei leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas prašo padaryti kurio nors detalaus aprašo pakeitimus, kaip nurodyta 41 straipsnio 1 dalies a ir b punktuose, laiko tarpas, reikalingas su šiuo prašymu susijusiai procedūrai, turi būti ne ilgesnis kaip 30 dienų. Išimtiniais atvejais šis terminas gali būti pratęstas iki 90 dienų.

45 straipsnis

Valstybės narės kompetentinga institucija gali pareikalauti iš pareiškėjo pateikti daugiau informacijos, susijusios su pagal 41 straipsnį pateiktu detaliu aprašu ir 48 straipsnyje nurodytu atsakingu specialistu. Jei suinteresuota institucija naudojasi šia teise, 43 ir 44 straipsniuose nurodyti terminai sustabdomi tol, kol pateikiami pareikalauti papildomi duomenys.

46 straipsnis

Leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas vykdo šiuos būtinus įpareigojimus:

a) disponuoja darbuotojų, kurie ir gamybos, ir kontrolės srityse atitinka suinteresuotos valstybės narės reikalavimus, paslaugomis;

b) disponuoja registruotais vaistais tik pagal suinteresuotos valstybės narės įstatymus;

c) iš anksto praneša kompetentingai institucijai apie visus pakeitimus, kuriuos jis norėtų padaryti pagal 41 straipsnį pateiktame detaliame apraše. Bet kuriuo atveju kompetentingai institucijai nedelsiant pranešama, jei netikėtai pakeičiamas 48 straipsnyje nurodytas kvalifikuotas asmuo;

d) suteikti galimybę suinteresuotos valstybės narės kompetentingos institucijos atstovams bet kuriuo metu įeiti į patalpas;

e) 48 straipsnyje nurodytam kvalifikuotam asmeniui suteikti galimybę atlikti savo pareigas, pavyzdžiui, perduodant jo dispozicijai visas būtinas patalpas;

▼M4

f) laikytis vaistų geros gamybos praktikos principų ir gairių, ir kaip pradines vaistines medžiagas naudoti tik veikliąsias medžiagas, pagamintas pagal pradinių vaistinių medžiagų geros gamybos praktikos išsamias rekomendacijas.

▼M7

Šis punktas taip pat taikomas tam tikroms pagalbinėms medžiagoms, kurių sąrašas ir specialios taikymo sąlygos nustatomos Komisijos priimta direktyva. Ši priemonė, skirta iš dalies pakeisti neesmines

▼M7

šios direktyvos nuostatas ją papildant, tvirtinama pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼M4

46a straipsnis

1. Šioje direktyvoje veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip pradinės vaistinės medžiagos, gamybą sudaro tiek bendra tiek ir dalinė veikliosios medžiagos, vartojamos kaip pradinė vaistinė medžiaga, kaip apibrėžta I priedo 3.2.1.1. punkto b papunkčio I dalyje, gamyba ir importas ir įvairūs jos padalijimo, supakavimo ar pateikimo procesai, prieš ją įtraukiant į vaisto sudėtį, įskaitant kartotinį supakavimą arba kartotinį ženklinimą etikete, kuriuos atlieka pradinių vaistinių medžiagų platintojas.

▼M7

2. Komisija gali iš dalies pakeisti 1 dalį, kad ji būtų pritaikyta prie mokslo ir technikos pažangos. Ši priemonė, skirta iš dalies pakeisti neesmines šios direktyvos nuostatas, tvirtinama pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼B

47 straipsnis

▼M7

Vaistų geros gamybos praktikos principai ir gairės, nurodyti 46 straipsnio f punkte, priimami kaip direktyva. Ši priemonė, skirta iš dalies pakeisti neesmines šios direktyvos nuostatas ją papildant, tvirtinama pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼B

Komisija viešai paskelbs šiuos principus atitinkančias išsamias rekomendacijas ir jas iš naujo apsvarstys, kai to prireiks siekiant atsižvelgti į technikos ir mokslo pažangą.

▼M4

Veikliųjų medžiagų, vartojamų kaip pradinės vaistinės medžiagos, nurodytos 46 straipsnio f punkte, geros gamybos praktikos principai priimami išsamių rekomendacijų forma.

Komisija taip pat paskelbia rekomendacijas dėl 40 straipsnio 1 dalyje nurodyto leidimo, 111 straipsnio 3 dalyje nurodytos ataskaitos bei 111 straipsnio 5 dalyje nurodyto geros gamybos praktikos pažymėjimo formos ir turinio.

▼B

48 straipsnis

1. Valstybė narė imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas nuolat ir nepertraukiamai 49 straipsnyje nurodytomis sąlygomis disponuotų mažiausiai vieno kvalifikuoto asmens, kuris visų pirma yra atsakingas už 51 straipsnyje išdėstytų pareigų vykdymą, paslaugomis.

2. Jei leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas pats atitinka 49 straipsnyje nurodytas sąlygas, jis gali imtis 1 dalyje nurodytos atsakomybės.

49 straipsnis

1. Valstybės narės užtikrina, kad 48 straipsnyje nurodytas kvalifikuotas asmuo atitiktų ►M4 ——————— ◄ 2 ir 3 dalyse nurodytus kvalifikacijos reikalavimus.

2. Kvalifikuotas asmuo turi diplomą, pažymėjimą arba kokį kitą dokumentą, įrodantį, kad kvalifikacija suteikta baigus universitetines

▼B

studijas arba suinteresuotos valstybės narės pripažintas lygiaverčias studijas, kurios tęsėsi ne mažiau kaip ketverius metus ir tai buvo teorinės bei praktinės studijos tokių mokslo disciplinų: farmacijos, medicinos, veterinarijos, chemijos, farmacinės chemijos ir technologijos, biologijos.

Tačiau minimalios universitetinės studijos gali trukti trejus su puse metų, jei po jų vyksta ne mažiau kaip vienerius metus trunkantis teorinis ir praktinis mokymas, įskaitant ir šešių mėnesių mokymosi viešoje vaistinėje laikotarpį, kurio baigimas patvirtinamas universitetinio lygio egzamino išlaikymu.

Jei valstybėje narėje yra dvi universitetinių studijų arba dvi studijų programos, valstybės pripažintos adekvačiomis, ir jei vienos jų trukmė yra ilgesnė kaip ketveri metai, o kitos — daugiau kaip treji metai, trejų metų studijos, suteikiančios diplomą, pažymėjimą ar kitokius dokumentus, patvirtinančius oficialią kvalifikaciją, suteikiamą baigus universitetinio lygio arba lygiavertėmis pripažintas studijas, yra laikomos 2 dalyje nurodytą trukmės sąlygą atitinkančiomis tokiu mastu, kokiu ta valstybė pripažįsta abiejų studijų baigimo diplomų, pažymėjimų ar kitokių oficialią kvalifikaciją patvirtinančių dokumentų lygiavertiškumą.

Šių studijų programa apima teorines ir praktines studijas, susijusias su tokiais būtinais pagrindiniais dalykais:

— taikomoji fizika,

— bendroji ir neorganinė chemija,

— organinė chemija,

— analitinė chemija,

— farmacinė chemija, įskaitant vaistų analizę,

— bendroji ir taikomoji biochemija (medicininė),

— fiziologija,

— mikrobiologija,

— farmakologija,

— farmacinė technologija,

— toksikologija,

— farmakognozija (mokslas, tiriantis augalinės ir gyvūninės kilmės veikliųjų medžiagų sudėtį ir poveikį).

Šių dalykų studijos turėtų būti suderintos taip, kad suteiktų galimybę suinteresuotam asmeniui atlikti 51 straipsnyje nurodytas pareigas.

Kadangi tam tikri diplomai, pažymėjimai ar kiti pirmojoje pastraipoje minimi oficialią kvalifikaciją patvirtinantys dokumentai neatitinka šioje dalyje nusakytų kriterijų, valstybės narės kompetentingos institucijos užtikrina, kad suinteresuotas asmuo įrodytų, jog jo žinios apie nurodytus dalykus yra tinkamo lygio.

3. Kvalifikuotas asmuo privalo turėti ne mažiau kaip dvejų metų praktikos vienoje ar daugiau įmonių, turinčių leidimą verstis vaistų gamyba, vaistų kokybinės analizės, aktyviųjų medžiagų kiekybinės analizės ir bandymų bei ekspertizių, reikalingų vaistų kokybei užtikrinti, patirtį.

Praktinės patirties trukmė gali būti sumažinta vieneriais metais, jei universitetinės studijos trunka ne mažiau kaip penkerius metus, ir pusantrų metų, jei tos studijos trunka bent šešerius metus.

50 straipsnis

1. Asmuo, 48 straipsnyje nurodyto asmens veikla užsiimantis nuo Direktyvos 75/319/EEB įsigaliojimo dienos ►M4 Bendrijos ◄ narėje,

▼B

bet neatitinkantis 49 straipsnio nuostatų, turi teisę ir toliau užsiimti ta veikla toje valstybėje.

2. Asmuo, turintis diplomą, pažymėjimą ar kitus dokumentus, įrodančius oficialią kvalifikaciją, įgytą baigus universitetines studijas arba tos valstybės narės lygiavertėmis pripažintas studijas, mokslo šakoje, leidžiančioje jam užsiimti 48 straipsnyje nurodyto asmens veikla pagal tos valstybės įstatymus, gali, jei jis pradėjo savo studijas iki 1975 m. gegužės 21 d., būti laikomas kvalifikuotu asmeniu, galinčiu toje valstybėje atlikti 48 straipsnyje nurodyto asmens pareigas, jeigu jis anksčiau, iki 1985 m. gegužės 21 d., po pranešimo apie šią direktyvą vienoje ar daugiau leidimus verstis vaistų gamyba gavusių įmonių ne mažiau kaip dvejus metus užsiėmė šia veikla: gamybos priežiūra ir (arba) kokybės analize, aktyviųjų medžiagų kiekybine analize ir privalomu testavimu bei tikrinimu tiesiogiai vadovaujant 48 straipsnyje nurodytam asmeniui, siekiant užtikrinti vaistų kokybę.

Jei tas asmuo pirmojoje pastraipoje nurodytą praktinę patirtį yra įgijęs iki 1965 m. gegužės 21 d., reikalaujama, kad prieš pradėdamas šią veiklą jis ką tik būtų atlikęs dar vienerių metų praktiką pagal pirmojoje pastraipoje nurodytas sąlygas.

51 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad 48 straipsnyje nurodytas kvalifikuotas asmuo, nepakenkdamas savo santykiams su leidimo verstis vaistų gamyba turėtoju, atsižvelgiant į 52 straipsnyje nurodytas procedūras, būtų atsakingas garantuojant:

a) kad tose valstybėse narėse gaminamų vaistų atžvilgiu kiekviena vaistų serija būtų pagaminta ir patikrinta laikantis toje valstybėje narėje galiojančių įstatymų ir pagal leidimo prekiauti reikalavimus;

▼M4

b) jei vaistai importuojami iš trečiųjų šalių, nesvarbu ar produktas buvo pagamintas Bendrijoje, valstybėje narėje buvo atlikta kiekvienos produkcijos partijos visapusiška kokybinė analizė ir bent visų veikliųjų medžiagų kiekybinė analizė bei kiti bandymai ir patikrinimai, būtini užtikrinant vaistų kokybę pagal leidimo prekiauti reikalavimus.

▼B

Valstybėje narėje tokiu būdu patikrinta vaistų serija yra atleidžiama nuo kontrolės, jei jie yra importuojami į kitą valstybę narę, pridedant kvalifikuoto asmens pasirašytus kokybės dokumentus.

2. Valstybė narė gali atleisti atsakingą specialistą nuo atsakomybės už kontrolę iš trečiųjų šalių importuojamiems vaistams, jei su eksportuojančia šalimi Bendrija yra sudariusi atitinkamus susitarimus, siekdama užtikrinti, kad vaistų gamintojas taikytų geros gamybos praktikos reikalavimus, kurie yra bent jau lygiaverčiai Bendrijos nustatytiesiems, taip pat siekdama užtikrinti, kad 1 dalies pirmosios pastraipos b punkte minima kontrolė būtų atlikta eksportuojančioje šalyje.

3. Visais atvejais, ypač kai šie vaistai yra registruojami, kvalifikuotas asmuo registre ar tam pačiam tikslui skirtame atitinkamame dokumente turi patvirtinti, kad kiekviena vaistų serija atitinka šio straipsnio nuostatas. Minėtas registras arba jį atitinkantis dokumentas proceso metu turi būti nuolat atnaujinamas ir turi pasilikti kompetentingų institucijų darbuotojų dispozicijoje laikotarpiui, nustatytam tos valstybės narės nuostatose, bet jokiu būdu ne mažiau kaip penkeriems metams.

52 straipsnis

Valstybė narė užtikrina, kad 48 straipsnyje nurodyto kvalifikuoto asmens pareigos yra atliekamos pritaikant atitinkamas administracines

▼B

priemones arba priverčiant šiuos asmenis laikytis profesinės etikos taisyklių.

Jei tas asmuo neatlieka savo pareigų, valstybės narės gali laikinai jį atleisti, pradėdamos administracines arba drausmines procedūras.

53 straipsnis

Šios dalies nuostatos taip pat taikomos homeopatiniams vaistams.

V DALIS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

54 straipsnis

Ant vaistų antrinės pakuotės arba, kai antrinės pakuotės nėra, ant pirminės pakuotės yra pateikiami šie duomenys:

▼M4

a) vaisto pavadinimas, pateikiant jo veikimo stiprumą ir farmacinę formą ir, prireikus, informaciją ar jis skirtas kūdikiams, vaikams ar suaugusiems; jei produkte yra daugiau nei trys veikliosios medžiagos, nurodomas tarptautinis generinis pavadinimas (INN) o jei jo nėra - pateikiamas bendrasis pavadinimas;

▼B

b) veikliųjų medžiagų, pateiktų bendriniais pavadinimais, sąrašas, nurodantis kokybinę ir kiekybinę sudėtį vienai dozavimui arba pagal vartojimo būdą — tam tūriui ar masei;

c) vaistų forma ir kiekis masės ar tūrio vienetais arba dozuotėmis;

d) sąrašas pagalbinių medžiagų, kurių veikimas ar poveikis yra žinomas arba nurodytas ►M4 išsamiose rekomendacijose ◄, paskelbtuose laikantis 65 straipsnio. Tačiau jei tie vaistai yra skirti injekcijoms arba vietiniam vartojimui, arba akims, turi būti nurodomos visos pagalbinės medžiagos;

▼M4

e) vaistų davimo būdas ir, jei būtina, vartojimo būdas. Paliekama vietos įrašyti recepte skirtą dozę;

f) specialus įspėjimas, kad vaistą reikia saugoti nuo vaikų;

▼B

g) savitas įspėjimas, jei jis reikalingas tiems vaistams;

h) tiksli galutinė tinkamumo vartoti data (mėnuo/metai);

i) ypatingos laikymo sąlygos, jei tokių esama;

▼M4

j) ypatingos atsargumo priemonės, susijusios su nesuvartotų vaistų arba vaistų atliekų šalinimu, jei reikia, nuoroda į naudojamą atitinkamą surinkimo sistemą;

k) leidimo prekiauti turėtojo pavardė, vardas ir adresas ir, jei taikoma, leidimo turėtojo paskirto atstovo pavardė ir vardas;

▼B

l) leidimo pateikti vaistą į rinką numeris;

m) gamybos serijos (partijos) numeris;

▼M4

n) nereceptinių vaistų atveju pateikiamos vartojimo instrukcijos.

▼B

55 straipsnis

1. Duomenys, nurodyti ►M4 54 straipsnyje ◄, turi būti pateikiami ant visų pirminių pakuočių, išskyrus 2 ir 3 dalyse nurodytus atvejus.

2. Ant pirminės lizdinės pakuotės, įdedamos į antrinę pakuotę, atitinkančios 54 ir 62 straipsniuose išvardytus reikalavimus, turi būti pateikiami bent šie duomenys:

▼M4

— vaisto pavadinimas, kaip nustatyta 54 straipsnio a punkte,

▼B

— leidimo pateikti vaistą į rinką turėtojo pavadinimas ir adresas,

— tinkamumo vartoti pabaigos data,

— gamybos serijos (partijos) numeris.

3. Kai ant mažų pirminių pakuočių negalima sutalpinti 54 ir 62 straipsniuose išvardytų duomenų, turi būti pateikiami bent šie duomenys:

▼M4

— vaisto pavadinimas, kaip nurodyta 54 straipsnio a punkte ir, jeigu būtina, vartojimo metodas,

▼B

— vartojimo būdas,

— tinkamumo vartoti pabaigos data,

— gamybos serijos (partijos) numeris,

— vaistų mase, tūriu ar vienetais išreikštas kiekis.

56 straipsnis

54, 55 ir 62 straipsniuose nurodyti duomenys turi būti lengvai skaitomi, aiškiai suprantami ir neištrinami.

▼M4

56a straipsnis

Vaisto pavadinimas, kaip nurodyta 54 straipsnio a punkte, taip pat turi būti pateikiamas pakuotėje Brailio formatu. Leidimo prekiauti turėtojas užtikrina, kad pakuotėje esantis informacinis lapelis, pacientų organizacijoms prašant, pateikiamas akliesiems ir silpnaregiams suprantamu formatu.

▼B

57 straipsnis

Nepaisant 60 straipsnio, valstybės narės gali pareikalauti naudoti tam tikras ženklinimo formas, kad būtų galima nurodyti:

— vaistų kainą,

— socialinio draudimo organizacijų kompensavimo sąlygas,

— išdavimo pacientui teisinį statusą pagal VI dalį,

— identifikavimą ir tapatumą.

▼M4

Valstybės narės, taikydamos šį straipsnį vaistams, kuriems išduotas leidimas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, vadovaujasi išsamiomis rekomendacijomis, nurodytomis šios direktyvos 65 straipsnyje.

▼B

58 straipsnis

Informacinis lapelis vartotojams informuoti privalo būti įdėtas į visų vaistų pakuotes, išskyrus tuos atvejus, kai visa 59 ir 62 straipsniuose reikalaujama informacija yra pateikiama ant antrinės ar pirminės pauotės.

▼M4

59 straipsnis

1. Informacinis lapelis turi būti sudarytas pagal vaistų charakteristikų santrauką tokia tvarka:

a) tam vaistui atpažinti:

   i) vaisto pavadinimas, stiprumas, farmacinė forma ir, jei tinka, nurodoma ar jis skirtas kūdikiams, vaikams, ar suaugusiesiems. Nurodomas bendrasis pavadinimas, jei produkte yra tik viena veiklioji medžiaga, ir jei pavadinimas yra išgalvotas.

   ii) farmakoterapinė grupė arba veikimo pobūdis pacientui lengvai suprantamais žodžiais;

b) terapinės indikacijos;

c) informacija, kurią reikia žinoti prieš pradedant vartoti tą vaistą:

   i) kontraindikacijos;

   ii) atitinkamos atsargumo priemonės vartojant;

   iii) sąveikos su kitais vaistais formos ir kitokios sąveikos formos (pavyzdžiui, su alkoholiu, tabaku, maisto produktais), kurios gali turėti poveikį to vaisto veikimui;

   iv) specialūs įspėjimai;

d) būtini ir įprasti nurodymai dėl tinkamo vaisto vartojimo, visų pirma:

   i) dozavimas;

   ii) vartojimo būdas ir, jei reikia, vartojimo metodas;

   iii) vartojimo dažnis, jei reikia, konkretūs nurodymai, kada tas vaistas gali ar turi būti vartojamas;

   ir, atsižvelgiant į to vaisto pobūdį:

   iv) gydymo trukmė, jeigu ji turėtų būti ribojama;

   v) veiksmai, kurių reikia imtis perdozavimo atveju (pavyzdžiui, simptomai, neatidėliotinos priemonės);

   vi) kaip elgtis nepavartojus vienos ar kelių dozių;

   vii) jei reikia, nurodymas apie riziką nustojus vartoti vaistą;

   viii) konkreti rekomendacija dėl konsultavimosi su gydytoju ar vaistininku, jei būtina, siekiant išsiaiškinti produkto vartojimą;

e) žalingo poveikio aprašymas, kuris gali atsirasti įprastai vartojant tą vaistą, ir, jei reikia, veiksmai, kurių būtina imtis tokiu atveju. Pacientas turėtų būti aiškiai raginamas savo gydytojui arba vaistininkui pranešti apie šiame lapelyje nepaminėtą žalingą poveikį;

f) nuoroda į etiketėje nurodytą tinkamumo vartoti pabaigos datą, pateikiant:

   i) įspėjimą, jog negalima šio vaisto vartoti po šios datos;

   ii) prireikus, specialias atsargumo priemones laikant vaistą;

   iii) jei būtina, įspėjimą dėl tam tikrų aiškiai matomų gedimo požymių;

▼M4

iv) išsami kokybinė sudėtis (veikliosios medžiagos ir pagalbinės vaistą sudarančios medžiagos) ir veikliųjų medžiagų kiekybinė sudėtis, vartojant bendruosius pavadinimus, kiekvienąkart pristatant vaistą;

v) farmacinė forma ir sudėtis masės, tūrio arba dozavimo vienetais kiekvienąkart pristatant vaistą;

vi) leidimo prekiauti turėtojo pavardė ir adresas ir, jei tinka, jo paskirtų atstovų valstybėse narėse pavardės;

vii) gamintojo pavardė ir adresas;

g) pavadinimų, kuriems išduoti leidimai kiekvienoje valstybėje narėje, sąrašas, jei vaistui išduotuose leidimuose remiantis 28–39 straipsniais konkrečiose valstybėse narėse vartojami skirtingi jo pavadinimai;

h) pakuotės informacinio lapelio paskutinio pakeitimo data.

2. Sąraše, išdėstytame 1 dalies c punkte, turi būti:

a) atsižvelgiama į tam tikrų vartotojų kategorijų konkrečią būklę (pavyzdžiui, vaikai, nėščios ar krūtimi maitinančios moterys, senyvi žmonės, specifinę patologiją turintys asmenys),

b) paminėta, jeigu reikia, apie galimą poveikį gebėjimui vairuoti transporto priemones ar valdyti įrengimus,

c) išsamiai išvardijamos tos pagalbinės medžiagos, apie kurias svarbu žinoti saugiai ir veiksmingai vartojant vaistą ir kurios yra įrašytos į išsamias rekomendacijas, paskelbtas vadovaujantis 65 straipsniu;

3. Pakuotės informaciniame lapelyje pateikiami konsultavimosi su tikslinėmis pacientų grupėmis rezultatai, siekiant užtikrinti, kad jis yra įskaitomas, aiškus ir suprantamas.

▼B

60 straipsnis

Valstybės narės negali uždrausti ar trukdyti pateikti vaistus į rinką savo teritorijoje dėl ženklinimo ar informacinio lapelio, jeigu jie atitinka šios dalies reikalavimus.

61 straipsnis

▼M4

1. Prašant leidimo prekiauti, leidimus prekiauti išduodančioms kompetentingoms institucijoms pateikiamas vienas ar daugiau vaisto išorinės pakuotės ir vidinės pakuotės maketai kartu su informaciniu pakuotės lapeliu. Įvertinimų, atliktų bendradarbiaujant su tikslinėmis pacientų grupėmis, rezultatai taip pat pateikiami kompetentingai institucijai.

▼B

2. Kompetentinga institucija atsisako išduoti leidimą prekiauti vaistu, jeigu ženklinimas ar informacinis lapelis neatitinka šios dalies nuostatų arba jei jie neatitinka vaistų charakteristikų santraukos duomenų.

3. Visi siūlomi pakeitimai kokiu nors šios dalies reglamentuojamu ženklinimo ar informacinio lapelio aspektu ir nesusiję su vaistų charakteristikų santrauka yra pateikiami kompetentingai institucijai, atsakingai už leidimo prekiauti vaistu išdavimą. Jei ta kompetentinga institucija per 90 dienų po šios paraiškos padavimo neprieštaravo siūlomam pakeitimui, pareiškėjas gali daryti tą pakeitimą.

4. Tai, kad kompetentinga institucija neatsisako išduoti leidimo prekiauti vaistu pagal 2 dalį ar leisti daryti ženklinimo ar informacinio lapelio keitimą pagal 3 dalį, nekeičia gamintojo ►M4 ir ◄ leidimo prekiauti vaistu turėtojo bendros teisinės atsakomybės.

▼B

62 straipsnis

Ant antrinės pakuotės ir informaciniame lapelyje gali būti pateikiami simboliai arba piktogramos, skirtos paaiškinti tam tikrai 54 straipsnyje ir 59 straipsnio 1 dalyje minėtai informacijai ir bet kuriai kitai informacijai, suderintai su vaistų charakteristikų santrauka, jeigu ji yra naudinga ►M4 pacientui ◄ ir neturi jokių reklaminio pobūdžio elementų.

63 straipsnis

1. 54, 59 ir 62 straipsniuose išvardyti ženklinimo duomenys yra pateikiami tos valstybės narės, kurioje tie vaistai yra registruojami oficialiąja kalba arba oficialiosiomis kalbomis.

Pirmasis papunktis leidžia, kad šie duomenys būtų pateikti keliomis kalbomis, jeigu visomis kalbomis yra pateikiami tie patys duomenys.

▼M4

Retųjų vaistų atveju 54 straipsnyje išvardinti duomenys pagrįstu prašymu gali būti pateikiami tik viena oficialiąja Bendrijos kalba.

2. Informacinis lapelis turi būti parašytas ir parengtas taip, kad būtų aiškus ir suprantamas vartotojams, vartojantiems vaistą, kai būtina, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistams. Pakuotės informacinis lapelis turi būti aiškiai perskaitomas valstybės narės, kurioje tie vaistai yra pateikiami į rinką, oficialiąja kalba arba oficialiosiomis kalbomis.

Pirmasis papunktis nedraudžia, kad tas informacinis lapelis būtų išspausdintas keliomis kalbomis, jeigu visomis kalbomis yra pateikiama ta pati informacija.

3. Kai vaistas nėra skirtas tiesiogiai pacientui, kompetentingos institucijos gali daryti išimtį tam tikrų vaistų ženklinimui ir informaciniams lapeliams ir nereikalauti, kad būtų pateikiama tam tikra informacija ir kad lapeliai būtų spausdinami valstybės narės, kurioje tie vaistai yra pateikiami į rinką, oficialiąja kalba ar kalbomis.

▼B

64 straipsnis

Kai šio skyriaus nuostatų nesilaikoma, ir įspėjimas, įteiktas suinteresuotam asmeniui, lieka be atgarsio, valstybių narių kompetentingos institucijos gali sustabdyti vaistų leidimą prekiauti, kol tų vaistų ženklinimas ir informacinis lapelis nebus sutvarkyti taip, kad atitiktų šios dalies reikalavimus.

▼M4

65 straipsnis

Pasikonsultavusi su valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis, Komisija parengia ir paskelbia išsamias rekomendacijas, ypač dėl:

a) tam tikrų specialių įspėjimų tam tikroms vaistų kategorijoms formulavimo,

b) konkrečios informacijos apie nereceptinius vaistu poreikio,

c) ženklinimo ir informacinio lapelio duomenų aiškumo,

d) vaistų identifikavimo ir autentikavimo būdų,

e) pagalbinių medžiagų, kurios turi būti specialiai nurodomos ženklinant vaistus etiketėmis, sąrašo ir šių pagalbinių medžiagų nurodymo būdo,

f) suderintų nuostatų 57 straipsnio įgyvendinimui.

▼B

66 straipsnis

1. Vaistų, kurių sudėtyje yra radionuklidų, antrinė pakuotė bei dėklas ženklinami pagal Tarptautinės atominės energetikos agentūros radioaktyviųjų medžiagų saugaus transportavimo reglamentą. Be to, ženklinimas turi atitikti 2 ir 3 dalyse nurodytas nuostatas.

2. Etiketėje ant apsauginio dėklo nurodomi direktyvos 54 straipsnyje minimi duomenys. Be to, ant apsauginio dėklo esančioje etiketėje išsamiai paaiškinami ant buteliuko nurodyti kodai, taip pat tam tikrais atvejais — nustatytam laikui ir datai nurodomas vienos dozės arba vieno buteliuko radioaktyvumas bei kapsulių skaičius, o jeigu tai skystis, — mililitrų kiekis talpoje.

3. Buteliuko etiketėje pateikiama tokia informacija:

— vaistų pavadinimas arba kodas, tarp jų ir radioaktyviojo izotopo pavadinimas arba cheminis simbolis,

— vaistų serijos (partijos) numeris ir galiojimo data,

— tarptautinis radioaktyvumą žymintis simbolis,

▼M4

— gamintojo pavardė ir adresas,

▼B

— radioaktyvumo kiekis, minimas 2 dalyje.

67 straipsnis

Kompetentinga institucija užtikrina, kad radioaktyviųjų preparatų radionuklidų generatorių, rinkinių ar pirmtakų pakuotėje būtų įdėta išsami instrukcija. Instrukcijoje pateiktas tekstas parengiamas pagal 59 straipsnio nuostatas. Be to, instrukcijoje turi būti nurodytos atsargumo priemonės, kurių ruošdamas bei skirdamas preparatą privalo imtis tas, kuris jį paruošia, bei pacientas, taip pat specialios atsargumo priemonės, kurių reikia imtis sunaikinant pakuotę su nesuvartotu jos turiniu.

68 straipsnis

Nepažeidžiant 69 straipsnio nuostatų, homeopatiniai vaistai ženklinami pagal šioje dalyje nurodytas nuostatas ir yra atpažįstami pagal jų homeopatinio pobūdžio aiškios ir įskaitomos formos nuorodą ant jų etikečių.

69 straipsnis

1. Be aiškaus žymėjimo užrašu „homeopatiniai vaistai“, 14 straipsnio 1 dalyje nurodytų vaistų etiketėse ir, kur galima, informaciniuose lapeliuose yra pateikiama tik ši informacija:

▼M4

— mokslinis žaliavos (–ų) pavadinimas (–ai) ir skiedimo laipsnis naudojant farmakopėjos simbolius pagal 1 straipsnio 5 dalį; jei homeopatinį vaistą sudaro dvi ar daugiau žaliavų, jų moksliniai pavadinimai etiketėje gali būti papildyti sugalvotu pavadinimu,

▼B

— asmens, turinčio leidimą prekiauti vaistu, ir tam tikrais atvejais — gamintojo pavadinimas ir adresas,

— vartojimo būdas ir, jei reikia, laikymo būdas,

— tiksli tinkamumo vartoti pabaigos data (mėnuo, metai),

— vaistų forma,

— kiekis, skirtas parduoti,

▼B

— specialios atsargumo priemonės laikant vaistus, jei tokių reikia,

— specialūs įspėjimai, jei reikia,

— gamybos serijos numeris,

— registracijos numeris,

— užrašas „homeopatiniai vaistai be patvirtintų terapinių indikacijų“,

▼M4

— įspėjimas vartotojui konsultuotis su gydytoju, jei simptomai išlieka.

▼B

2. Nepaisydamos šio straipsnio 1 dalies, valstybės narės gali reikalauti vartoti tam tikrus ženklinimo tipus, kad būtų nurodyta:

— šių vaistų kaina,

— socialinio draudimo organizacijų apmokėjimo kompensavimo sąlygos.

VI DALIS

VAISTŲ KLASIFIKAVIMAS

70 straipsnis

1. Išduodamos leidimą prekiauti vaistais, kompetentingos institucijos skirsto juos į:

— receptinius vaistus,

— vaistus be recepto.

Šiuo tikslu taikomi 71 straipsnio 1 dalyje išdėstyti kriterijai.

2. Receptinius vaistus kompetentingos institucijos gali skirstyti į grupes ir pogrupius. Tuo atveju jos nurodo tokį skirstymą:

▼M4

a) vaistai, skiriami pagal receptą, nurodant vienkartinį ar pratęsiamą išdavimą;

▼B

b) vaistai, kuriems gauti reikia specialaus gydytojo recepto;

▼M4

c) vaistai, gaunami pagal gydytojo receptus, kurių išrašymas yra ribojamas, ir kurie yra skirti vartoti tiktai specializuotose medicinos srityse.

▼B

71 straipsnis

1. Vaistams gauti gydytojo receptas reikalingas, jeigu jie:

— gali sukelti pavojų sveikatai tiesiogiai ar netiesiogiai, netgi tinkamai vartojami, jeigu tai daroma be gydytojo priežiūros, arba

— yra dažnai ir labai dideliu mastu vartojami netinkamai, ir dėl to gali kelti tiesioginį ar netiesioginį pavojų žmonių sveikatai, arba

— turi medžiagų ar preparatų, kurių veikimas ir (arba) nepageidaujama reakcija reikalauja tolesnio tyrimo, arba

— paprastai gydytojo yra išrašomi vartoti parenteraliai.

2. Valstybės narės, nustatydamos vaistų, kuriems gauti reikia specialaus gydytojo recepto, pogrupį, atsižvelgia į šiuos veiksnius:

▼B

— ar tie vaistai turi neleistiną kiekį medžiagos, kuri, kaip apibrėžta galiojančiose tarptautinėse konvencijose (Jungtinių Tautų 1961 ir 1971 m. konvencijos), priskiriama narkotinėms ar psichotropinėms medžiagoms,

— ar tie vaistai, netinkamai vartojami, kelia rimtą pavojų atsirasti piktnaudžiavimui, skatinančiam liguistą potraukį ar panaudojimą nelegaliems tikslams,

— ar tie vaistai turi medžiagos, kuri dėl savo naujumo ar savybių galėtų priklausyti antrojoje pastraipoje minimai grupei, dėl kurios reikia imtis išankstinių atsargumo priemonių.

3. Valstybės narės, nustatydamos vaistų, kuriems gauti reikia gydytojo specialaus recepto, pakategorę, atsižvelgia į šiuos veiksnius:

— ar tie vaistai dėl savo farmacinių ypatybių, naujumo ar visuomenės sveikatos interesų yra vartojami gydymui tiktai ligoninėje,

— ar tie vaistai yra vartojami gydyti ligai, kuri turi būti diagnozuojama ligoninėje arba įstaigose, turinčiose atitinkamą diagnostikos įrangą, nors toliau jie gali būti vartojami ir kitomis sąlygomis,

— ar tie vaistai yra skirti ambulatorinio gydymo įstaigų pacientams, bet juos vartojant gali atsirasti labai rimtas nepageidaujama reakcija, dėl to reikalingas specialisto receptas ir speciali priežiūra gydymo metu.

4. Kompetentinga institucija gali atsisakyti taikyti 1, 2 ir 3 dalis, atsižvelgdama į:

a) didžiausią vienkartinę dozę, didžiausią dienos dozę, stiprumą, vaistų formą, tam tikrus pakuotės tipus ir (arba)

b) kitas jos konkrečiai nustatytas vartojimo aplinkybes.

5. Jei kompetentinga institucija neskirsto vaistų į 70 straipsnio 2 dalyje nurodytus pogrupius, ji vis tiek atsižvelgia į šio straipsnio 2 ir 3 dalis, nustatydama, ar tokie vaistai yra priskiriami receptiniams vaistams.

72 straipsnis

Vaistai, kuriems nereikia recepto, tai tokie vaistai, kurie neatitinka 71 straipsnyje išvardytų kriterijų.

73 straipsnis

Kompetentingos institucijos sudaro vaistų, kuriems gauti jos teritorijoje reikia gydytojo recepto, sąrašą ir prireikus konkrečiai nurodo klasifikacijos kategoriją. Šį sąrašą jos kasmet atnaujina.

▼M4

74 straipsnis

Kompetentingos institucijos, susipažinusios su naujais duomenimis, išnagrinėja juos ir atitinkamu būdu, taikydamos 71 straipsnyje išvardytus kriterijus, pataiso vaistų klasifikaciją.

74a straipsnis

Kai vaisto klasifikacijos pakeitimui leidimas išduodamas svarbių ikiklinikinių tyrimų ar klinikinių bandymų pagrindu, kompetentinga institucija nedaro nuorodos į šių bandymų ar tyrimų rezultatus, nagrinėdama kito pareiškėjo ar leidimo prekiauti turėtojo paraišką dėl tos pačios medžiagos klasifikacijos pakeitimo, vienerius metus nuo leidimo pirmam pakeitimui išdavimo.

▼B

75 straipsnis

Kiekvienais metais valstybės narės praneša Komisijai ir kitoms valstybėms narėms apie pakeitimus, kuriuos jos yra padariusios 73 straipsnyje minimame sąraše.

VII DALIS

VAISTŲ DIDMENINIS PLATINIMAS

76 straipsnis

►M4 1. ◄ Nepažeisdamos 6 straipsnio, valstybės narės imasi visų reikiamų veiksmų, kad užtikrintų, jog jų teritorijoje būtų platinami tiktai tie vaistai, kuriems pagal Bendrijos teisę buvo išduotas leidimas prekiauti vaistu.

▼M4

2. Didmeninio platinimo ir saugojimo atveju vaistai turi turėti leidimą prekiauti, išduodamą pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 arba išduotą valstybės narės kompetentingų institucijų pagal šią direktyvą.

3. Bet kuris platintojas, nebūdamas leidimo prekiauti turėtoju, importuojantis produktą iš kitos valstybės narės, praneša leidimo prekiauti turėtojui ir valstybės narės, į kurią produktas bus importuotas, kompetentingai institucijai apie savo ketinimą jį importuoti. Produktų, kuriems leidimas nebuvo išduotas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, atveju kompetentingai institucijai pranešama, nepažeidžiant papildomų procedūrų, numatytų tos valstybės narės teisės aktuose.

▼B

77 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad vaistų didmeniniam platinimui reikia turėti leidimą vaistų didmenininko veikla, kuriame nurodoma vietovė, kurioje jis galioja.

2. Jei asmenys, turintys leidimą prekiauti vaistais arba teisę tiekti vaistus visuomenei, taip pat gali pagal nacionalinę teisę verstis didmenininko veikla, tokiems asmenims reikia turėti 1 dalyje nurodytą leidimą.

3. Leidimo verstis vaistų gamyba turėjimas apima leidimą verstis didmenine vaistų prekyba, kuriems tas leidimas išduotas. Leidimo verstis vaistų didmenininko veikla turėjimas neatleidžia nuo prievolės turėti leidimą verstis vaistų gamyba ir laikytis tuo atžvilgiu nustatytų sąlygų netgi tais atvejais, kai gamyba ar importas yra nepagrindinė veikla.

4. Komisijai arba bet kuriai valstybei narei pareikalavus valstybės narės pateikia visą reikalaujamą informaciją apie atskirus leidimus, kuriuos jos yra išdavusios pagal 1 dalį.

5. Atsakomybė už asmenų ir įstaigų, turinčių leidimą verstis vaistų didmenininko veikla, patikrinimus ir jų patalpų inspekciją tenka tą leidimą išdavusiai valstybei narei.

6. Valstybė narė, išdavusi 1 dalyje nurodytą leidimą, laikinai panaikina arba panaikina tą leidimą, jeigu nebesilaikoma leidimo sąlygų. Apie tai ji nedelsdama praneša kitoms valstybėms narėms ir Komisijai.

7. Jeigu valstybė narė mano, kad juridinis asmuo, turintis kitos valstybės narės pagal 1 dalį išduotą leidimą, nesilaiko arba nebesilaiko leidimo suteikimo sąlygų, ji nedelsdama informuoja Komisiją ir tą kitą suinteresuotą valstybę narę. Pastaroji imasi reikalingų priemonių ir Komisiją bei pirmąją valstybę narę informuoja apie priimtus sprendimus bei tų sprendimų pagrindimą.

▼B

78 straipsnis

Valstybės narės užtikrina, kad terminas, skirtas leidimo verstis vaistų didmenininko veikla paraiškai išnagrinėti, neviršytų 90 dienų nuo tos dienos, kada atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija tą paraišką gauna.

Esant reikalui kompetentinga institucija gali pareikalauti iš pareiškėjo pateikti visą reikalingą informaciją, susijusią su leidimo gavimo sąlygomis. Tai institucijai pasinaudojus šia galimybe, pirmojoje pastraipoje nurodytas terminas yra laikinai sustabdomas, kol bus pateikti reikalingi papildomi duomenys.

79 straipsnis

Kad gautų leidimą verstis vaistų didmenininko veikla, pareiškėjai turi atitikti šiuos būtinus reikalavimus:

a) jie privalo turėti tinkamas ir reikiamas patalpas, įrengimus ir įrangą, kad galėtų užtikrinti deramą vaistų laikymą ir platinimą;

b) jie privalo turėti darbuotojų ir visų pirma atsakingą specialistą, atitinkantį tos valstybės narės įstatymų nustatytas sąlygas;

c) jie privalo įsipareigoti vykdyti prievoles, kurios jiems tenka pagal 80 straipsnio sąlygas.

80 straipsnis

Leidimo verstis vaistų didmenininko veikla turėtojai turi vykdyti šiuos būtinus reikalavimus:

a) jie privalo užtikrinti, kad 79 straipsnio a punkte nurodytos patalpos, įrengimai ir įranga bet kokiu metu būtų prieinami kontroliuojančioms institucijoms;

b) jie turi jiems tiekiamus vaistą gauti tiktai iš asmenų, kurie patys turi leidimą verstis vaistų didmenininko veikla arba kurie yra atleisti nuo tokio leidimo gavimo pagal 77 straipsnio 3 dalies sąlygas;

c) jie turi tiekti vaistą tiktai asmenims, kurie patys turi leidimą verstis vaistų didmenininko veikla arba kurie turi leidimą ar teisę toje valstybėje narėje tiekti vaistą visuomenei;

d) jie turi turėti neatidėliotinų veiksmų planą, kuris užtikrintų veiksmingą bet kokio vaistų pašalinimo iš rinkos įgyvendinimą, vykdomą kompetentingos institucijos įsakymu arba atliekamą bendradarbiaujant su tų vaistų gamintoju ar leidimo prekiauti vaistu turėtoju;

e) jie turi saugoti ir tvarkyti dokumentus pirkimo/pardavimo sąskaitų-faktūrų forma, arba kompiuteryje, arba kokia nors kita forma, teikiančia apie bet kurią gautų ar išsiųstų vaistų operaciją šią minimalią informaciją:

— data,

▼M4

— vaisto pavadinimas,

▼B

— gautas arba išsiųstas kiekis,

— tiekėjo arba prireikus — krovinio gavėjo pavadinimas ir adresas;

f) jie turi saugoti ir tvarkyti e punkte nurodytus dokumentus, kad juos penkerius metus galėtų gauti kompetentinga institucija;

g) jie turi laikytis 84 straipsnyje nurodytų geros vaistų platinimo praktikos principų ir nuostatų.

▼M4

81 straipsnis

Tiekiant vaistus vaistinėms ir juridiniams asmenims (įmonėms), kurie turi leidimą arba teisę tiekti vaistą visuomenei, valstybės narės leidimui užsiimti vaistų didmeniniu platinimu turėtojui, kuriam tą leidimą išdavė kita valstybė narė, netaiko jokių prievolių, ypač viešosios paslaugos prievolių, griežtesnių negu tos, kurias ji taiko asmenims, kuriems jos pačios yra išdavusios leidimus verstis atitinkama veikla.

Leidimo prekiauti vaistu turėtojas ir minėto vaisto, faktiškai pateikto į valstybės narės rinką, platintojai savo atsakomybe užtikrina atitinkamą ir nuolatinį to vaisto tiekimą vaistinėms ir asmenims, turintiems leidimą tiekti vaistus taip, kad minėtos valstybės narės pacientų poreikiai būtų patenkinami.

Be to, minėtos šio straipsnio įgyvendinimo priemonės turėtų būti pagrįstos kaip būtinos visuomenės sveikatos apsaugai ir atitikti tokios apsaugos tikslus, laikantis sutarties taisyklių, ypač susijusių su laisvu prekių judėjimu ir konkurencija.

▼B

82 straipsnis

Prie visų vaistų, tiekiamų juridiniam asmeniui, turinčiam leidimą ar teisę tiekti vaistą visuomenei toje valstybėje narėje, leidimą turintis didmeninkas turi pridėti dokumentą, kuris leistų nustatyti:

— datą,

▼M4

— vaisto pavadinimas ir farmacinė forma,

▼B

— pateiktą kiekį,

— tiekėjo arba krovinio siuntėjo pavadinimą ir adresą.

Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad asmenys, turintys leidimą ar teisę tiekti vaistą visuomenei, galėtų pateikti informaciją, pagal kurią būtų galima atsekti vaistų kilmę ir nustatyti jo tiekėją.

83 straipsnis

Šios dalies nuostatos neužkerta kelio taikyti valstybių narių nustatytus griežtesnius reikalavimus didmeniniam platinimui:

— narkotinių ar psichotropinių medžiagų jų teritorijoje,

— kraujo preparatų,

— imunologinių vaistų,

— radioaktyviųjų preparatų.

▼M4

84 straipsnis

Komisija paskelbia geros platinimo praktikos rekomendacijas. Šiuo tikslu ji konsultuojasi su Žmonėms skirtų vaistų komitetu ir Farmacijos komitetu, įsteigtu Tarybos sprendimu 75/320/EEB ([1]).

85 straipsnis

Ši antraštinė dalis taikoma homeopatiniams vaistams.

([1]) OL L 147, 1975 6 9, p. 23.

▼B

VIII DALIS

REKLAMA

86 straipsnis

1. Šioje dalyje vaistų reklama — tai bet kokia forma teikiamą informaciją apie vaistus, einant į žmonių namus ar įstaigas, pirkėjų paieškos veiklą ar siūlomas paskatas, skatinančias vaistų skyrimą, tiekimą, pardavimą ar vartojimą, ypač:

— vaistų reklamą visuomenei,

— vaistų reklamą asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti,

— prekybos vaistais atstovų apsilankymą pas asmenis, turinčius teisę juos paskirti,

— vaistų pavyzdžių tiekimą,

— skatinimą paskirti arba tiekti vaistą duodant, siūlant ar žadant dovanas, asmeninę naudą ar apdovanojimus pinigais ar natūra, išskyrus tuos atvejus, kai tų paskatų vertė yra minimali,

— reklaminių renginių, kuriuose dalyvauja asmenys, turintys teisę paskirti arba tiekti vaistus, finansinį rėmimą,

— mokslinių konferencijų, kuriose dalyvauja asmenys, turintys teisę paskirti ar tiekti vaistus, finansinį rėmimą ir ypač tokių asmenų kelionės bei apgyvendinimo išlaidų, susijusių su jų dalyvavimu tokiuose renginiuose, apmokėjimą.

2. Ši dalis nereglamentuoja:

— vaistų ženklinimo ir kartu su pakuote pateikiamų informacinių lapelių, kuriems yra taikomos V dalies nuostatos,

— susirašinėjimo, kurio dalį gali sudaryti nereklaminio pobūdžio medžiaga, būtina atsakant į specifinius klausimus apie konkrečius vaistus,

— dalykinių ir informacinių skelbimų bei rekomendacinės medžiagos, susijusios, pavyzdžiui, su pranešimais apie pakuotės pakeitimą, įspėjimais apie žalingą poveikį, kuris yra vaistų vartojimo bendrų atsargumo priemonių dalis, prekybos katalogų ir kainoraščių, jei juose nėra teiginių apie vaistų savybes,

▼M4

— informacijos, susijusios su žmonių sveikata ar ligomis, jei ji nedaro net netiesioginės nuorodos į vaistus.

▼B

87 straipsnis

1. Valstybės narės draudžia bet kokių vaistų, kuriems pagal Bendrijos teisę nebuvo išduotas leidimas prekiauti vaistu, reklamą.

2. Visose vaistų reklamos dalyse pateikiama informacija privalo atitikti santraukoje pateiktą vaistų savybių aprašymą.

3. Vaistų reklama:

— skatina protingai vartoti vaistus, pristatydama juos objektyviai ir nepervertindama jų savybių,

— nėra klaidinanti.

▼M4

88 straipsnis

1. Valstybės narės draudžia reklamuoti visuomenei vaistus:

a) kuriuos galima įsigyti tik su receptu pagal VI antraštinę dalį,

b) kurie turi medžiagų, tarptautinėje konvencijoje, tokioje kaip Jungtinių Tautų 1961 ir 1971 m. konvencijos, apibrėžiamų kaip psichotropinės ar narkotinės medžiagos.

2. Visuomenei galima reklamuoti vaistus, kuriuos dėl jų sudėties ir paskirties galima be gydytojo nurodymo vartoti diagnozei nustatyti arba gydymui skirti ar stebėti, jei reikia, patarus vaistininkui.

3. Valstybės narės gali uždrausti savo teritorijoje reklamuoti visuomenei vaistus, kurių kaina gali būti kompensuojama.

4. 1 dalyje minimas draudimas netaikomas šios pramonės vykdomoms skiepijimo kampanijoms, kurias leidžia valstybių narių kompetentingos institucijos.

5. 1 dalyje nurodytas draudimas taikomas nepažeidžiant Direktyvos 89/552/EEB 14 straipsnio.

6. Valstybės narės draudžia tiesioginį šios pramonės organizuojamą vaistų platinimą visuomenei reklamos tikslais.

VIIIa ANTRAŠTINĖ DALIS

INFORMACIJA IR REKLAMA

88a straipsnis

Per trejus metus nuo Direktyvos 2004/726/EB įsigaliojimo, Komisija, pasikonsultavusi su pacientų ir vartotojų organizacijomis, gydytojų ir vaistininkų organizacijomis, valstybėmis narėmis ir kitomis suinteresuotomis šalimis, pateikia Europos Parlamentui ir Tarybai ataskaitą apie dabartinę praktiką dėl informacijos pateikimo, ypač internete, ir jos pavojingumą ir naudingumą pacientams.

Atlikusi pirmiau pateiktų duomenų analizę, Komisija, prireikus, pateikia pasiūlymus dėl informavimo strategijos sukūrimo, siekiant užtikrinti aukštos kokybės, objektyvią, patikimą ir nereklaminio pobūdžio informaciją apie vaistus ir kitas gydymo priemones bei iškelia klausimą dėl informacijos šaltinio atsakomybės.

▼B

89 straipsnis

1. Nepažeidžiant 88 straipsnio, bet kokia visuomenei skirta vaistų reklama:

a) pateikiama tokiu būdu, kad būtų aišku, jog skelbiama informacija yra reklama ir pristatomas produktas yra vaistai;

b) pateikia tokią būtiną informaciją:

— vaistų pavadinimą, taip pat bendrąjį pavadinimą, jei vaistuose yra tik viena veiklioji medžiaga,

— būtiną informaciją apie teisingą vaistų vartojimą,

— aiškų ir įskaitomą raginimą atidžiai perskaityti instrukciją, kuri pateikiama informaciniame lapelyje arba yra išspausdinta ant išorinės pakuotės dalies.

▼M4

2. Valstybės narės gali nuspręsti, kad, nepaisant 1 straipsnio dalies nuostatų, reklamuojant vaistą visuomenei galima nurodyti tik vaisto

▼M4

pavadinimą arba jo tarptautinį nepatentuotą pavadinimą, jei toks egzistuoja, arba prekinį ženklą, jei juo norima tik priminti apie vaistą.

▼B

90 straipsnis

Reklamuojant vaistą visuomenei nepateikiama informacija, kuri:

a) sudaro įspūdį, kad nebūtina gydytojo konsultacija ar operacija, ypač nurodant diagnozę ar siūlant gydymui vaistų įsigyti paštu;

b) teigia, kad vartojant vaistą garantuojamas jų poveikis, nėra žalingo poveikio arba kad jie veikia geriau ar taip pat kaip kitas gydymo būdas arba vaistai;

c) teigia, kad vartojant vaistą gali pagerėti sveikata;

d) teigia, kad jei vaistai nevartojami, tai galėtų daryti poveikį sveikatai. Šis draudimas netaikomas 88 straipsnio 4 dalyje minimoms skiepijimo programoms;

e) yra skirta tik (arba) daugiausia vaikams;

f) remiasi mokslininkų, sveikatos priežiūros specialistų ar asmenų, kurie nepriklauso nė vienai minimai grupei, bet, būdami įžymūs, galėtų paskatinti vartoti vaistus, rekomendacija;

g) teigia, kad vaistai yra maisto produktas, kosmetikos priemonė ar kitas plačiai vartojamas gaminys;

h) teigia, kad vaistai yra saugūs ar veiksmingi todėl, nes jie yra natūralūs;

i) aprašius ar pateikus išsamias žinias apie konkrečią ligos istoriją, galėtų paskatinti žmones patiems klaidingai diagnozuoti ligą;

j) netinkamu, nerimą keliančiu ar klaidinančiu būdu tvirtina, kad žmogus, vartojantis vaistus, pasveiks;

k) netinkamu, nerimą keliančiu ar klaidinančiu būdu pateikia grafinę medžiagą, vaizduojančią žmogaus organizmo pakitimus, kuriuos sukelia liga ar sužalojimas, arba vaistų poveikį žmogaus organizmui ar jo dalims.

▼M4

———————

▼B

91 straipsnis

1. Bet kokioje vaistų reklamoje, kuri skirta asmenims, turintiems teisę paskirti ar tiekti tokius gaminius, nurodoma:

— vaistų charakteristikų santrauką atitinkanti esminė informacija,

— vaistų išdavimo sąlygos.

Valstybės narės taip pat gali reikalauti, kad reklamoje būtų pateikiama pardavimo kaina ar orientacinė įvairių pakuočių kaina bei nurodoma, kokiais atvejais socialinės apsaugos institucijos tą kainą kompensuoja.

▼M4

2. Valstybės narės gali nuspręsti, kad reklamuojant vaistą asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, galima, neatsižvelgiant į 1 dalies nuostatas, nurodyti tik vaisto pavadinimą, arba jo tarptautinį nepatentuotą pavadinimą, jei toks egzistuoja, arba prekinį ženklą, jei juo norima tik priminti apie vaistą.

▼B

92 straipsnis

1. Visuose su vaistais susijusiuose dokumentuose, kurie asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, yra pateikiami kaip jų reklamos dalis, būtinai pateikiama bent 91 straipsnio 1 dalyje įvardyta informacija ir nurodoma data, kada ji buvo parengta ar paskutinį kartą pataisyta.

2. Visa informacija, pateikiama 1 dalyje minimuose dokumentuose, turi būti tiksli, nauja, patikrinama ir pakankamai išsami, kad asmuo, kuriam ji suteikiama, galėtų susidaryti savo nuomonę apie tų vaistų gydomąją vertę.

3. Citatos, lentelės ir kita vaizdinė medžiaga, paimta iš medicinos žurnalų ar kitų mokslo darbų ir naudojama 1 dalyje minimuose dokumentuose, perteikiama tiksliai, aiškiai nurodant jos šaltinį.

93 straipsnis

1. Įmonė, kurioje dirba prekybos vaistais atstovai, organizuoja jiems atitinkamus mokymo kursus. Jie turi turėti pakankamai mokslinių žinių, kad galėtų pateikti kiek galima tikslesnę ir išsamesnę informaciją apie savo reklamuojamus vaistus.

2. Kiekvieno vizito metu prekybos vaistais atstovai aplankomiems asmenims įteikia kiekvienų vaistų charakteristikų santraukas arba turi jas parengę ir, jei tai neprieštarauja valstybės narės įstatymams, įteikia kartu su išsamia informacija apie kainas ir jų kompensavimo sąlygas, minimas 91 straipsnio 1 dalyje.

3. Prekybos vaistais atstovai perduoda 98 straipsnio 1 dalyje minimai mokslo tarnybai visą informaciją apie savo reklamuojamų vaistų vartojimą, pirmiausia nurodydami bet kokio žalingo poveikio atvejus, apie kuriuos jiems praneša jų lankomi asmenys.

94 straipsnis

1. Kai vaistai yra reklamuojami asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, draudžiama jiems duoti, siūlyti ar žadėti dovanas, piniginius apdovanojimus ar atlygį natūra, išskyrus tuos atvejus, kai siūlomos paskatos yra nebrangios ir atitinka mediko ar vaistininko darbo specifiką.

▼M4

2. Svetingumas pirkimą skatinančiuose renginiuose visada turi būti griežtai ribojamas, jam nesuteikiant tiek reikšmės, kiek pagrindiniam renginio tikslui, ir jis turi būti rodomas tik sveikatos priežiūros specialistams.

▼B

3. Asmenys, turintys teisę paskirti ar tiekti vaistus, nereikalauja ir nepriima jokių paskatų, kurias draudžia 1 dalies nuostatos ar kurios prieštarauja 2 dalies nuostatoms.

4. Šio straipsnio 1, 2 ir 3 dalys neturi jokio poveikio valstybių narių taikomoms priemonėms ar prekybos praktikai, susijusiai su kainomis, antkainiais ir nuolaidomis.

▼M4

95 straipsnis

94 straipsnio 1 dalies nuostatos nedraudžia tiesiogiai ar netiesiogiai parodyti svetingumą renginiuose, organizuojamuose išimtinai profesiniais ar moksliniais tikslais. Toks svetingumas visada turi būti griežtai ribojamas, jam nesuteikiant tiek reikšmės, kiek pagrindiniam renginio tikslui, ir jis turi būti rodomas tik sveikatos priežiūros specialistams.

▼B

96 straipsnis

1. Neparduodami vaistų pavyzdžiai pateikiami išimtiniais atvejais tik asmenims, turintiems teisę juos paskirti, laikantis tokių sąlygų:

a) kiekvienais metais ribojamas kiekvieno receptinio vaistų pavyzdžių skaičius;

b) pavyzdžiai tiekiami tik gavus raštišką juos paskiriančio asmens prašymą, kurį toks asmuo pasirašo ir nurodo prašymo datą;

c) pavyzdžius tiekiantys asmenys taiko tinkamą kontrolės ir apskaitos sistemą;

▼M4

d) kiekvienas pavyzdys turi būti ne didesnis nei mažiausia į rinką pateikta pakuotė;

▼B

e) ant kiekvieno pavyzdžio pažymima: „Nemokamas vaistų pavyzdys, neskirtas pardavimui“, arba užrašomas kitoks tekstas, turintis tokią pačią prasmę;

f) prie kiekvieno pavyzdžio pridedama vaistų savybių aprašymo kopija;

g) negalima tiekti vaistų, kuriuose yra psichotropinių ar narkotinių medžiagų, kaip jos apibrėžtos tarptautinėse konvencijose, tokiose kaip Jungtinių Tautų 1961 ir 1971 m. konvencijos, pavyzdžių.

2. Valstybės narės taip pat gali nustatyti kitus tam tikrų vaistų pavyzdžių platinimo apribojimus.

97 straipsnis

1. Valstybės narės užtikrina, kad vaistų reklamos kontrolės būdai būtų tinkami ir veiksmingi. Šie būdai, kurie gali būti pagrįsti išankstinio patikrinimo sistema, bet kuriuo atveju numato teisines priemones, leidžiančias asmenims ar organizacijoms, kurios, vadovaudamosi šalies įstatymais, gali turėti teisėtą interesą uždrausti bet kokią reklamą, nesuderinamą su šios dalies nuostatomis, pateikti teismui ieškinį dėl tokios reklamos arba perduoti tokią reklaminę medžiagą administracinei institucijai, kuri yra kompetentinga nagrinėti skundus arba imtis atitinkamų procesinių veiksmų.

2. Vadovaudamosi 1 dalyje minimomis teisinėmis nuostatomis valstybės narės suteikia teismams ar administracinėms institucijoms įgaliojimus, suteikiančius joms teisę tais atvejais, kai, jų manymu, tokios priemonės yra būtinos, atsižvelgiant į visų susijusių šalių, ir ypač į visuomenės interesus:

— nutraukti klaidinančią reklamą arba imtis atitinkamų procesinių veiksmų dėl įsakymo nutraukti tokią reklamą, arba

— jei klaidinanti reklaminė medžiaga dar nebuvo paskelbta, bet artimiausiu metu bus paskelbta, uždrausti ją skelbti arba imtis atitinkamų procesinių veiksmų dėl įsakymo uždrausti tokią reklamą,

net neturint įrodymų apie reklamuojančiojo tikruosius nuostolius ar žalą arba sąmoningą ketinimą ar aplaidumą.

3. Valstybės narės numato, kad antrojoje pastraipoje minimų priemonių dėl laikinojo arba galutinio uždraudimo būtų imtasi skubos tvarka.

Kiekviena valstybė narė pati sprendžia, kurią iš dviejų galimybių, minimų pirmojoje pastraipoje, pasirinkti.

4. Kad būtų pašalinti ilgalaikės klaidinančios reklamos, kurią galutiniu sprendimu buvo įsakyta nutraukti, padariniai, valstybės narės gali teismams arba administracinėms institucijoms suteikti teisę:

▼B

— pareikalauti, kad toks sprendimas ar jo dalis būtų paskelbta tokiu būdu, kuris joms atrodo tinkamiausias,

— be to, pareikalauti, kad būtų paskelbtas pareiškimas apie padarytą klaidą.

5. 1-4 dalių nuostatos neatmeta galimybės, kad vaistų reklamą gali savanoriškai kontroliuoti savireguliavimo institucijos ir kad galima į jas kreiptis, jei jos gali imtis procesinių veiksmų, papildančių 1 dalyje minėtą teisminį ar administracinį nagrinėjimą.

98 straipsnis

1. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas savo įmonėje įsteigia mokslinę tarnybą, atsakingą už informaciją apie vaistus, kuriuos jis pateikia į rinką.

2. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas:

— saugo, kad galėtų pateikti, arba valdžios institucijoms ar organizacijoms, atsakingoms už vaistų reklamos kontrolę, pateikia visos savo įmonės skleidžiamos reklaminės medžiagos pavyzdžius kartu su dokumentu, įvardijančiu asmenis, kuriems skirta reklama, reklaminės medžiagos platinimo būdus ir pirmojo išplatinimo datą,

— užtikrina, kad jo įmonės vykdoma vaistų reklama atitinka šios dalies reikalavimus,

— patvirtina, kad jo įmonėje dirbantys prekybos vaistais atstovai yra tinkamai mokyti ir atlieka 93 straipsnio 2 ir 3 dalyse jiems nustatytas pareigas,

— teikia informaciją valdžios institucijoms ir organizacijoms, atsakingoms už vaistų reklamos kontrolę, ir padeda joms atlikti savo pareigas,

— užtikrina, kad valdžios institucijų ir organizacijų, atsakingų už vaistų reklamos kontrolę, sprendimai būtų nedelsiant vykdomi.

▼M4

3. Valstybės narės nedraudžia leidimo prekiauti turėtojui ir vienai ar daugiau jo paskirtai bendrovei bendrai surengti vaisto pirkimą skatinantį renginį.

▼B

99 straipsnis

Valstybės narės imasi atitinkamų priemonių, užtikrinančių, kad būtų taikomos šios dalies nuostatos, ir visų pirma nustato bausmes, kurios bus skiriamos už šios dalies nuostatų vykdymo pažeidimą.

▼M4

100 straipsnis

14 straipsnio 1 dalyje minimų homeopatinių vaistų reklamai taikomos šios antraštinės dalies nuostatos, išskyrus 87 straipsnio 1 dalies nuostatas.

Tačiau, reklamuojant tokius vaistus, galima pateikti tik 69 straipsnio 1 dalyje įvardytą informaciją.

▼B

IX DALIS

FARMAKOLOGINIS BUDRUMAS

101 straipsnis

Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių, skatindamos gydytojus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus pranešti kompetentingoms institucijoms apie įtariamą žalingą poveikį.

▼M4

Valstybės narės gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams gali taikyti konkrečius reikalavimus dėl pranešimo apie įtariamą rimtą ar netikėtą žalingą poveikį.

102 straipsnis

Siekiant užtikrinti tinkamų ir suderintų reguliuojamo pobūdžio sprendimų priėmimą dėl vaistų, kuriais leista prekiauti Bendrijoje, ir atsižvelgus į gautą informaciją apie žalingą vaistų, vartojamų normaliomis sąlygomis, poveikį, valstybės narės naudoja farmakologinio budrumo sistemą. Ši sistema skirta informacijos, reikalingos vaistams stebėti, rinkimui, ypač atkreipiant dėmesį į žalingą žmonėms skirtų vaistų poveikį, taip pat šios informacijos moksliniam įvertinimui.

Valstybės narės užtikrina, kad apie šioje sistemoje surinktą tinkamą informaciją pranešama kitoms valstybėms narėms ir Agentūrai. Informacija įtraukiama į duomenų bazę, nurodytą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 57 straipsnio 1 dalies antros pastraipos l punkte, ir yra nuolat prieinama visoms valstybėms narėms bei nedelsiant pateikiama visuomenei.

Sistemoje taip pat yra atsižvelgiama į gaunamą informaciją apie neteisingą vaistų vartojimą ir piktnaudžiavimą jais, nes tai gali turėti poveikį vertinant vaistų naudą ir žalą.

102a straipsnis

Lėšų, skirtų vykdyti su farmakologiniu budrumu susijusią veiklą, ryšių tinklų funkcionavimo ir rinkos priežiūrą, valdymą nuolat kontroliuoja kompetentingos institucijos, siekdamos užtikrinti jų nepriklausomumą.

▼B

103 straipsnis

Leidimo prekiauti vaistu turėtojas savo žinioje nuolat turi atitinkamos kvalifikacijos asmenį, atsakingą už farmakologinį budrumą.

▼M4

Tas kvalifikuotas asmuo gyvena Bendrijoje ir atsako už:

▼B

a) sistemos, užtikrinančios, kad bendrovės darbuotojams ir medikams suteikiama informacija apie bet kokį įtariamą žalingą poveikį būtų renkama, lyginama ir vertinama, kad ja būtų galima pasinaudoti kokioje nors vienoje Bendrijos institucijoje, sukūrimą ir tvarkymą;

b) 104 straipsnyje minimų ataskaitų rengimą kompetentingoms institucijoms, pateikiamų tokia forma, kokią tos institucijos gali nurodyti, ir vadovaujantis 106 straipsnio 1 dalyje minimomis gairėmis;

c) užtikrinimą, kad į bet kokį kompetentingų institucijų pareikalavimą pateikti papildomos informacijos, reikalingos vaistų naudai ar žalai įvertinti, būtų atsakoma išsamiai ir greitai, įskaitant informaciją apie konkrečių vaistų realizacijos mastą ar paskyrimų kiekį;

▼B

d) teikimą kompetentingoms institucijoms bet kokios informacijos, reikalingos vaistų naudai ar žalai įvertinti, įskaitant atitinkamą informaciją apie registruoto vaistų poveikio stebėjimo tyrimus.

▼M4

104 straipsnis

1. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojas registruotų kiekvieną įtariamą žalingą vaisto poveikį, pasitaikantį Bendrijoje ar trečiojoje šalyje.

Tik išimtiniais atvejais apie šiuos poveikius pranešama elektroniniu būdu pranešimo forma, atsižvelgiant į 106 straipsnio 1 dalyje nurodytas gaires.

2. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojas registruotų ir apie kiekvieną įtariamą rimtą žalingą vaisto poveikį, apie kurį jį informavo sveikatos priežiūros specialistas, nedelsdamas praneštų valstybės narės, kurios teritorijoje tai atsitiko, kompetentingai institucijai ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

3. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojas registruotų ir apie visokį kitokį įtariamą rimtą žalingą poveikį, apie kurį, kaip pagrįstai manoma, jis turėjo žinoti ir kuris atitinka 106 straipsnio 1 dalyje išvardytus kriterijus, nedelsdamas praneštų valstybės narės, kurios teritorijoje tai atsitiko, kompetentingai institucijai ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

4. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas užtikrina, kad apie bet kokį įtariamą sunkų ir netikėtą žalingą poveikį, ir bet kokį įtariamą infekcijos sukėlėjo pernešimą per vaistą, pasitaikantį trečiosios šalies teritorijoje, būtų nedelsiant pranešama pagal 106 straipsnio 1 dalyje nurodytas gaires, kad jos būtų prieinamos Agentūrai ir valstybių narių, kurių teritorijoje yra išduotas leidimas prekiauti vaistais, kompetentingoms institucijoms, ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

5. Nukrypstant nuo 2, 3 ir 4 dalių, vaistų, kuriems taikoma Direktyva 87/22/EEB arba kuriems buvo taikyta šios direktyvos 28 ir 29 straipsniuose nustatyta tvarka arba buvo taikytos šios direktyvos 32, 33 ir 34 straipsniuose nustatytos procedūros, atžvilgiu, leidimo prekiauti vaistu turėtojas papildomai užtikrina, kad apie Bendrijoje pasitaikantį bet kokį įtariamą sunkų žalingą poveikį būtų pranešama tokiu būdu ir taip, kad informacija būtų prieinama leidimą išdavusiai valstybei narei arba leidimą išdavusios valstybės narės funkcijas vykdančiai kompetentingai institucijai. Leidimą išdavusi valstybė narė yra atsakinga už tokių žalingo poveikių atvejų analizę ir kontrolę.

6. Jeigu nėra nustatyta kitų reikalavimų, keliamų kaip sąlyga išduodant leidimą prekiauti vaistu arba po to, kaip nurodyta 106 straipsnio 1 dalyje pateiktose rekomendacijose, įrašai apie bet kokį užregistruotą žalingą poveikį nedelsiant pareikalavus arba periodiškai turi būti pateikiami kompetentingoms institucijoms kaip atnaujintos saugos ataskaitos bent kas šeši mėnesiai gavus leidimą prekiauti iki produkto pateikimo į rinką. Periodinės atnaujintos saugos ataskaitos taip pat nedelsiant pateikiamos pareikalavus arba bent kas šešeri mėnesiai per pirmuosius dvejus metus nuo pirminio pateikimo į rinką ir vienąkart per metus paskesnių dvejų metų laikotarpiu. Paskui ataskaitos pateikiamos kas treji metai arba nedelsiant pareikalavus.

Periodinėse atnaujintose saugos ataskaitose moksliškai įvertinamas vaisto pavojingumo ir naudingumo balansas.

▼M7

7. Komisija, atsižvelgdama į patirtį, įgytą taikant 6 dalį, gali iš dalies ją pakeisti. Ši priemonė, skirta iš dalies pakeisti neesmines šios direktyvos nuostatas, tvirtinama pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼M4

8. Suteikus leidimą prekiauti, leidimo prekiauti turėtojas gali pareikalauti iš dalies pakeisti 6 dalyje nurodytus laikotarpius Komisijos reglamente (EB) Nr. 1084/2003 ([1]) nustatyta tvarka.

9. Leidimo prekiauti turėtojas gali neperduoti visuomenei informacijos apie vaistą, kuriam suteiktas leidimas, susijusios su farmakologinio budrumo klausimais, iš anksto ar tuo pačiu metu nepranešęs kompetentingai institucijai.

Bet kuriuo atveju leidimo prekiauti turėtojas užtikrina, kad tokia informacija yra objektyviai pateikiama ir nėra klaidinanti.

Valstybės narės imasi būtinų priemonių, užtikrinančių, kad leidimo prekiauti turėtojui, nesilaikančiam šių įsipareigojimų, skiriamos veiksmingos, proporcingos ir atgrasančios sankcijos.

105 straipsnis

1. Agentūra, bendradarbiaudama su valstybėmis narėmis ir Komisija, sukuria duomenų apdorojimo tinklą, kuris padėtų kompetentingoms institucijoms laiku ir operatyviai keistis farmakologinio budrumo informacija apie Bendrijoje realizuojamus vaistus.

2. Naudodamosi 1 dalyje numatytu tinklu, valstybės narės užtikrina, kad Agentūrai ir kitoms valstybėms narėms būtų nedelsiant pranešama apie įtariamo rimto žalingo poveikio atvejį, pasitaikiusį jų teritorijoje, ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

3. Valstybės narės užtikrina, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojui būtų nedelsiant pranešama apie įtariamo rimto žalingo poveikio atvejį, pasitaikiusį jų teritorijoje, ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

106 straipsnis

1. Kad palengvintų keitimąsi farmakologinio budrumo informacija Bendrijoje, Komisija, pasitarusi su Agentūra, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis, parengia rekomendacijas, kaip rinkti, tikrinti ir pateikti informaciją apie žalingus poveikius, įskaitant techninius reikalavimus pagal tarptautiniu mastu pripažintą formą, elektroniniu būdu keičiantis farmakologinio budrumo informacija, ir išleidžia informacinę medžiagą apie pasaulyje patvirtintą medicininę terminologiją.

Veikdami pagal gaires, leidimo prekiauti turėtojai vartoja tarptautiniu mastu pripažįstamą medicininę terminologiją, teikdami pranešimus apie nepageidaujamus poveikius.

Rekomendacijos skelbiamos „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“; 9 tome, ir jose atsižvelgiama į tarptautinio masto suderinimo darbus, atliktus farmakologinio budrumo srityje.

2. Aiškinant 1 straipsnio 11–16 punktuose pateiktus apibrėžimus ir šioje antraštinėje dalyje išdėstytus principus, leidimo prekiauti vaistu turėtojas ir kompetentingos institucijos turi vadovautis 1 dalyje pateiktais nurodymais.

107 straipsnis

1. Jei, įvertinus farmakologinio budrumo duomenis, valstybė narė mano, kad pagal 106 straipsnio 1 dalies nurodymus reikėtų laikinai sustabdyti, panaikinti ar pakeisti leidimą prekiauti vaistu, ji apie tai praneša Agentūrai, kitoms valstybėms narėms ir leidimo prekiauti vaistu turėtojui.

([1]) OL L 159, 2003 6 27, p. 1.

▼M4

2. Kai būtina apsaugoti visuomenės sveikatą skubos tvarka, suinteresuota valstybė narė gali laikinai sustabdyti leidimo prekiauti vaistu galiojimą, jeigu ne vėliau kaip kitą darbo dieną apie tai ji praneša Agentūrai, Komisijai ir kitoms valstybėms narėms.

Kai pagal 1 dalį Agentūra informuojama apie sustabdymus arba atšaukimus ar atvejį pagal šios dalies pirmą pastraipą, Komitetas parengia nuomonę per terminą, nustatytą, atsižvelgiant į dalyko svarbą. Atsižvelgdamas į pokyčius, Komitetas gali parengti nuomonę valstybės narės prašymu.

Veikdama šios nuomonės pagrindu, Komisija gali pareikalauti valstybių narių, kuriose prekiaujama produktu, nedelsiant imtis laikinųjų priemonių.

▼M7

Sprendimas dėl galutinių su produktu susijusių priemonių priimamas pagal 121 straipsnio 3 dalyje nurodytą valdymo procedūrą.

108 straipsnis

Komisija priima pataisas, kurios gali būti reikalingos 101–107 straipsnių nuostatoms atnaujinti, atsižvelgiant į mokslo ir technikos pažangą. Šios priemonės, skirtos iš dalies pakeisti neesmines šios direktyvos nuostatas, tvirtinamos pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼B

X DALIS

SPECIALIOS NUOSTATOS DĖL KRAUJO PREPARATŲ, PAGAMINTŲ IŠ ŽMOGAUS KRAUJO AR PLAZMOS

▼M1

109 straipsnis

Žmogaus kraujo ir kraujo plazmos surinkimui ir ištyrimui taikoma 2003 m. sausio 27 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2002/98/EB, nustatanti žmogaus kraujo ir kraujo komponentų surinkimo, ištyrimo, perdirbimo, laikymo bei paskirstymo kokybės ir saugos standartus bei iš dalies keičianti Direktyvą 2001/83/EB ([1])

▼B

110 straipsnis

Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių, kad Bendrija galėtų pati apsirūpinti žmogaus krauju ir plazma. Šiuo tikslu jos skatina nemokamą savanorišką kraujo ir plazmos donorystę ir imasi būtinų priemonių plėtodamos kraujo preparatų iš nemokamai teikiamo donorų kraujo bei plazmos gamybą ir naudojimą. Apie tokias priemones jos praneša Komisijai.

XI DALIS

PRIEŽIŪRA IR SANKCIJOS

111 straipsnis

▼M4

1. Suinteresuotos valstybės narės kompetentinga institucija, užtikrina, taikydama pakartotinių patikrinimų priemones ir jei būtina, iš anksto

([1]) OL L 33, 2003 2 8, p. 30.

▼M4

nepaskelbtus patikrinimus, ir prireikus, pateikdama prašymą Oficialios vaistų kontrolės laboratorijai arba tam tikslui paskirtai laboratorijai dėl mėginių tyrimų atlikimo, kad yra laikomasi vaistus reglamentuojančių teisinių reikalavimų.

Kompetentinga institucija taip pat gali iš anksto nepranešusi atlikti veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip pradinės vaistinės medžiagos, patikrinimus gamintojų patalpose arba leidimo prekiauti turėtojų patalpose, kai jos nuomone yra pagrindo įtarti apie geros gamybos praktikos principų ir gairių, nurodytų 47 straipsnyje, nesilaikymą. Šie patikrinimai gali būti atliekami valstybės narės, Komisijos ar Agentūros reikalavimu.

Siekiant patikrinti, ar duomenys, įteikti, siekiant gauti atitikties pažymėjimą, atitinka Europos farmakopėjos aprašus, nomenklatūrų ir kokybės normų standartizavimo įstaiga, kaip apibrėžta Europos farmakopėjos plėtros konvencijoje ([1]) (Europos vaistų kokybės direktoratas) gali pareikalauti, kad Komisija ar Agentūra paprašytų atlikti patikrinimą, kai atitinkamai pradinei vaistinei medžiagai yra taikomas Europos farmakopėjos aprašas.

Suinteresuotos valstybės narės kompetentinga institucija gali atlikti pradinių vaistinių medžiagų gamintojų patikrinimus, paties gamintojo konkrečiu prašymu.

Tokius patikrinimus atlieka pareigūnai, atstovaujantys kompetentingai institucijai, kuriai suteikti įgaliojimai:

a) patikrinti vaistų arba veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip pradinės vaistinės medžiagos, gamintojų gamybos arba prekybines patalpas ir bet kurias leidimo gaminti turėtojo laboratorijas pagal 20 straipsnį;

b) paimti mėginius nepriklausomiems tyrimams Oficialios vaistų kontrolės laboratorijoje arba valstybės narės tam tikslui paskirtoje laboratorijoje atlikti;

c) išnagrinėti visus su patikrinimu susijusius dokumentus, laikantis valstybėse narėse 1975 m. gegužės 21 d. galiojančių nuostatų dėl šių įgaliojimų apribojimo, atsižvelgiant į gamybos metodo aprašymą.

d) patikrinti leidimų prekiauti turėtojų patalpas, įrašus ir dokumentus arba bet kokias, leidimo prekiauti turėtojo pasamdytas bendroves vykdyti veiklą, aprašytą IX antraštinėje dalyje, ypač 103 ir 104 straipsniuose.

▼B

2. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kurios leistų užtikrinti, kad imunologinių preparatų gamybos procesai būtų patvirtinti ir garantuotų kiekvienos vaistų serijos tapatumą kitoms.

▼M4

3. Po kiekvieno 1 dalyje minimo patikrinimo kompetentingoms institucijoms atstovaujantys pareigūnai praneša, ar gamintojas atitinka 47 straipsnyje nurodytos geros gamybos praktikos principus arba, prireikus, 101 – 108 straipsniuose nustatytus reikalavimus. Šios ataskaitos turinys pateikiamas gamintojui arba leidimo prekiauti turėtojui, kuris buvo tikrinamas.

4. Nepažeisdama susitarimų, kuriuos Bendrija galėjo būti sudariusi su trečiosiomis šalimis, valstybė narė, Komisija ar Agentūra gali reikalauti, kad gamintojas, įsisteigęs trečiojoje šalyje, būtų patikrintas, kaip nurodyta 1 dalyje.

5. Per 90 dienų nuo patikrinimo, kaip nurodyta 1 dalyje, gamintojui išduodamas geros gamybos praktikos pažymėjimas, jei patikrinimo duomenys parodo, kad gamintojas laikosi Bendrijos teisės aktuose numatytų geros gamybos praktikos principų ir gairių.

Jei patikrinimai atliekami kaip sertifikavimo tvarkos pagal Europos farmakopėjos aprašus dalis, išduodamas pažymėjimas.

([1]) OL L 158, 1994 6 25, p. 19.

▼M4

6. Valstybės narės įtraukia jų išduodamus geros gamybos praktikos pažymėjimus į Agentūros Bendrijos vardu tvarkomą Bendrijos duomenų bazę.

7. Jei patikrinimo metu nustatoma, kaip nurodyta 1 dalyje, kad gamintojas neatitinka Bendrijos teisės aktuose numatytų geros gamybos praktikos principų ir gairių, informacija įtraukiama į Bendrijos duomenų bazę, kaip nurodyta 6 dalyje.

▼B

112 straipsnis

Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog leidimo prekiauti vaistu turėtojas ir tam tikrais atvejais — leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas pateiks vaistų ir (arba) jų sudedamųjų dalių kontrolės ir tarpinėje gamybos proceso stadijoje laikantis 8 straipsnio 3 dalies h punkte nustatytų metodų atliktos kontrolės įrodymus.

113 straipsnis

Įgyvendindamos 112 straipsnį, valstybės narės gali pareikalauti, kad imunologinių preparatų gamintojai atsakingai institucijai nusiųstų kontrolės dokumentų kopijas, pasirašytas kvalifikuoto asmens, kaip nurodyta 51 straipsnyje.

114 straipsnis

1. Jei valstybė narė mano, jog to reikia visuomenės sveikatos sumetimais, ji gali pareikalauti, kad asmenys, atsakingi už:

— gyvų vakcinų,

— imunologinių preparatų, naudojamų naujagimių ir kitų rizikos grupių pirminiams skiepams,

— imunologinių preparatų, naudojamų visuomenės sveikatos imunizavimo programose,

— naujų imunologinių preparatų ar imunologinių preparatų, pagamintų pagal naują ar pakeistą technologiją arba konkrečiam gamintojui naują technologiją,

pateikimą į rinką, prieš pateikdami juos į rinką, pereinamuoju laikotarpiu, numatytu pateikimo į rinką leidime, kiekvienos serijos siuntos mėginius ir (arba) vaistą nusiųstų ištirti ►M4 oficialios vaistų kontrolės laboratorijoje arba tam tikslui valstybės narės paskirtoje laboratorijoje ◄, išskyrus tuos atvejus, kai serija pagaminta kitoje valstybėje narėje ir kai jos atsakinga institucija jau anksčiau patikrino tą seriją ir patvirtino, jog ši atitinka nustatytą aprašymą. Valstybės narės užtikrina, kad toks patikrinimas būtų atliktas per 60 dienų nuo mėginių gavimo.

2. Jeigu, atsižvelgiant į visuomenės sveikatos interesus, valstybės narės įstatymuose tai yra numatyta, kompetentingos institucijos gali pareikalauti iš asmenų, atsakingų už vaistų, pagamintų iš žmogaus kraujo ar plazmos, pateikimą į rinką, prieš pateikiant juos į rinką atsiųsti kiekvienos serijos siuntos mėginius ir (arba) vaistą patikrinti ►M4 oficialios vaistų kontrolės laboratorijoje arba tam tikslui valstybės narės paskirtoje laboratorijoje ◄, išskyrus tuos atvejus, kai kitos valstybės narės kompetentinga institucija jau anksčiau patikrino tą seriją ir patvirtino, jog ši atitinka nustatytą aprašymą. Valstybės narės užtikrina, kad toks patikrinimas turi būti atliktas per 60 dienų nuo mėginių gavimo.

▼B

115 straipsnis

Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių, kad užtikrintų, jog gamybos bei gryninimo procesai, naudojami pagamintų iš žmogaus kraujo ir plazmos vaistų ruošimui, būtų tinkamai įteisinti, pasižymėtų gamybos serijų vienodumu, bei garantuotų, kiek tai leidžia technologijos lygis, kad nėra užkrėsti kokiu nors virusu. Šiuo tikslu gamintojai kompetentingai institucijai praneša apie metodą, naudotą siekiant sumažinti arba visai sunaikinti patogeninius virusus, kurie gali būti perduoti su vaistais, pagamintais iš žmogaus kraujo ar plazmos. Kompetentinga institucija valstybinei ar tam skirtai laboratorijai gali pateikti siuntos mėginius ir (arba) vaistą patikrinimui nagrinėjant paraišką, kaip nurodyta 19 straipsnyje, arba po to, kai išduodamas leidimas prekiauti vaistu.

▼M4

116 straipsnis

Valstybių narių kompetentingos institucijos laikinai sustabdo, atšaukia, panaikina ar pakeičia leidimą prekiauti vaistu, jei įrodoma, kad tinkamomis vartojimo sąlygomis tas vaistas kenkia sveikatai, arba nepakankamas jo gydomasis poveikis, arba tinkamomis vartojimo sąlygomis jo pavojingumo ir naudingumo balansas yra neigiamas, arba jo kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra ne tokia, kokia nurodyta. Nepakankamas gydomasis poveikis nustatomas tada, kai vartojant tą vaistą negaunama terapinių rezultatų.

Leidimas prekiauti vaistu taip pat laikinai sustabdomas, atšaukiamas, panaikinamas arba pakeičiamas, kai pagal 8 straipsnį arba 10, 10a, 10b, 10c ir 11 straipsnius kartu su paraiška pateikti duomenys yra neteisingi arba nepakeisti pagal 23 straipsnio nurodymus, arba nebuvo atlikta 112 straipsnyje nurodyta kontrolė.

▼B

117 straipsnis

▼M4

1. Nepažeidžiant 116 straipsnyje nurodytų priemonių, valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog vaisto tiekimas būtų uždraustas ir vaistas būtų pašalintas iš rinkos, jei manoma, kad:

a) tas vaistas normaliomis vartojimo sąlygomis kenkia sveikatai, arba

b) neturi gydomojo poveikio, arba

c) pavojingumo ir naudingumo balansas nėra palankus leistinomis vartojimo sąlygomis, arba

d) jo kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra ne tokia, kokia nurodyta, arba

e) neatlikta vaisto ir (arba) jų sudedamųjų dalių kontrolė bei kontrolė tarpinėje vaisto gamybos proceso stadijoje arba nebuvo laikomasi kokio nors kito reikalavimo ar įsipareigojimo, susijusio su leidimo gaminti vaistus išdavimu.

▼B

2. Kompetentingos institucijos gali apriboti draudimą tiekti tuos vaistą arba juos pašalinti iš rinkos tiktai ginčijamoms vaistų partijoms.

118 straipsnis

1. Kompetentinga institucija laikinai sustabdo ar panaikina leidimą prekiauti vaistu kokiai nors vaistinių preparatų kategorijai ar visiems preparatams, jeigu nebesilaikoma kokio nors 41 straipsnyje nurodyto reikalavimo.

2. Be 117 straipsnyje numatytų priemonių, kompetentinga institucija gali laikinai sustabdyti vaistų gamybą arba jų importą iš trečiųjų šalių,

▼B

arba laikinai sustabdyti ar panaikinti leidimą verstis vaistų gamyba kokiai nors vaistinių preparatų kategorijai ar visiems preparatams, jeigu nesilaikoma 42, 46, 51 ir 112 straipsnių reikalavimų.

▼M4

119 straipsnis

Šios antraštinės dalies nuostatos taikomos homeopatiniams vaistams.

▼B

XII DALIS

NUOLATINIS KOMITETAS

▼M7

120 straipsnis

Komisija priima būtinus I priedo pakeitimus, kad būtų atsižvelgta į mokslo ir technikos pažangą. Šios priemonės, skirtos iš dalies pakeisti neesmines šios direktyvos nuostatas, tvirtinamos pagal 121 straipsnio 2a dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą su tikrinimu.

▼M4

121 straipsnis

1. Komisijai padeda Žmonėms skirtų vaistų nuolatinis komitetas (toliau – Komitetas) derinant direktyvas dėl techninių kliūčių prekybai vaistų sektoriuje pašalinimo su technine pažanga.

2. Kai daroma nuoroda į šią dalį, taikomi Sprendimo 1999/468/EB 5 ir 7 straipsniai, atsižvelgiant į jo 8 straipsnio nuostatas.

Sprendimo 1999/468/EB 5 straipsnio 6 dalyje nustatytas laikotarpis yra trys mėnesiai.

▼M7

2a. Jei yra nuoroda į šią dalį, taikomi Sprendimo 1999/468/EB 5a straipsnio 1–4 dalys ir 7 straipsnis, atsižvelgiant į jo 8 straipsnį.

▼M4

3. Kai nuoroda daroma į šią dalį, taikomi Sprendimo 1999/468/EB 4 ir 7 straipsniai, atsižvelgiant į jo 8 straipsnio nuostatas.

Sprendimo 1999/468/EB 4 straipsnio 3 dalyje nustatytas laikotarpis yra vienas mėnuo.

▼M7

4. Nuolatinio komiteto darbo tvarkos taisyklės skelbiamos viešai.

▼B

XIII DALIS

BENDROSIOS NUOSTATOS

▼M4

122 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog suinteresuotos kompetentingos institucijos keisis tokia informacija, kuri garantuos, kad laikomasi leidimams, kaip nurodyta 40 ir 77 straipsniuose, pažymėjimams, kaip nurodyta 111 straipsnio 5 dalyje, arba leidimams prekiauti keliamų reikalavimų.

2. Esant pagrįstam reikalavimui, valstybės narės nedelsdamos perduoda 111 straipsnio 3 dalyje minimus pranešimus kitos valstybės narės kompetentingoms institucijoms.

▼M4

3. Išvados, priimtos pagal 111 straipsnio 1 dalį, galioja visoje Bendrijoje.

Tačiau išimtiniais atvejais, jei valstybė narė dėl su visuomenės sveikata susijusių priežasčių negali patvirtinti išvadų, padarytų, atlikus patikrinimą pagal 111 straipsnio 1 dalį, ji apie tai praneša Komisijai ir Agentūrai. Agentūra apie tai praneša suinteresuotoms valstybėms narėms.

Kai Komisijai pranešama apie šiuos nuomonės skirtumus, ji, pasikonsultavusi su suinteresuotomis valstybėmis narėmis, gali pareikalauti, kad patikrinimą atlikęs inspektorius jį pakartotų; inspektorių gali lydėti du valstybių narių, kurios nėra šio ginčo šalys, inspektoriai.

▼B

123 straipsnis

1. Kiekviena valstybė narė imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog apie sprendimus dėl leidimo prekiauti vaistu išdavimo, jo neišdavimo ar panaikinimo, dėl sprendimo neišduoti ar panaikinti leidimą prekiauti vaistu, uždrausti vaistą tiekti ar pašalinti jį iš rinkos panaikinimo kartu su tokių sprendimų motyvais būtų nedelsiant pranešama Agentūrai.

2. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas yra įpareigojamas nedelsiant pranešti suinteresuotoms valstybėms narėms apie bet kokius veiksmus, kurių jis ėmėsi, siekdamas laikinai sustabdyti vaistų pateikimą į rinką arba pašalinti juos iš rinkos, ir apie tų veiksmų motyvus, jeigu jie yra susiję su vaistų gydomuoju poveikiu ar visuomenės sveikatos pasauga. Valstybės narės užtikrina, kad informacija apie tai būtų pateikta Agentūrai.

3. Valstybės narės užtikrina, kad atitinkama informacija apie 1 ir 2 dalyje nurodytus veiksmus, kurie gali turėti įtakos trečiųjų šalių žmonių sveikatos apsaugai, būtų nedelsiant pranešama Pasaulio sveikatos organizacijai, o kopija — nusiųsta Agentūrai.

4. Kasmet Komisija išleidžia Bendrijoje draudžiamų vaistų sąrašą.

124 straipsnis

Valstybės narės praneša viena kitai visą informaciją, reikalingą, kad būtų užtikrinta Bendrijoje pagamintų ir pateiktų į rinką homeopatinių vaistų kokybė ir sauga, ir visų pirma 122 ir 123 straipsniuose nurodytą informaciją.

125 straipsnis

Kiekviename sprendime, kurį, remdamasi šia direktyva, priima valstybės narės kompetentinga institucija, išsamiai išdėstomi jo priėmimo motyvai.

Apie tokį sprendimą yra pranešama suinteresuotai šaliai kartu su informacija apie jos turimas galiojančias žalos kompensavimo priemones ir apie suteikiamą laikotarpį imtis tų priemonių.

▼M4

Suteikiama galimybė visuomenei susipažinti su sprendimais dėl leidimo prekiauti išdavimo arba atšaukimo.

▼B

126 straipsnis

Leidimas prekiauti vaistu neišduodamas, laikinai sustabdomas ar panaikinamas tik dėl šioje direktyvoje pateiktų priežasčių.

▼B

Joks sprendimas dėl laikino leidimo verstis vaistų gamyba ar importu iš trečiųjų šalių sustabdymo, tiekimo uždraudimo ar vaistų pašalinimo iš rinkos negali būti daromas, išskyrus 117 ir 118 straipsniuose nurodytas priežastis.

▼M4

126a straipsnis

1. Nesant leidimo prekiauti arba laukiant kitos valstybės narės leidimo vaistui suteikimo pagal šią direktyvą, valstybė narė pagrįstų visuomenės sveikatos priežasčių pagrindu gali išduoti leidimą pateikti į rinką svarstomą vaistą.

2. Kai valstybė narė naudojasi šia galimybe, ji priima atitinkamas priemones, siekdama užtikrinti šios direktyvos reikalavimų, ypač nurodytų V, VI, VIII, IX ir XI antraštinėse dalyse, laikymąsi.

3. Prieš išduodama tokį leidimą, valstybė narė:

a) praneša leidimo prekiauti turėtojui valstybėje narėje, kurioje išduodamas leidimas svarstomam vaistui, apie pasiūlymą išduoti leidimą svarstomam produktui pagal šį straipsnį, ir

b) reikalauja, kad tos valstybės kompetentinga institucija pateiktų vertinimo ataskaitos, nurodytos 21 straipsnio 4 dalyje, kopiją ir galiojantį leidimą prekiauti nurodytu vaistu.

4. Komisija įkuria visuomenei prieinamą vaistų, kuriems išduodamas leidimas pagal 1 straipsnio dalį, registrą. Valstybės narės praneša Komisijai apie leidimo vaistui išdavimą ar atšaukimą pagal 1 dalį, įskaitant leidimo turėtojo pavardę ir vardą arba bendrovės pavadinimą ir nuolatinį adresą. Komisija atitinkamai iš dalies keičia vaistų registrą ir suteikia galimybę visuomenei interneto svetainėje susipažinti su šiuo registru.

5. Ne vėliau kaip iki 2008 m. balandžio 30 d. Komisija pateikia pranešimą Europos Parlamentui ir Tarybai dėl šios nuostatos taikymo, siekiant pasiūlyti būtinus pakeitimus.

126b straipsnis

Siekdamos garantuoti nepriklausomumą ir skaidrumą, valstybės narės užtikrina, kad už leidimų išdavimą atsakingos kompetentingos institucijos darbuotojai, pranešėjai ir ekspertai, susiję su leidimų vaistams išdavimu ir priežiūra, neturi finansinių ar kitų interesų farmacijos pramonėje, galinčių daryti poveikį jų bešališkumui. Šie asmenys kasmet pateikia savo finansinių interesų ataskaitas.

Be to, valstybės narės užtikrina, kad kompetentinga institucija suteikia visuomenei galimybę susipažinti su jos ir jos komitetų darbo reglamentais, jų posėdžių darbotvarkėmis ir jų posėdžių protokolais, kartu pateikiant priimtus sprendimus, duomenis apie balsavimą ir paaiškinimus apie balsus, įskaitant mažumos nuomones.

▼B

127 straipsnis

1. Gamintojui, eksportuotojui ar importuojančios trečiosios šalies kompetentingai institucijai pareikalavus valstybės narės patvirtina, kad vaistų gamintojas turi leidimą verstis vaistų gamyba. Išduodamos šiuos pažymėjimus, valstybės narės turi laikytis šių reikalavimų:

a) atsižvelgti į Pasaulio sveikatos organizacijos priimtus administracinius susitarimus;

b) dėl eksportui skirtų vaistų, kuriais jau leidžiama prekiauti jų teritorijoje, pateikti vaistų charakteristikų santrauką, kaip nurodyta 21 straipsnyje.

▼B

2. Kai gamintojas neturi leidimo prekiauti vaistu, jis institucijoms, atsakingoms už 1 dalyje minimo pažymėjimo išdavimą, pateikia paaiškinimą, dėl ko jis neturi leidimo prekiauti vaistu.

▼M4

127a straipsnis

Kai leidimas vaistui išduodamas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 ir Mokslinis komitetas savo nuomonėje daro nuorodą į rekomenduojamas sąlygas arba apribojimus, taikomus saugiam ir efektyviam vaisto vartojimui užtikrinti, kaip numatyta to reglamento 9 straipsnio 4 dalies c punkte, valstybėms narėms skiriamas sprendimas priimamas šios direktyvos 33 ir 34 straipsniuose nustatyta tvarka dėl šių sąlygų ar apribojimų įgyvendinimo.

127b straipsnis

Valstybės narės užtikrina, kad vaistams, kurie nebenaudojami arba kurių vartojimo terminas yra pasibaigęs, yra sukurtos atitinkamos jų surinkimo sistemos.

▼B

XIV DALIS

BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

128 straipsnis

Direktyvos 65/65/EEB, 75/318/EEB, 75/319/EEB, 89/342/EEB, 89/343/EEB, 89/381/EEB, 92/25/EEB, 92/26/EEB, 92/27/EEB, 92/28/EEB ir 92/73/EEB, iš dalies pakeistos II priedo A dalyje minimomis direktyvomis, yra panaikinamos nepažeidžiant valstybių narių įsipareigojimų dėl II priedo B dalyje nurodytų įgyvendinimo terminų.

Nuorodos į panaikintas direktyvas laikomos nuorodomis į šią direktyvą ir yra remiamasi III priede pateikta koreliacijos lentele.

129 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja dvidešimtą dieną po jos paskelbimo *Europos Bendrijų oficialiajame leidinyje*.

130 straipsnis

Ši direktyva yra skirta valstybėms narėms.

▼M2

I PRIEDAS

▼C1

ANALITINIAI, FARMAKOTOKSIKOLOGINIAI IR KLINIKINIAI VAISTŲ TYRIMŲ STANDARTAI IR PROTOKOLAI

▼M2

TURINYS

Įvadas ir bendrieji principai . . . .

I dalis: Standartiniai reikalavimai prašymo leidimui prekiauti dokumentams . . . .

1. 1 modulis. Administracinė informacija . . . .
1.1. Turinys . . . .
1.2. Paraiškos forma . . . .
1.3. ►C1 Produkto charakteristikų santrauka, ženklinimas ir informacinis lapelis ◄ . . . .
1.3.1. ►C1 Produkto charakteristikų santrauka ◄ . . . .
1.3.2. Produkto ženklinimas ir informacinis lapelis . . . .
1.3.3. Maketai ir pavyzdžiai . . . .
1.3.4. ►C1 Valstybių narių jau patvirtintos produkto charakteristikų santraukos ◄ . . . .

1.4. Informacija apie ekspertus . . . .
1.5. Specialieji reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms . . . .
1.6. Rizikos aplinkai įvertinimas . . . .

2. 2 modulis. Suvestinės . . . .
2.1. Bendras turinys . . . .
2.2. Įžanga . . . .
2.3. Bendra kokybės suvestinė . . . .
2.4. Neklinikinė apžvalga . . . .
2.5. Klinikinė apžvalga . . . .
2.6. Neklinikinė suvestinė . . . .
2.7. Klinikinė suvestinė . . . .

3. 3 modulis. Cheminė, farmacinė ir biologinė informacija apie vaistą, kuriame yra cheminių ir (arba) biologinių veikliųjų medžiagų . . . .
3.1. Formatas ir pristatymas . . . .
3.2. Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai . . . .
3.2.1. Veiklioji medžiaga (-os) . . . .
3.2.1.1. Bendra ir papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas . . . .
3.2.1.2. Veikliosios medžiagos (-ų) gamybos procesas . . . .
3.2.1.3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas . . . .
3.2.1.4. Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė . . . .
3.2.1.5. Naudojami standartai arba medžiagos . . . .
3.2.1.6. ►C1 Veikliosios medžiagos talpyklė ir uždarymo sistema ◄ . . . .
3.2.1.7. Veikliosios medžiagos (-ų) stabilumas . . . .

3.2.2. Gatavas vaistas . . . .
3.2.2.1. Gatavo vaisto aprašymas ir sudėtis . . . .
3.2.2.2. ►C1 Farmacinė raida ◄ . . . .
3.2.2.3. Gatavo vaisto gamybos procesas . . . .
3.2.2.4. Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė . . . .
3.2.2.5. Gatavo vaisto kontrolė . . . .
3.2.2.6. Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos . . . .
3.2.2.7. ►C1 Gatavo vaisto talpyklė ir uždarymo sistema ◄ . . . .
3.2.2.8. Gatavo vaisto stabilumas . . . .

4. 4 modulis. Neklinikinės ataskaitos . . . .
4.1. Forma ir pateikimas . . . .
4.2. Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai . . . .

▼M2

4.2.1. Farmakologija . . . .
4.2.2. Farmakologinė kinetika . . . .
4.2.3. Toksikologija . . . .

5. 5 modulis. Klinikinių tyrimų ataskaitos . . . .
5.1. Forma ir pateikimas . . . .
5.2. Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai . . . .
5.2.1. Biofarmacinių tyrimų ataskaitos . . . .
5.2.2. Tyrimų, susijusių su žmogiškos kilmės biomedžiagų naudojimu farmakokinetikoje, ataskaitos . . . .
5.2.3. Žmonių farmakokinetikos tyrimų ataskaitos . . . .
5.2.4. Žmonių farmakodinaminių tyrimų ataskaitos . . . .
5.2.5. Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos . . . .
5.2.5.1. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, susijusių su paskelbtomis indikacijomis, ataskaitos . . . .
5.2.5.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus iš daugiau nei vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos . . . .
5.2.6. Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos . . . .
5.2.7. Susirgimų ataskaitų formos ir atskirų pacientų sąrašai . . . .

II dalis: Konkretūs leidimo prekiauti dokumentai ir reikalavimai . . . .
1. ►C1 Pripažintas medicininis vartojimas ◄ . . . .
2. Iš esmės panašūs vaistai . . . .
3. Papildomi duomenys, būtini ypatingomis sąlygomis . . . .
4. Panašūs biologiniai vaistai . . . .
5. Pastovių derinių vaistai . . . .
6. Dokumentacija paraiškoms išimtinėmis aplinkybėmis . . . .
7. Įvairiarūšės paraiškos leidimui prekiauti . . . .

III dalis: Konkretūs vaistai . . . .
1. Biologiniai vaistaiv . . . .
1.1. Išskirti iš plazmos vaistai . . . .
1.2. Vakcinos . . . .

2. Radioaktyvūs preparatai ir prekursoriai . . . .
2.1. Radioaktyvūs preparatai . . . .
2.2. Radioaktyvių preparatų prekursoriai, skirti žymėjimui radioizotopais . . . .

3. Homeopatiniai vaistai . . . .
4. Vaistinių žolių vaistaic . . . .
5. Reti vaistai . . . .

IV dalis: ►C1 Pažangiosios terapijos vaistai ◄ . . . .
1. Genų terapijos vaistai (žmogaus ir ksenogeniniai) . . . .
1.1. Genų terapijos vaistų įvairovė . . . .
1.2. Specialieji 3 dalies reikalavimai . . . .

2. Somatinių ląstelių terapijos vaistai (žmonių ir ksenogeniniai) . . . .
3. 4 ir 5 dalių specialieji reikalavimai genų terapijos ir somatinių ląstelių terapijos (žmonių ir ksenogeninių) vaistamsv . . . .
3.1. 4 dalis . . . .
3.2. 5 dalis . . . .
3.2.1. Farmakologiniai ir veiksmingumo tyrimai su žmonėmis . . . .
3.2.2. Saugumas . . . .

4. Specialiosios nuostatos dėl ksenotransplantacinių vaistų . . . .

▼M2

Įvadas ir bendrieji principai

1) Aprašas ir dokumentai, pridedami prie prašymo leidimui prekiauti pagal 8 straipsnio ir 10 straipsnio 1 dalies reikalavimus, pateikiami atsižvelgiant į šiame priede nustatytus reikalavimus ir remiasi Komisijos rekomendacijomis dėl „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“, išspausdintomis 2 B tome (informacija pareiškėjams, žmonėms skirti vaistai, dokumentų pateikimas ir turinys, bendras techninis dokumentas (BTD)).

2) Aprašas ir dokumentai pateikiami penkiais moduliais: 1 modulyje pateikiama Europos bendrijai būdingi administraciniai duomenys; 2 modulyje pateikiamos kokybės, neklinikinės ir klinikinės suvestinės; 3 modulyje pateikiama cheminė, farmacinė ir biologinė informacija; 4 modulyje pateikiamos neklinikinės ataskaitos, o 5 modulyje pateikiamos klinikinių tyrimų ataskaitos. Šis pristatymas atitinka formą, bendrą visiems THK ([1]) regionams (Europos bendrijai, Jungtinėms Amerikos Valstijoms, Japonijai). Šios penkios dalys pateikiamos griežtai laikantis formos, turinio ir numeracijos sistemos, apibrėžtos 2 B tome informacijos pareiškėjams skyriuje, kuris buvo minėtas anksčiau.

3) Europos bendrijoje BTD reikia pateikti pateikiant prašymą bet kurio tipo leidimui prekiauti nepriklausomai nuo pateikimo procedūros (t. y. centralizuota, bendro pripažinimo, valstybinė), taip pat pateikiant visą arba sutrumpintą prašymą. Jis taip pat pateikiamas naujoms cheminėms medžiagoms sąraše (NCMS), radioaktyviesiems preparatams, dariniams iš plazmos, vakcinoms, vaistinių žolių vaistams ir kt.

4) Pateikiant prašymo leidimui prekiauti dokumentus, pareiškėjas atsižvelgia į mokslines rekomendacijas žmonėms skirtų vaistų kokybei, saugumui ir veiksmingumui, apibrėžtas Patentuotų vaistų komiteto (PVK) ir paskelbtas Europos vaistų vertinimo agentūros (EVVA), ir kitas rekomendacijas, skirtas vaistų klausimams Bendrijoje ir Komisijos paskelbtas įvairiuose „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ tomuose.

5) Atsižvelgiant į dokumentų dalį, skirtą kokybei (cheminei, farmacinei ir biologinei), būtina pateikti visas monografijas, įskaitant bendras monografijas ir Europos farmakopėjos bendruosius skyrius.

6) Gamybos procesas atitinka Komisijos direktyvos 91/356/EEB reikalavimus, nustatančius principus ir rekomendacijas žmonių vartojamų vaistų tinkamai gamybai (GG) ([2]), be to, atitinka (GG) skirtus principus ir rekomendacijas, Komisijos paskelbtus „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 4 tome.

7) Visa vaistų įvertinimui svarbi informacija įtraukiama į prašymą, nesvarbu, ar ji palanki, ar nepalanki minėtam vaistui. Visų pirma turėtų būti pateikta visa informacija apie nebaigtus arba nepadarytus farmatoksikologinius ar klinikinius tyrimus arba bandymus, susijusius su vaistu ir (arba) užbaigtus tyrimus, kurie siejasi su terapinėmis indikacijomis, nepatenkančiomis į paraišką.

8) Visi Europos bendrijoje atliekami klinikiniai tyrimai turi atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB reikalavimus dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su žmonių vartojamų vaistų ir su tinkamų klinikinių tyrimų įdiegimu, derinimo ([3]). Vertinant paraišką turi būti atsižvelgta į klinikinius tyrimus, darytus ne Europos bendrijoje, susijusius su vaistais, kuriuos numatoma vartoti Europos bendrijoje, planuojant, įdiegiant ir paminint ataskaitose tinkamus klinikinius tyrimus ir etinius principus, atitinkančius Direktyvos 2001/20/EB nuostatas. Jie atliekami laikantis etinių principų, atspindinčių, pavyzdžiui, Helsinkio deklaraciją.

([1]) Tarptautinė techninių reikalavimų žmonėms skirtų vaistų registracijai derinimo konferencija.
([2]) OL L 193, 1991 7 17, p. 30.
([3]) OL L 121, 2001 5 1, p. 34.

▼M2

9) Neklinikiniai (farmatoksikologiniai) tyrimai atliekami laikantis nuostatų, atitinkančių Tarybos direktyvas: 87/18/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu bei jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikrinimu, suderinimo ([1]) ir 88/320/EEB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) kontrolės ir įvertinimo ([2]).

10) Valstybės narės užtikrina, kad su gyvūnais atliekami bandymai atitinka 1986 m. lapkričio 24 d. Tarybos direktyvos 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su bandymams ir mokslo reikalams naudojamų gyvūnų apsauga, reikalavimus.

11) Norint kontroliuoti naudos ir rizikos įvertinimą, bet kokia nauja informacija, kurios nėra paraiškoje, ir visa informacija apie vaistų pavojingumo stebėjimą pateikiama kompetentingai institucijai. Davus leidimą prekiauti, bet kokie dokumentų duomenų pasikeitimai pateikiami kompetentingoms institucijoms Komisijos reglamentų (EB) Nr. 1084/2003 ([3]) ir (EB) Nr. 1085/2003 ([4]) numatyta tvarka arba, jei tiesiogiai susiję, valstybinių reikalavimų numatyta tvarka, taip pat Komisijos leidinio „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 9 tome numatyta tvarka.

Šis priedas suskirstytas į keturias dalis:

▼C1

— I dalyje aprašomas paraiškos formatas, produkto charakteristikų santrauka, ženklinimas, informacinių lapelių ir standartinių paraiškų pateikimo reikalavimai (1–5 dalys),

— II dalyje pateikiamos leidžiančios nukrypti nuostatos, susijusios su specifinėmis paraiškomis, t. y. pripažinto medicininio vartojimo, iš esmės panašių vaistų, pastovių derinių vaistų, panašių biologinių vaistų, išimtinėmis aplinkybėmis rengiamos paraiškos ir mišrios paraiškos (iš dalies bibliografinės, iš dalies pateikiant atliktų tyrimų duomenis),

▼M2

— III dalyje aprašomi „Konkretūs paraiškos reikalavimai“ biologiniams vaistams (pagrindinis plazmos sąrašas; pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas), radioaktyvieji preparatai, ►C1 homeopatiniai vaistai, vaistinių žolių vaistai ir retieji vaistai, ◄

— IV dalyje aprašomi „Pažangaus gydymo vaistai“ ir konkretūs reikalavimai, skirti genų terapijos vaistams (žmonių autologinės ir alogeninės sistemų arba ksenogeninės sistemos naudojimas) ir ląstelių terapijai tiek žmogiškos, tiek gyvūninės kilmės vaistais ir ksenogeniniais transplantacijai skirtais vaistais.

I DALIS

STANDARTINIAI REIKALAVIMAI PRAŠYMO LEIDIMUI PREKIAUTI DOKUMENTAMS

1. 1 MODULIS. ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA

1.1. **Turinys**

Prašymo leidimui prekiauti dokumentų 1–5 moduliams turi būti sudarytas išsamus turinys.

1.2. **Paraiškos forma**

Vaistui – paraiškos objektui – duodamas identifikacinis pavadinimas (tiek jam pačiam, tiek jo veikliajai medžiagai (-oms)), kartu aprašoma farmacinė forma, įvedimo būdas, stiprumas ir galutinis pateikimas, įskaitant pakuotę.

Pareiškėjo vardas (pavadinimas) ir adresas pateikiamas kartu su gamintojų ir vietų, susijusių su įvairiais gamybos etapais, vardu (pavadinimu) (įskaitant gatavo produkto gamintoją ir veikliosios medžiagos (-ų) gamintoją (-us)), ir jei reikia, ir importuotojo vardą (pavadinimą) bei adresą.

([1]) OL L 15, 1987 1 17, p. 29.
([2]) OL L 145, 1988 6 11, p. 35.
([3]) OL L 159, 2003 6 27, p. 1.
([4]) OL L 159, 2003 6 27, p. 24.

▼M2

Pareiškėjas nustato paraiškos rūšį ir nurodo, kokius pavyzdžius, jei tokių yra, jis pateikia kartu.

Prie administracinių duomenų pridedama: 40 straipsnyje apibrėžto leidimo gaminti kopija, kartu su sąrašu šalių, kuriose šis leidimas išduotas, ►C1 visų produkto charakteristikų santraukų kopijos 11 straipsnyje nustatyta tvarka, patvirtinta valstybių narių, ir sąrašas šalių, kuriose paraiška buvo pateikta. ◄

Kaip numatyta paraiškoje, pareiškėjai turi pateikti, *inter alia*, smulkią informaciją apie vaistą – paraiškos objektą, teisinį paraiškos pagrindą, siūlomą leidimo prekiauti turėtoją ir vaisto gamintoją (-us), informaciją apie niekur nepriskirtų vaistų statusą ir pediatrines plėtros programas.

1.3. **►C1 Produkto charakteristikų santrauka, ženklinimas ir informacinis lapelis ◄**

1.3.1. ►C1 *Produkto charakteristikų santrauka*

Pareiškėjas pasiūlo produkto charakteristikų santrauką 11 straipsnyje nustatyta tvarka. ◄

1.3.2. *Vaisto ženklinimas ir informacinis lapelis*

Pateikiamas siūlomas tekstas pirminės gamintojo ir išorinės pakuotės žymėjimui, taip pat pakuotėje esančiam informaciniam lapeliui. Visi pasiūlymai pateikiami V antraštinėje dalyje: dėl žmonių vartojamų vaistų ženklinimo – 63 straipsnyje, o dėl informacinio lapelio, esančio pakuotėje, – 59 straipsnyje nustatyta tvarka.

1.3.3. *Maketai ir pavyzdžiai*

Pareiškėjas pateikia vaisto gamintojo pirminės ir išorinės pakuotės pavyzdį ir (arba) maketą, etiketes ir į pakuotę dedamą informacinį lapelį.

1.3.4. ►C1 *Valstybių narių jau patvirtintos produkto charakteristikų santraukos*

Prie administracinių duomenų pridedama: visų produkto charakteristikų santraukų kopijos ◄ 11 ir 21 straipsniuose nustatyta tvarka, patvirtinta valstybių narių, ir sąrašas šalių, kuriose paraiška buvo pateikta.

1.4. **Informacija apie ekspertus**

12 straipsnio 2 dalyje nustatyta tvarka ekspertai turi pateikti smulkias ataskaitas, kuriose surašytos pastabos apie dokumentus, ir išsamią informaciją, sudarančius prašymo leidimui prekiauti dokumentus, ypač 3, 4 ir 5 modulius (atitinkami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai dokumentai, neklinikiniai dokumentai ir klinikiniai dokumentai). Iš ekspertų reikalaujama atkreipti dėmesį į esminius vaisto kokybės klausimus ir į tyrimus, kurie buvo atlikti su gyvūnais ir žmonėmis, ir pateikti visus vaisto įvertinimui reikalingus duomenis.

Šie reikalavimai įvykdomi pateikiant bendrą kokybės suvestinę, neklininę apžvalgą (duomenys apie tyrimus su gyvūnais) ir klinikinę apžvalgą, kuri yra paraiškos leidimui prekiauti dokumentų 2 modulyje. 1 modulyje pateikiama ekspertų pasirašyta deklaracija kartu su trumpa informacija apie jų išsilavinimą, praktinį mokymąsi ir profesinę patirtį. Ekspertai turi turėti tinkamą techninę arba profesinę kvalifikaciją. Turi būti paskelbtos profesinės eksperto ir pareiškėjo sąsajos.

1.5. **Konkretūs reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms**

Konkretūs reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms yra nurodyti II šio priedo dalyje.

1.6. **Rizikos aplinkai įvertinimas**

Jei įmanoma, į paraiškas leidimui prekiauti įtraukiama rizikos aplinkai apžvalga, kurioje įvertinama galima rizika aplinkai dėl vaisto vartojimo ir (arba) pašalinimo ir pateikiami pasiūlymai atitinkamoms ženklinimo nuostatoms parengti. Atsižvelgiama į riziką aplinkai, susijusį su vaistų, turinčių arba sudarytų iš GMO (genetiškai modifikuoti organizmai), gamyba, kaip apibrėžta 2001 m. kovo 12 d. Europos Parlamento ir

▼M2

Tarybos direktyvos 2001/18/EB dėl genetiškai modifikuotų organizmų apgalvoto išleidimo į aplinką ir panaikinanti Tarybos direktyvą 90/220/EEB ([1]), 2 straipsnyje.

Informacija apie riziką aplinkai sudaro 1 modulio priedą.

Informacija pateikiama Direktyvos 2001/18/EB nustatyta tvarka, atsižvelgiant į bet kokias Komisijos išleistas instrukcijas, susijusias su minėtos direktyvos įgyvendinimu.

Informaciją sudaro:

— įvadas,

— bet kokio leidimo ar leidimų apgalvotam GMO išleidimui į aplinką mokslinių tyrimų ir taikomosios veiklos tikslams pagal Direktyvos 2001/18/EB B dalį kopijos,

— informacija, kurios reikalaujama Direktyvos 2001/18/EB II ir IV prieduose, įskaitant aptikimo ir nustatymo būdus bei duomenis apie unikalų GMO kodą, be to, bet kokia papildoma informacija apie GMO arba atitinkamus vaistus, galinti padėti įvertinti riziką aplinkai,

— rizikos aplinkai įvertinimo (RAĮ) ataskaita, parengta remiantis informacija, apibrėžta Direktyvos 2001/18/EB III ir IV prieduose ir laikantis Direktyvos 2001/18/EB II priedo,

— atsižvelgiant į pirmiau minėtą informaciją ir RAĮ, daromos išvados, kuriomis remiantis siūloma tam tikra rizikos aplinkai valdymo strategija, apimanti (dalykams susijusiems su GMO ir tiriamais vaistais) vėlesnių rinkos tyrimų planą ir bet kokios specialios informacijos, ►**C1** kuri turi būti įrašyta į produkto charakteristikų santrauką ir pakuotės informacinį lapelį, identifikaciją, ◄

— atitinkamos visuomenės informavimo priemonės.

Pridedama: autoriaus parašas su data, informacija apie autoriaus išsilavinimą, praktinį mokymąsi ir profesinę patirtį bei profesiniai autoriaus ir pareiškėjo ryšiai.

2. 2 MODULIS. SUVESTINĖS

Šiame modulyje apibendrinami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys, leidimo prekiauti dokumentų 3, 4 ir 5 moduliuose pateikiama neklinikiniai ir klinikiniai duomenys, be to, ruošiamos ataskaitos (apžvalgos), išvardytos šios direktyvos 12 straipsnyje.

Atkreipiamas dėmesys į svarbiausius dalykus ir jie išanalizuojami. Pateikiamos faktų suvestinės su lentelėmis. Šios ataskaitos pateikia kryžminės nuorodas į lenteles arba į informaciją, esančią pagrindinėje 3 modulio dokumentuose (cheminiai, farmaciniai ir biologiniai dokumentai), 4 modulyje (neklinikiniai dokumentai) ir 5 modulyje (klinikiniai dokumentai).

Informacija, esanti 2 dalyje, pateikiama informacijos pareiškėjams 2 tome nustatyta tvarka, kuri apibrėžia formatą, turinį ir numeracijos sistemą. Apžvalgos ir suvestinės atitinka šiuos pagrindinius principus ir reikalavimus:

2.1. **Bendras turinys**

2 modulyje yra 2–5 moduliuose pateiktos mokslinių dokumentų turinys.

2.2. **Įžanga**

Pateikiama informacija apie farmakologinę klasę, veiklos būdą ir siūlomą klinikinį vaisto, kuriam pageidaujama gauti leidimą prekiauti, vartojimą.

2.3. **Bendra kokybės suvestinė**

Bendroje kokybės suvestinėje pateikiama informacijos, susijusios su cheminiais, farmaciniais ir biologiniais duomenimis, apžvalga.

Akcentuojami patys svarbiausi su kokybės klausimais susiję parametrai ir rezultatai bei pateisinančios aplinkybės tais atvejais, kai nesilaikoma

([1]) OL L 106, 2001 4 17, p. 1.

▼M2

atitinkamų rekomendacijų. Šiame dokumente vadovaujamasi atitinkamų išsamių duomenų, pateikiamų 3 dalyje, apimtimi ir metmenimis.

2.4. **Neklinikinė apžvalga**

Reikia integruoto ir kritiško neklinikinio vaisto skyrimo gyvūnams (*in vitro*) nustatymo įvertinimo. Aptariami ir pagrindžiami bandymų strategija bei nukrypimas nuo atitinkamų rekomendacijų.

Išskyrus biologinius vaistus, atliekamas priemaišų ir skilimo produktų bei galimo farmakologinio ir toksikologinio poveikio įvertinimas. Aptariami bet kokie medžiagos, naudotos neklinikiniams tyrimams, ir pardavimui ruošiamo vaisto neatitikimai: chiralumo, cheminės formos ir priemaišų apibūdinimo skirtumai.

Biologinių vaistų atveju įvertinamas medžiagos, naudotos neklinikiniams tyrimams bei klinikiniams tyrimams, palyginamumas su vaistu, ruošiamu pardavimui.

Bet kokia nauja pagalbinė vaistą sudaranti dalis tampa ypatingo saugumo įvertinimo objektu.

Apibrėžiamos vaisto charakteristikos, gautos atliekant neklinikinius tyrimus, ir pateikiamos išvados apie vaisto saugumą, skirtos numatomiems klinikiniams bandymams su žmonėmis.

2.5. **Klinikinė apžvalga**

Klinikinėje apžvalgoje numatoma pateikti kritinę klinikinių duomenų analizę, įtrauktą į 5 dalies klinikinę suvestinę. Pateikiamas požiūris į klinikinį vaisto tobulinimą, įskaitant kritinius tyrimų projektus, su tuo susijusius sprendimus ir tyrimų atlikimą.

Trumpa klinikinių duomenų apžvalga, įskaitant svarbius apribojimus ir naudos bei rizikos tyrimus, kurie remiasi klinikinių tyrimų išvadomis. Reikia įvertinti siūlomos dozės veiksmingumo ir saugumo duomenis ir planuojamas indikacijas ir nustatyti, kaip vaisto charakteristikos leistų padidinti naudą ir susidoroti su rizika.

Paaiškinami veiksmingumo arba saugumo klausimai, su kuriais susiduriama tobulinant vaistą, taip pat neišspręsti klausimai.

2.6. **Neklinikinė suvestinė**

Farmakologijos, farmakinetikos ir toksikologijos tyrimų su gyvūnais (*in vitro*) rezultatai pateikiami faktais, išdėstytais suvestinių lentelėse, kurios surašomos tokia tvarka:

— Įžanga

— Farmakologinė suvestinė raštu

— Farmakologinės suvestinės lentelė

— Farmakinetinė suvestinė raštu

— Farmakinetinės suvestinės lentelė

— Toksikologinė suvestinė raštu

— Toksikologinės suvestinės lentelė

2.7. **Klinikinė suvestinė**

Pateikiama išsami klinikinės informacijos apie vaistą faktų suvestinė, įtraukta į 5 modulį. Ji apima biofarmacijos tyrimų rezultatus, klinikinių farmakologijos tyrimų ir klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų rezultatus. Reikia trumpos atskirų tyrimų apžvalgos.

Apibendrinta klinikinė informacija pateikiama taip:

— Biofarmacijos ir susijusių analitinių būdų suvestinė

— Klinikinių farmakologinių tyrimų suvestinė

— Klinikinio veiksmingumo suvestinė

— Klinikinio saugumo suvestinė

— Trumpa atskirų tyrimų apžvalga

▼M2

3. 3 MODULIS. CHEMINĖ, FARMACINĖ IR BIOLOGINĖ INFORMACIJA APIE VAISTĄ, KURIAME YRA CHEMINIŲ IR (ARBA) BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ

3.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 3 modulio bruožai yra tokie:

— Turinys

— Duomenys

— Veiklioji medžiaga

Bendra informacija

— Nomenklatūra

— Struktūra

— Bendros savybės

Gamyba

— Gamintojas (-ai)

— Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas

— Medžiagų kontrolė

— Svarbiausių etapų ir tarpinių junginių kontrolė

▼C1

— Proceso validacija ir (arba) įvertinimas

▼M2

— Gamybos proceso tobulinimas

Apibūdinimas

— Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

— Priemaišos

Veikliųjų medžiagų kontrolė

— Specifikacija

— Analizės atlikimo metodika

▼C1

— Analizės metodikų validacija

— Gamybos serijos analizė

▼M2

— Specifikacijos derinimas

Informacija apie standartus arba duomenis

Talpyklų uždarymo sistema

▼C1

Stabilumas

— Stabilumo santrauka ir išvados

— Poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo

— Duomenys apie stabilumą

▼M2

— Gatavas vaistas

Vaisto aprašymas ir sudėtis

▼C1

Farmacinė raida

▼M2

— Vaisto sudėtis

▼M2

— Veikliosios medžiagos

— Pagalbinės vaistą sudarančios dalys

— Vaistas

▼C1 — Formuluotės plėtotė

— Pertekliniai kiekiai

▼M2

— Fizikinės-cheminės ir biologinės ypatybės

— Gamybos proceso vystymas

— Talpyklų uždarymo sistema

— Mikrobiologinės savybės

— Suderinamumas

Gamyba

— Gamintojas (-ai)

▼C1

— Gamybos serijos formulė

▼M2

— Gamybos proceso ir kontrolės aprašymas

▼C1

— Kritinių gamybos etapų ir tarpinių junginių kontrolė

— Proceso validacija ir (arba) įvertinimas

▼M2

Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė

— Specifikacija (-os)

— Analizės atlikimo metodika

▼C1

— Analizės metodikų validacija

▼M2

— Specifikacijos derinimas

— Žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinės vaistą sudarančios dalys

— Naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalys

Gatavo vaisto kontrolė

— Specifikacija (-os)

— Analizės atlikimo metodika

▼C1

— Analizės metodikų validacija

— Gamybos serijos analizė

▼M2

— Priemaišų apibūdinimas

— Specifikacijos (-ų) derinimas

Informacija apie standartus arba duomenis

Talpyklų uždarymo sistema

▼C1

Stabilumas

— Stabilumo santrauka ir išvados

— Poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo

— Duomenys apie stabilumą

▼M2

— Priedai

— Infrastruktūra ir įrengimai (biologiniams vaistams)

— Papildomų medžiagų saugumo įvertinimas

— Pagalbinės vaistą sudarančios dalys

— Papildoma Europos bendrijos informacija

▼C1 — Vaisto gamybos proceso validacijos tvarka

▼M2

— Medicinos įtaisas

— Tinkamumo sertifikatas (-ai)

— Vaistai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogiškos ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)

— Bibliografinės nuorodos

3.2. **Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai**

1) Pateikiami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys turi apimti informaciją apie veikliąją medžiagą (-as), taip pat informaciją, susijusią su gatavu vaistu: ►C1 raida, gamybos procesas, apibūdinimas ir savybės, kokybės kontrolės procedūros ir reikalavimai, stabilumas, sudėties aprašymas ir gatavo vaisto pateikimas. ◄

2) Pateikiamos dvi pagrindinės informacijos dalys, susijusios su veikliąja medžiaga (-omis) ir su gatavu vaistu.

3) Šioje dalyje turi būti pateikiama papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas, naudotas veikliosios medžiagos (-ų) gamybai, ir apie pagalbines vaistą sudarančias dalis, ►C1 įtrauktas į gatavo vaisto formuluotę. ◄

4) Reikia smulkiai aprašyti visą darbo tvarką ir būdus, naudojamus veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto gamybai ir kontrolei, kad būtų galima juos pakartoti kompetentingo organo atliekamų kontrolinių tyrimų metu. Visų kontrolinių tyrimų darbo tvarka turi atitikti esamą mokslo pažangos lygį ir būti įteisinta. ►C1 Reikia pateikti validacijos rezultatus. ◄ Jeigu atliekami kontroliniai tyrimai įtraukti į Europos farmakopėją, šis aprašymas pakeičiamas atitinkamomis nuorodomis į monografiją (-as) ir bendruosius skyrius.

5) Europos farmakopėjos monografijos taikomos visoms jose esančios medžiagoms, preparatams ir farmacinėms formoms. Kitoms medžiagoms kiekviena valstybė narė gali reikalauti laikytis valstybinės farmakopėjos.

Tais atvejais, kai medžiaga paruošta pagal Europos farmakopėją arba valstybės narės farmakopėją, taikant metodą, numatantį priemaišų, kurios neminimos farmakopėjos monografijoje, galimybę, turi būti pateikiama informacija apie šias priemaišas ir jų maksimalias leistinas vertes bei tinkamą tyrimų metodą joms nustatyti. Tais atvejais, kai Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje esanti specifikacija gali būti nepakankama medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš leidimo prekiauti gavėjo tinkamesnės specifikacijos. Kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Leidimo prekiauti gavėjas pateikia šios farmakopėjos institucijoms išsamius tariamo netinkamumo įrodymus ir taikomas papildomas specifikacijas.

►C1 Tais atvejais, kai analizės metodikos yra pateikiamos Europos farmakopėjoje, ◄ šis aprašymas kiekviename atitinkamame skyriuje pakeičiamas tikslia nuoroda į monografiją (-as) arba bendrąjį skyrių (-us).

6) Tais atvejais, kai pradinės ir žaliavinės vaistinės medžiagos, veiklioji medžiaga (-os) arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) nėra aprašytos nei Europos farmakopėjoje, nei valstybės narės farmakopėjoje, gali būti pripažintas atitikimas trečiosios šalies farmakopėjos monografijai. ►C1 Tokiais atvejais pareiš-

▼M2

kėjas pateikia monografijos kopiją kartu su joje pateikiamų analizės metodikų validacija ir, jei reikia, verstu tekstu. ◄

7) Kai veiklioji medžiaga ir (arba) žaliavinė ir pradinė vaistinė medžiaga arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) yra Europos farmakopėjos monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti tinkamumo sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, ir pateikti jį atitinkamame šios dalies skirsnyje. Šie Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo sertifikatai turėtų pakeisti atitinkamus šio modulio atitinkamuose skirsniuose aprašytus duomenis. Gamintojas raštu pateikia pareiškėjui garantiją, kad gamybos procesas nebuvo keičiamas Europos vaistų kokybės direktoratui išdavus tinkamumo sertifikatą.

8) Tiksliai nustatytai veikliajai medžiagai veikliosios medžiagos gamintojas arba pareiškėjas gali paruošti atskirus

i) išsamaus gamybos proceso aprašymo;

ii) kokybės kontrolės gamybos metu ir

iii) ►C1 proceso validacijos ◄

dokumentus, kuriuos veikliosios medžiagos gamintojas pateikia tiesiai kompetentingai institucijai kaip pagrindinį veikliųjų medžiagų sąrašą.

Šiuo atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis, kurių šiam gali prireikti prisiimant atsakomybę už vaistą. ►C1 Gamintojas raštu patvirtina pareiškėjui, kad jis užtikrins kiekvienos gamybos serijos vientisumą ◄ ir neįspėjęs pareiškėjo nekeis gamybos proceso arba vaisto specifikacijų. Kompetentingoms institucijoms pateikiami tokius pakeitimus apibūdinantys dokumentai ir išsami informacija; šie dokumentai ir išsami informacija taip pat pateikiami pareiškėjui, jei jie susiję su ginčytina veikliosios medžiagos sąrašo dalimi.

9) Konkrečios priemonės, susijusios su gyvūnų spongiforminės encefalopatijos užkrato (medžiagos iš atrajojančių gyvūnų) perdavimo prevencija: kiekvienu gamybos proceso etapu pareiškėjas parodo, ar medžiagos atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje. Įrodant, kad vaistas atitinka minėtas Rekomendacijas, pateikiamas jo tinkamumo pagal atitinkamą Europos farmakopėjos monografiją sertifikatas, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, arba pateikiami tokį tinkamumą įrodantys moksliniai duomenys.

10) Atitinkamuose nurodymuose, bendrose Europos farmakopėjos monografijose ir bendruose skyriuose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie galimo užteršimo virusinės ar nevirusinės kilmės atsitiktinėmis medžiagomis rizikos įvertinimą.

11) Smulkiai aprašomi bet kokie specialūs aparatai arba įranga, kuri gali būti naudojama bet kuriame vaisto gamybos ir gamybos kontrolės etape.

12) Jei įmanoma ir jei būtina, medicinos įtaisai pažymimi CE ženklu, kurio reikalauja Bendrijos įstatymai.

Ypatingas dėmesys skiriamas šioms pasirinktoms sudedamosioms dalims.

3.2.1. *Veiklioji medžiaga (-os)*

3.2.1.1. Bendra ir papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas

a) Pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos nomenklatūrinį žymėjimą, įskaitant rekomenduojamą tarptautinį bendrinį pavadinimą (TBP), jei reikia, Europos farmakopėjos pavadinimą, cheminį pavadinimą (-us).

Pateikiama struktūrinė formulė, įskaitant santykinę ir absoliučią stereochemiją, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė. Biotechnologiniams vaistams, jei būtina, pateikiama amino rūgščių sekos schema ir santykinė molekulinė masė.

▼M2

Pateikiamas fizikos ir chemijos ir kitų atitinkamų veikliosios medžiagos ypatybių sąrašas, įskaitant biologinių vaistų biologinį veikimą.

b) Priede minimos pradinės vaistinės medžiagos, tai visos medžiagos, iš kurių pagaminama arba ekstrahuojama veiklioji medžiaga.

Biologinių vaistų pradinės vaistinės medžiagos – tai visos biologinės kilmės medžiagos, pavyzdžiui, mikroorganizmai, augalų arba gyvūnų organai ir audiniai, žmonių ar gyvūnų ląstelės ar skysčiai (įskaitant kraują ir plazmą) ir biotechnologiniu būdu sukurtos ląstelės (ląstelių substratai, nesvarbu, ar rekombinaciniai, ar ne, įskaitant pirmines ląsteles).

Biologinis vaistas – tai produktas, kurio veiklioji medžiaga yra biologinė medžiaga. Biologinė medžiaga – tai medžiaga, kuri pagaminta ar ekstrahuota iš biologinio šaltinio ir kurios apibūdinimas ir kokybės nustatymas siejamas tiek su fizikos, chemijos, biologijos tyrimais, tiek ir su gamybos procesu ir gamybos kontrole. Biologiniais vaistais laikomi šie vaistai: imunologiniai vaistai ir vaistai, išskirti iš žmogaus kraujo ir plazmos 1 straipsnio 4 ir 10 dalyse nustatyta tvarka; vaistai, išvardyti Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 priedo A dalyje; pažangaus gydymo vaistai, apibrėžti šio priedo IV dalyje.

Visos kitos medžiagos, naudojamos gaminti arba ekstrahuoti veikliąją (-ąsias) medžiagą (-as), bet iš kurių tiesiogiai veiklioji medžiaga neišskiriama, pavyzdžiui, reagentai, mitybinė terpė, serumas iš veršiuko embriono, priedai ir chromatografijoje naudojamos buferinės medžiagos, ir t. t. vadinamos žaliavinėmis medžiagomis.

3.2.1.2. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) gamybos procesas

a) Veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymas parodo pareiškėjo įsipareigojimą gaminti veikliąją medžiagą. Tam, kad gamybos procesas ir jo kontrolė būtų tiksliai aprašyti, agentūra išspausdina atitinkamas rekomendacijas.

b) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir nurodoma, kokiu proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Pateikiama informacija, parodanti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Išvardijamos žaliavinės medžiagos, aprašoma šių medžiagų kokybė ir kontrolė.

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, įskaitant rangovus, vardas, adresas ir atsakomybė, be to, kiekviena gamybai pasiūlyta vieta arba patalpos, naudojamos medžiagoms gaminti arba tirti.

c) Šie papildomi reikalavimai taikomi biologiniams vaistams

Apibūdinama pradinių vaistinių medžiagų kilmė ir istorija ir pateikiami atitinkami dokumentai.

Atsižvelgdamas į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos pernešimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad veiklioji medžiaga atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Kai naudojami ląstelių bankai, parodoma, kad ląstelių charakteristikos nuo jų naudojimo pradžios ir vėliau nepakito.

►C1 Pasėlių medžiagų, ląstelių bankų, serumo arba ◄ plazmos fondų ir kitų biologinės kilmės medžiagų pradinės vaistinės medžiagos, iš kurių gautos išvardytosios medžiagos, turi būti, jei tik įmanoma, ištirtos, ar jose nėra atsitiktinių medžiagų.

Jei potencialių atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos arba ►C1 inaktyvuojamos, be to, tai turi būti validuojama. ◄

▼C1

Kai įmanoma, vakcinos gamyba grindžiama pasėlių serijų sistema ir įkurtais ląstelių bankais. Bakterinėms ir virusinėms vakcinoms užkrečiamų medžiagų charakteristikos parodomos tiriant pasėlius. Gyvoms vakcinoms papildomai turi būti parodytas jų susilpnintų charakteristikų stabilumas pasėliuose; jei šio įrodymo nepakanka, susilpnintos charakteristikos parodomos ir gamybos metu.

▼M2

Apibūdinami iš žmogaus kraujo arba plazmos išskirti vaistai: apibūdinama jų pradinių vaistinių medžiagų kilmė, paėmimo kriterijai bei procedūros, transportavimas ir laikymas bei pateikiami dokumentai šio priedo III dalyje nustatyta tvarka.

Apibūdinamos gamybos patalpos ir įranga.

d) Reikalaujama pateikti informaciją apie palankius kriterijus ir tyrimus, atliktus kiekvienu kritiniu etapu, informaciją apie tarpinių junginių kokybę ►C1 ir kontrolę ir proceso validaciją ir (arba) įvertinimo tyrimus. ◄

e) Jei patogeniškų atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos ►C1 ir (arba) inaktyvuojamos, be to, tai turi būti validuota skirsnyje, kuriame kalbama apie saugos nuo virusų įvertinimą. ◄

f) Apibūdinami ir aptariami veikliąją medžiagą kuriant atsiradę esminiai gamybos proceso ir (arba) gamybos vietos pakeitimai.

3.2.1.3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas

Pateikiami duomenys, apibūdinantys veikliosios medžiagos (-ų) struktūrą ir kitas charakteristikas.

Remiantis fizikos ir chemijos ir (arba) imunochemijos ir (arba) biologiniais metodais, patvirtinama veikliosios medžiagos (-ų) struktūra, taip pat pateikiama informacija apie priemaišas.

3.2.1.4. Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė

Pateikiamos išsamios įprastinės veikliosios medžiagos (-ų) kontrolės nuostatos ir pateisinimas, kodėl pasirinktos būtent šios nuostatos, ►C1 be to, analizės metodai ir jų validacija. ◄

Pateikiami atskirų vaistų grupių, pagamintų kūrimo etape, kontrolės rezultatai.

3.2.1.5. Pamatiniai standartai arba medžiagos

Smulkiai apibūdinami paruošiamieji darbai ir identifikuojami standartai. Jei tinka, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga.

3.2.1.6. Veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistema

Pateikiamas veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistemos (-ų) apibūdinimas ir specifikacijos.

3.2.1.7. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) stabilumas

a) Sudaroma atliktų tyrimų rūšių, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė.

b) Tinkama forma pateikiami tikslūs stabilumo tyrimų rezultatai, ►C1 įskaitant informaciją apie analizės metodikas, naudotas duomenims gauti, šių metodikų validaciją. ◄

c) ►C1 Pateikiamas poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo. ◄

3.2.2. *Gatavas vaistas*

3.2.2.1. Gatavo vaisto aprašymas ir jo sudėtis

Pateikiamas gatavo vaisto aprašymas ir jo sudėtis. Informacija apima farmacinių formų apibūdinimą ir sudėtį, įskaitant visas sudedamąsias gatavo vaisto dalis, jų kiekį mato vienete, toliau išvardytų medžiagų sudedamųjų dalių funkcijas:

— veikliosios medžiagos (-ų),

▼M2

— bet kokios kilmės ir kiekio pagalbinių vaistą sudarančių sudedamųjų dalių įskaitant dažiklius, konservantus, pagalbines medžiagas, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, medžiagas, suteikiančias skonį ir kvapą, ir kt.,

▼C1

— vaistų, skirtų nuryti ar kitaip duoti pacientui, apvalkalų (kietos kapsulės, minkštos kapsulės, tiesiosios žarnos kapsulės, dengtos tabletės, plėvele dengtos tabletės ir kt.) sudedamųjų medžiagų,

▼M2

— ši informacija papildoma bet kokiais duomenimis, susijusiais su talpyklos tipu ir, jei reikia, jos uždarymo būdu, kartu pateikiant duomenis apie įtaisus, kuriuos naudojant vaistas bus vartojamas arba įvedamas ir kurie bus tiekiami kartu su vaistu.

Apibūdinant sudedamąsias vaisto dalis remiamasi įprastinėmis sąvokomis, nepaisant kitų 8 straipsnio 3 dalies c punkto reikalavimų:

— medžiagos, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje arba, jei taip nėra, valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, apibūdinamos pagal pagrindinį pavadinimą atitinkamoje monografijoje su nuoroda į naudojamą farmakopėją,

— kitoms medžiagoms apibūdinti užrašomas tarptautinis bendrinis pavadinimas (TBP), kurį rekomenduoja Pasaulio sveikatos organizacija arba, jei jo nėra, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio bendrinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją,

— dažikliams žymėti naudojamas „E“ ženklas, kuris šioms medžiagoms priskirtas 1977 m. gruodžio 12 d. Tarybos direktyva 78/25/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su dažikliais, kurių gali būti dedama į vaistus, suderinimo ([1]) ir (arba) 1994 m. birželio 30 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 94/36/EB dėl dažiklių naudojimo maisto produktuose ([2]).

Norint pateikti gatavo vaisto veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) kiekybinę sudėtį, reikia, atsižvelgiant į dominančių medikamentų formą, nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos masę arba vienai dozei, arba masės ar tūrio vienetui.

Mišinių arba derivatų formą turinčios aktyviosios medžiagos nustatomos tik pagal jų bendrąją masę ir, jeigu reikia, arba yra svarbu, pagal aktyviųjų vienetų arba molekulių vienetų masę.

Jei turintis veikliosios medžiagos vaistas pirmą kartą bet kurioje valstybėje narėje yra leidimo prekiauti paraiškos objektas, jo veikliosios medžiagos, kuri yra druska arba hidratas, kiekybinė sudėtis išreiškiama molekulės dalelės arba dalelių mase. Visų vėliau valstybėse narėse patvirtintų vaistų kiekybinė sudėtis išreiškiama tuo pačiu būdu tai pačiai veikliajai medžiagai.

Jei medžiagos neįmanoma apibūdinti pagal molekules, naudojami biologinį aktyvumą žymintys sutartiniai vienetai. Pasaulio sveikatos organizacijos numatytais atvejais naudojamas tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas. Jei tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.

3.2.2.2. ►C1 Farmacinė raida ◄

▼C1

Šiame skyriuje pateikiama informacija apie tyrimus, siekiant nustatyti, kad farmacinė forma, formuluotė, gamybos procesas, talpyklės uždarymo sistema, mikrobiologinės savybės ir vartojimo instrukcijos yra tinkami numatomai paskirčiai, apibrėžtai paraiškos leidimui prekiauti dokumentuose.

([1]) OL L 11, 1978 1 14, p. 18.
([2]) OL L 237, 1994 9 10, p. 13.

▼M2

Šiame skyriuje apibūdinami tyrimai skiriasi nuo įprastinių kontrolės būdų, atliekamų specifikacijoje nustatyta tvarka. ►C1 Identifikuojami ir apibūdinami kritiniai formuluotės parametrai ir procesų ypatumai, kurie gali būti svarbūs atgaminant serijas ◄, vaisto veiksmingumui ir kokybei. Jei reikia, iš paraiškos leidimui prekiauti dokumentų prie atitinkamų skirsnių pridedami papildomi duomenys: prie 4 dalies skirsnių (neklinikinių tyrimų ataskaitos) ir prie 5 dalies skirsnių (klinikinių tyrimų ataskaitos).

a) Pateikiami dokumentai apie veikliosios medžiagos suderinamumą su pagalbinėmis vaistą sudarančiomis dalimis ir pagrindinės veikliosios medžiagos fizikinės ir cheminės charakteristikos, kurios gali turėti įtakos gatavo vaisto veiksmingumui ir suderinamumui su įvairiomis veikliosiomis medžiagomis kombinuotuose produktuose.

b) Pateikiami dokumentai apie pagalbinių vaistą sudarančių dalių parinkimą, visų pirma pagal jų funkcijas ir koncentraciją.

c) Atsižvelgiant į jo įvedimo ir naudojimo būdus, aprašomas gatavo vaisto sukūrimas.

d) ►C1 Bet kokie pertekliniai kiekiai formuluotėje(-ėse) turi būti pagrįsti. ◄

e) Jei gatavo vaisto veiksmingumo parametrai siejasi su jo fizikinėmis, cheminėmis ir biologinėmis ypatybėmis, tai nurodoma ir patvirtinama dokumentais.

f) Pateikiama informacija apie gamybos proceso parinkimą ir optimizavimą, kartu nurodomi pagrindinių klinikinių partijų gamybos proceso (-ų) ir gatavo vaisto gamybos proceso skirtumai.

g) ►C1 Pateikiami dokumentai apie talpyklės ir jos uždarymo sistemos tinkamumą gatavam vaistui sandėliuoti, transportuoti ir vartoti. Gali reikėti įvertinti galimą vaisto ir talpyklės sąveiką. ◄

h) ►C1 Nesterilių ir sterilių produktų farmacinių formų specifinės mikrobiologinės savybės bei jų dokumentai turi atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus. ◄

i) Pateikiami dokumentai apie gatavo vaisto suderinamumą su skiedikliu (-iais) arba naudojamais dozavimo įtaisais, kad etiketėse būtų galima išdėstyti tinkamą papildomą informaciją.

3.2.2.3. Gatavo vaisto gamybos procesas

a) Pateiktas kartu su paraiška leidimui prekiauti gamybos metodo apibūdinimas, surašytas pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą, parengiamas taip, kad būtų galima susidaryti tikrą vaizdą apie atliekamas operacijas.

Todėl šiuose punktuose turi būti:

— paminėti įvairūs gamybos etapai, įskaitant proceso kontrolę ir atitinkamus priėmimo kriterijus, kad galima būtų įvertinti, ar šiai farmacinei formai pagaminti naudojami procesai galėtų sukelti neigiamus sudedamųjų dalių pakitimus,

— serijinės gamybos atveju – išdėstytos visos smulkmenos apie atsargumo priemones, kurių imtasi norint užtikrinti gatavo vaisto vienarūšiškumą,

— nurodyti eksperimentiniai tyrimai, patvirtinantys gamybos procesą, kai naudojami nestandartiniai gamybos metodai arba kai tai svarbu vaistui,

— steriliems vaistams – pateikiama smulki informacija apie naudojamus sterilizavimo procesus ir (arba) antiseptines procedūras,

▼C1

— tiksli gamybos serijos formulė.

▼M2

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi gamybai bei tyrimams.

▼M2

b) Pridedama smulki informacija apie vaisto patikrinimo bandymus, kurie gali būti atlikti tarpiniame gamybos proceso etape, ir gamybos proceso pastovumo garantija.

Šie bandymai yra būtini tikrinant vaisto ir jo formulės atitiktį tais atvejais, kai pareiškėjas pasiūlo analitinius gatavo vaisto tyrimo būdus, kurių analizės rezultatai neapima visų veikliųjų medžiagų (arba visų pagalbinių vaistą sudarančių dalių, kurioms taikomi tokie patys reikalavimai kaip ir veikliosioms medžiagoms).

Tai taikoma ir tada, kai gatavo vaisto kokybės kontrolė priklauso nuo proceso metu daromų kontrolės bandymų, ypač jei vaistą iš esmės apibrėžia jo paruošimo būdas.

c) Pateikiamas svarbiausių etapų ir svarbiausių analizės rezultatų, naudotų gamybos procese, ►C1 apibūdinimas, dokumentacija ir validacijos tyrimų rezultatai. ◄

3.2.2.4. Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė

a) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia pagalbinių vaistą sudarančių dalių gamybai, ir nurodoma, kokio proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Informacijoje turi atsispindėti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Dažikliai visais atvejais turi atitikti Direktyvų 78/25/EEB ir (arba) 94/36/EB reikalavimus. Be to, dažikliai atitinka grynumo kriterijus, nustatytus Direktyva 95/45/EB su paskutiniais pakeitimais.

b) Pateikiama smulki kiekvienos pagalbinės vaistą sudarančios dalies specifikacija ir pagrįstumas. ►C1 Analizės metodikos aprašomos ir tinkamai validuojamos. ◄

c) Ypatingas dėmesys skiriamas žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinėms vaistą sudarančioms dalims.

Atsižvelgiant į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad ir vaiste esančios pagalbinės vaistą sudarančios dalys atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, Komisijos paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Įrodyti, kad taikomos priemonės atitinka pirmiau minėtas Rekomendacijas, galima pateikiant arba tinkamumo sertifikatą atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai apie užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimą, arba pateikiant šį tinkamumą įrodančius mokslinius duomenis.

d) Naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalys:

►C1 Pirmą kartą vaisto gamybai arba naujam vartojimo būdui naudojamos pagalbinės vaistą sudarančios dalies (-ių) gamybos, ◄ apibūdinimo ir kontrolės duomenys kartu su dalinėmis nuorodomis į pagalbinę apsaugos informaciją tiek neklinikinę, tiek ir klinikinę, pateikiami pagal pirmiau aprašytą veikliosios medžiagos formą.

Pateikiamas dokumentas sudarytas iš tikslios cheminės, farmacinės ir biologinės informacijos. Ši informacija tvarkoma tokiu pat būdu, kaip 3 dalies skirsnis, skirtas veikliajai medžiagai (-oms).

Informacija apie naują pagalbinę vaistą sudarančią dalį (-is) gali būti pateikta atskiru ankstesnėse pastraipose apibūdintos formos dokumentu. Tais atvejais, kai pareiškėjas ir pagalbinės vaistą sudarančios dalies gamintojas yra skirtingi, minėtasis atskiras dokumentas pateikiamas pareiškėjui, kuris turi jį pateikti kompetentingai institucijai.

Dokumentų 4 modulyje pateikiama papildoma informacija apie naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalies toksiškumo tyrimus.

Klinikiniai tyrimai numatomi 5 modulyje.

3.2.2.5. Gatavo vaisto kontrolė

Gatavo vaisto kontrolei naudojama vaistų partija kaip vientisas vienetas, kuris sujungia visus farmacinės formos vaistus, pagamintus

▼M2

iš to paties pradinio medžiagos kiekio ir perėjusius tas pačias gamybos proceso ir (arba) sterilizacijos operacijas, arba, jeigu tai serijinė gamyba, visi vaistai, pagaminti per tą patį nustatytą laikotarpį.

Maksimalus priimtinas veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gatavame vaiste gamybos metu neviršija ± 5 %, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pateisinama.

▼C1

Pateikiama išsami informacija apie specifikacijas (išleidimą ir saugojimo laiką), pasirinkimo pagrįstumą, analizės ir validacijos metodus.

▼M2

3.2.2.6. Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos

Naudojami paruošiamieji darbai ir standartai identifikuojami ir smulkiai apibūdinami, jei nebuvo pateikti skirsniuose, skirtuose veikliajai medžiagai.

3.2.2.7. ►C1 Gatavo vaisto talpyklė ir uždarymo sistema ◄

▼C1

Apibūdinama talpyklė ir jos uždarymo sistema(-os), įskaitant pirminės pakuotės kiekvienos medžiagos identifikaciją ir jų specifikacijas. Specifikacijos apima apibūdinimą ir identifikaciją. Jei reikia, įtraukiami ne farmakopėjos metodai (tik validuoti).

▼M2

Pateikiamas trumpas nefunkcionalių pakuotės išorės medžiagų apibūdinimas. Pateikiama papildoma informacija apie funkcionalias pakuotės išorės medžiagas.

3.2.2.8. Gatavo vaisto stabilumas

a) Sudaroma atliktų tyrimų, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė;

b) ►C1 tinkama forma pateikiami išsamūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analizės metodikas, naudotas duomenims gauti, ir šių metodikų validaciją; ◄ vakcinų atveju, jei reikia, pateikiama informacija apie kumuliatyvinį stabilumą;

c) ►C1 pateikiamas poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo. ◄

4. 4 MODULIS. NEKLINIKINĖS ATASKAITOS

4.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 4 dalies bruožai šie:

— Turinys

— Tyrimų ataskaitos

— Farmakologija

— Pagrindinė farmakologinė dinamika

— Šalutinė farmakologinė dinamika

▼C1

— Saugumo farmakologija

▼M2

— Farmakologinės dinamikos sąveikos

— Farmakologinė kinetika

▼C1

— Analizės metodai ir validacijos protokolai

▼M2

— Absorbcija

— Pasiskirstymas

— Metabolizmas

— Šalinimas

— Farmakologinės kinetikos sąveikos (neklinikinės)

▼M2

— Kiti farmakologinės kinetikos tyrimai

— Toksikologija

— Vienkartinės dozės toksiškumas

— Daugkartinės dozės toksiškumas

— Genotoksiškumas

— *In vitro*

— *In vivo* (įskaitant pagalbinį toksikologinės kinetikos įvertinimą)

— Kancerogeniškumas

— Ilgalaikiai tyrimai

— Trumpalaikiai arba vidutinės trukmės tyrimai

— Kiti tyrimai

— Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

— Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

— Embriono-vaisiaus vystymasis

— Priešgimdyminis ir pogimdyminis vystymasis

— Tyrimai, kurių metu nustatomos dozės ir (arba) atliekami tolesni bandymai su jaunikliais (nesubrendę gyvūnai)

— Lokalinis toleravimas

— *Kiti toksiškumo tyrimai*

— Antigeniškumas

— Imunotoksiškumas

— Mechaniniai tyrimai

— Priklausomybė

— Metabolikai

— Priemaišos

— Kiti

— Bibliografinės nuorodos

4.2. **Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai**

Ypač reikia atkreipti dėmesį į šiuos atrinktus punktus.

1) Farmakologijos ir toksikologijos bandymai turi parodyti:

a) galimą vaisto toksiškumą ir bet kokį kitokį pavojingą arba nepageidaujamą toksišką poveikį, kuris gali atsirasti tam tikromis sąlygomis, kai vaistą vartoja žmonės; toks poveikis turi būti įvertintas atsižvelgiant į su juo susijusią patologinę būklę;

b) žmonėms skirto vaisto farmakologines ypatybes – tiek kokybės, tiek kiekybės. Visi rezultatai turi būti patikimi ir plačiai pritaikomi. Norint sukurti eksperimentų ir jų rezultatų įvertinimo metodus, gali būti, jei reikia, naudojamos matematikos ir statistikos procedūros.

Be to, svarbu suteikti informaciją klinikoms apie terapines ir toksikologines vaisto ypatybes.

2) Šio modulio reikalavimai tokiems biologiniams vaistams, kaip imunologiniai ir vaistams, išskirtiems iš žmonių kraujo arba plazmos, turėtų būti pritaikyti kiekvienam vaistui atskirai; todėl pareiškėjas pagrindžia atliktą tyrimų programą.

Sudarant tyrimų programą:

visi tyrimai, reikalaujantys vaistą skirti pakartotinai, atliekami atkreipiant dėmesį į galimą antikūnų indukciją ir jų interferenciją;

▼M2

atsižvelgiama į reprodukcinės funkcijos, embriono-vaisiaus ir perinatalinio toksiškumo, mutageninio potencialo ir kancerogeninio potencialo tyrimą. ►C1 Tais atvejais, kai inkriminuojamos kitos nei veikliojo(-iosios) medžiaga(-os) sudedamosios dalys, jų pašalinimo validacija gali pakeisti tokį tyrimą. ◄

3) Ištiriama pirmą kartą farmacijoje naudojamų pagalbinių vaistą sudarančių dalių toksikologija ir farmakologinė kinetika.

4) Atsižvelgiama į susiskaidymo produktų toksikologiją, jei juos sandėliuojant galimas žymus vaisto susiskaidymas.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakologiniai tyrimai vyksta dviem skirtingomis kryptimis.

— Pirma, tinkamai ištiriami ir apibūdinami veiksmai, susiję su siūlomu terapiniu naudojimu. ►C1 Jei įmanoma, atliekama pripažinta ir validuota tiek *in vivo,* tiek *in vitro* analizė. ◄ Nauji eksperimentų metodai turi būti apibūdinti taip smulkiai, kad būtų įmanoma juos naudoti pakartotinai. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės-veiksmingumo kreives, laiko-veiksmingumo kreives ir t. t. Jei įmanoma, palyginami panašaus terapinio veikimo medžiagos arba medžiagų duomenys.

— Antra, pareiškėjas ištiria medžiagos galimą nepageidautiną farmakologinės dinamikos poveikį fiziologinėms funkcijoms. Šie tyrimai atliekami esant tokiam terapiniam poveikiui, kokio tikimasi ar didesniam. Jei eksperimentų metodai nėra įprasti, juos reikia apibūdinti taip smulkiai, kad būtų galima juos ir vėl panaudoti, o tyrėjas turi nustatyti jų pagrįstumą. Ištiriami bet kokie įtartini reakcijų pokyčiai pakartotinai įvedus medžiagos.

Vaisto farmakologinės dinamikos sąveikai tirti atliekami veikliosios medžiagos derinių tyrimai gali būti paskatinti arba farmakologinių prielaidų, arba terapinio poveikio indikacijų. Pirmuoju atveju farmakologinės dinamikos tyrimas parodo tas sąveikas, kurios derinius galėtų padaryti svarius gydymui. Antruoju atveju, jei atliekant terapinius eksperimentus siekiama mokslinio derinių patvirtinimo, tyrimas nustato, ar laukiamą derinio poveikį galima parodyti su gyvūnais, be to, ištiriama bent bet kokio šalutinio poveikio svarba.

4.2.2. *Farmakologinė kinetika*

Farmakologinė kinetika – tai veikliosios medžiagos ir jos metabolitų likimo organizme tyrimas, aprėpiantis šių medžiagų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą (biotransformaciją) ir šalinimą.

Šios skirtingos fazės gali būti tiriamos daugiausia fizikos, chemijos arba, jei įmanoma, biologijos metodais, be to, stebimas faktinis pačios medžiagos farmakologinės dinamikos aktyvumas.

Informacija apie pasiskirstymą ir šalinimą gali būti reikalinga visais atvejais, kai tokie duomenys būtini siekiant nustatyti chemoterapinių medžiagų (antibiotikai ir kt.), ir medžiagų, kurių vartojimas priklauso ne nuo farmakologinio dinaminio poveikio (pvz., įvairios medžiagos, skirtos diagnostikai ir kt.), dozę žmonėms.

Taip pat gali būti atliekami *in vitro* tyrimai, leidžiantys nustatyti žmogiškos kilmės medžiagų naudojimo privalumus, lyginant su gyvūninės kilmės medžiagomis (t. y. baltymų surišimas, metabolizmas, vaisto sąveika su vaistu).

Būtini visų farmakologiškai veiklių medžiagų farmakologinės kinetikos tyrimai. Žinomų medžiagų, kurios buvo ištirtos pagal šios direktyvos nuostatas, naujiem deriniams farmakologinės kinetikos tyrimai gali būti nebūtini, jei tai matyti iš toksiškumo bandymų ir terapinių eksperimentų.

Farmakologinės kinetikos programa sukuriama taip, kad būtų galima palyginti ir ištirti tiek gyvūnus, tiek žmones.

4.2.3. *Toksikologija*

a) Vienkartinės dozės toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas – tai kiekybinis ir kokybinis tyrimas toksinių reakcijų, kurios gali atsirasti vieną kartą įvedus veikliąją medžiagą arba medžiagas, esančias vaiste, tokiomis pačiomis

▼M2

porcijomis ir turinčiomis tas pačias fizikines bei chemines savybes, kurias jos turi ir tikrajame vaiste.

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas turi būti atliekamas pagal atitinkamus agentūros išleistus nurodymus.

b) Pakartotinės dozės toksiškumas

Pakartotinės dozės toksiškumo bandymai daromi tam, kad būtų atskleisti bet kokie fiziologiniai ir (arba) anatominiai patologiniai pakitimai, sukelti pakartotinai įvedus tiriamą veikliąją medžiagą arba veikliųjų medžiagų derinį, be to, kad būtų galima nustatyti, kokia šių pakitimų ir dozės priklausomybė.

Pageidautina, kad būtų atliekami du bandymai: vienas trumpalaikis, trunkantis dvi – keturias savaites, kitas – ilgalaikis. Šio trukmė priklauso nuo klinikinio naudojimo sąlygų. Jo tikslas yra apibūdinti galimą neigiamą poveikį, kuriam turėtų būti skirtas dėmesys atliekant klinikinius tyrimus. Bandymo trukmė apibrėžta atitinkamuose agentūros išleistuose reikalavimuose.

c) Genotoksiškumas

Mutageninio ir klastogeninio potencialo tyrimų tikslas yra atskleisti individų arba ląstelių genetinius pakitimus, kuriuos gali sukelti medžiaga. Mutageninės medžiagos gali būti pavojingos sveikatai, kadangi mutageno poveikis didina embriono mutacijų riziką, sukelia paveldimus sutrikimus ir didina somatinių mutacijų, įskaitant ir tas, dėl kurių išsivysto vėžys, riziką. Šie tyrimai privalomi visoms naujoms medžiagoms.

d) Kancerogeniškumas

Bandymai kancerogeniškumui nustatyti paprastai reikalaujami:

1. Kai vaisto klinikinis vartojimas tęsiasi visą paciento gyvenimą tiek vartojant jį nuolat, tiek ir pakartotinai su pertrūkiais.

2. Rekomenduojami kai kuriems vaistams, jei kyla abejonių dėl jų kancerogeninio potencialo, pvz., atsižvelgiant į tos pačios klasės arba panašios struktūros vaisto tyrimų rezultatus arba remiantis įrodymais, gautais iš pakartotos dozės toksiškumo tyrimų.

3. Aiškiai genotoksiškų junginių tyrimai nėra būtini, nes daroma prielaida, kad tai yra bendri visoms rūšims kancerogenai, žalingi žmonėms. Jei tokį vaistą ketinama žmogui skirti nuolat, būtini nuolatiniai tyrimai, kurie leistų anksti aptikti tumorogeninį poveikį.

e) Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekami atitinkami tyrimai, kuriais bandoma nustatyti galimą neigiamą poveikį patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai, kartu tiriant žalingą poveikį palikuonims.

Šie bandymai apima poveikio suaugusių patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai tyrimus, toksinio ir teratogeninio poveikio tyrimus visose vystymosi stadijose nuo apvaisinimo iki lytinės brandos, be to, nematomą poveikį, kai tiriamas vaistas buvo skiriamas nėščiai moteriai.

Šie bandymai gali būti nebūtini, jei tai atitinkamai patvirtina.

Atsižvelgiant į reikalaujamą vaisto vartojimą, gali prireikti papildomų skiriamo vaisto įtakos jauniklių vystymuisi tyrimų.

Embriono-vaisiaus toksiškumo tyrimai atliekami dviem žinduolių rūšims, viena iš kurių – ne graužikai. Perinataliniai ir pogimdyminiai tyrimai atliekami bent su viena rūšimi. Jei žinoma, kad vaisto metabolizmas tam tikroje rūšyje yra panašus į jo metabolizmą žmoguje, pageidautina, kad ši rūšis būtų įtraukta į tyrimą. Taip pat pageidautina, kad viena iš rūšių sutaptų su naudota pakartotos dozės toksiškumo tyrimuose.

Kuriant tyrimų metmenis atsižvelgiama į mokslo žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

f) Lokalinis toleravimas

Lokalinio toleravimo tyrimų tikslas yra išsiaiškinti, ar vaistus (tiek veikliosios medžiagos, tiek pagalbinės vaistą sudarančios medžiagos) toleruoja kūno dalys, kurios gali susiliesti su vaistu jį įvedant klinikinio

▼M2

vartojimo metu. Tyrimo tikslas yra bet kokį vaisto mechaninį arba grynai fizikinį ir cheminį poveikį atskirti nuo toksikologinio arba farmakologinės dinamikos poveikių.

Lokalinio toleravimo tyrimai atliekami su žmonėms sukurtais preparatais, naudojant rišamąją medžiagą ir (arba) pagalbines vaistą sudarančias dalis kontrolinės grupės (-ių) gydymui. Jei reikia, įtraukiama teigiamo poveikio kontrolinė (etaloninė) medžiaga.

Lokalinio toleravimo tyrimų planavimas (pasirinktos rūšys, trukmė, dažnumas ir įvedimo būdas, dozės) priklausys nuo norimų tirti klausimų ir klinikiniam vartojimui siūlomų įvedimo būdų. Jei reikia, atliekami vietinių pažeidimų grįžtamumo tyrimai.

►C1 Gyvūnų tyrimai gali būti pakeisti validuotais *in vitro* bandymais su sąlyga, ◄ kad bandymų rezultatai, atsižvelgiant į saugumo reikalavimus, yra tiek pat kokybiški ir naudingi.

Jautrinantis odai skirtų cheminių preparatų (pvz., odos, rektinis, vaginalinis) poveikis įvertinamas laikantis bent jau vienos dabar galimų bandymų sistemos (jūrų kiaulytės tyrimų rezultatai arba vietinio limfmazgio tyrimų rezultatai).

5. 5 MODULIS. KLINIKINIŲ TYRIMŲ ATASKAITOS

5.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 5 dalies bruožai šie:

— Klinikinių tyrimų ataskaitų turinys

— Visų klinikinių tyrimų lentelė

— Klinikinių tyrimų ataskaitos

  — Biofarmakologinių tyrimų ataskaitos

    — Biologinio tinkamumo tyrimų ataskaitos

    — Lyginamosios biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties tyrimų ataskaitos

    — *In vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaita

    — Bioanalitinių ir analitinių tyrimo metodų ataskaitos

  — Tyrimų, susijusių su farmakologinės kinetikos naudojimu žmogiškos kilmės biomedžiagoms, ataskaitos

    — Plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos

    — Kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos

    — Kitų žmogiškos kilmės biomedžiagų tyrimų ataskaitos

  — Žmonių farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos

    — Sveiko žmogaus farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos

    — Ligonio farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos

    — Būdingų farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos

    — Neesminių farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos

    — Gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos

  — Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimų ataskaitos

    — Sveiko žmogaus farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos

    — Ligonio farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos

  — Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos

▼M2

— Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

— Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

— Daugiau nei vieno tyrimo metu surinktų duomenų analizės ataskaitos, įskaitant bet kokią formaliai įtrauktą analizę, meta analizę ir jungiamąją analizę

— Kitų tyrimų ataskaitos

— *Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos*

— Bibliografinės nuorodos

5.2. **Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai**

Ypač reikia atkreipti dėmesį į šiuos atrinktus punktus.

a) Pagal 8 straipsnio 3 dalies i punktą bei 10 straipsnio 1 dalį pateikiama išsami klinikinė informacija turi suformuoti tinkamai pagrįstą ir moksliškai patvirtintą nuomonę, ar vaistas atitinka pagrindinius kriterijus, kad būtų galima išduoti leidimą prekiauti. Todėl reikalaujama, kad būtų pranešta apie visus klinikinius bandymus, tiek palankius, tiek nepalankius vaistui.

b) Klinikiniai bandymai turi visuomet vykti po atitinkamų su gyvūnais atliekamų farmakologinių ir toksikologinių bandymų šio priedo 4 modulyje nustatyta tvarka. Tyrėjas turi būti susipažinęs su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų išvadomis, todėl pareiškėjas turi pateikti jam bent jau tyrėjo brošiūrą, kurioje turėtų būti visa iš anksčiau žinoma informacija apie pradedamus daryti bandymus, įskaitant cheminius, farmakologinius ir biologinius duomenis, be to, bandymų su gyvūnais toksikologinius, farmakologinės kinetikos bei farmakologinės dinamikos duomenis ir ankstesnių klinikinių bandymų, kurių atitinkami duomenys pagrįstų siūlomų bandymų pobūdį, mastą ir trukmę, rezultatus; pareikalavus pateikiamos pilnos farmakologijos ir toksikologijos ataskaitos. Prieš pradedant bandymus su žmogiškos arba gyvūninės kilmės medžiagomis pasitelkiamos visos turimos priemonės, kad būtų apsisaugota nuo infekcijų sukėlėjų pernešimo.

c) Leidimo prekiauti gavėjai turi paruošti kitokių nei žmogaus ligos istorija būtinų klinikinių bandymų dokumentus (įskaitant susirgimų ataskaitų formas), kuriuos duomenų savininkai turi saugoti:

— bent jau 15 metų užbaigus arba nutraukus bandymus,

— arba bent dvejus metus po paskutinio Europos bendrijos leidimo prekiauti išdavimo ir kai Europos bendrijoje nėra laukiančių sprendimo arba svarstomų paraiškų leidimui gauti,

— arba bent jau dvejus metus formaliai nutraukus klinikinį tiriamojo vaisto kūrimą.

Laikantis galiojančių įstatymų, žmogaus ligos istorija turėtų būti išsaugota maksimalų laiką, nustatytą ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms.

Dokumentai gali būti saugomi ilgesnį laikotarpį, jei tai nurodo galiojantys priežiūros reikalavimai arba sutartis su rėmėju. Rėmėjas privalo pranešti ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms, nuo kada šių dokumentų saugoti nebereikia.

Rėmėjas arba kiti duomenų savininkai saugo visą su bandymais susijusią dokumentaciją, kol vaistas yra patvirtinamas. Į šią dokumentaciją įeina: bandymų protokolas, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą, kontrolinį vaistą ir (arba) naudojamą *placebo*, standartinę veiklos procedūrą; visas raštu pateiktas nuomones apie protokolą ir procedūras, tyrėjo brošiūrą, ataskaitos formos apie kiekvieną bandomąjį subjektą, galutinė ataskaita ir, jei yra, audito sertifikatas (-ai). Kai vaistas netenka patvirtinimo, rėmėjas arba vėlesnis savininkas saugo galutinę ataskaitą dar penkerius metus.

Bandymams, atliekamiems Europos bendrijoje, leidimo prekiauti gavėjas pasirūpina visomis papildomomis su dokumentacijos archy-

▼M2

vavimu susijusiomis priemonėmis, laikydamasis Direktyvos 2001/20/EB ir kruopščiai vykdydamas reikalavimus.

Dokumentais pažymimas bet koks duomenų savininko pasikeitimas.

Atitinkamų institucijų reikalavimu pateikiami visi duomenys ir dokumentai.

d) Išsami informacija apie kiekvieną klinikinį bandymą turi būti pakankamai smulki, kad būtų galima susidaryti objektyvią nuomonę:

— bandymų protokolas, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą,

— jei yra, audito sertifikatas (-ai),

— tyrėjų sąrašas, kuriame kiekvienas tyrėjas nurodo savo vardą ir pavardę, adresą, einamas pareigas, kvalifikaciją ir klinikines pareigas, šalį, kurioje bandymai buvo atliekami, ir sutvarkytą informaciją atskirai apie kiekvieną pacientą, įskaitant ataskaitų apie kiekvieną tiriamąjį formas,

— tyrėjo, o daugiaplanių bandymų atveju – visų tyrėjų arba tyrėjo koordinatoriaus (vadovo) pasirašytą galutinę ataskaitą.

e) Kompetentingoms institucijoms pateikiama išsami klinikinė informacija, susijusi su pirma išvardytais klausimais. Pareiškėjas gali neįtraukti dalies šios informacijos į sutartį su kompetentingomis institucijomis. Pareikalavus pateikiami visi dokumentai.

Savo išvadomis apie eksperimentinius duomenis tyrėjas išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą naudojant jį normaliomis sąlygomis, jo leistiną nuokrypį, efektyvumą ir pateikia bet kokią kitą naudingą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimą ir vidutinę gydymo trukmę, be to, apie bet kokias atsargumo priemones, kurių reikėtų imtis gydymo metu, ir klinikinius perdozavimo simptomus. Daugiaplanių tyrimų rezultatų ataskaitoje pateikdamas savo išvadas tyrėjas vadovas visų centrų vardu išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą.

f) Apibendrinami kiekvieno bandymo klinikiniai stebėjimai pažymint:

1) gydytų žmonių skaičių ir lytį;

2) tiriamų pacientų grupių parinkimą ir pasiskirstymą pagal amžių ir palyginamuosius bandymus;

3) iš bandymų pirma laiko pašalintų pacientų skaičių ir tokio pašalinimo priežastis;

4) jeigu atliekami kontroliuojami bandymai laikantis pirma išvardytų sąlygų, – ar kontrolinė grupė:

— negavo gydymo kurso,

— gavo *placebo*,

— gavo kitą žinomo veikimo vaistą,

— gavo kitokį, nei terapija vaistu, gydymo kursą;

5) pastebėtų neigiamų reakcijų dažnumą;

6) informaciją apie galimus padidintos rizikos pacientus, t. y. senyvus žmones, vaikus, nėščias moteris arba moteris, kurioms tuo metu yra mėnesinės, arba tuos, kurių psichologinė ar patologinė būklė reikalauja specialaus įvertinimo;

7) efektyvumo parametrus arba įvertinimo kriterijus ir rezultatus, gautus pagal šiuos parametrus;

8) statistinius rezultatų įvertinimus, kai to reikalauja bandymų planas ir kintamieji tyrimų faktoriai;

g) Be to, tyrėjas visuomet pateikia savo stebėjimų rezultatus apie:

1) bet kokius pacientų pripratimo, liguisto potraukio arba sunkaus atpratimo nuo vaisto požymius;

▼M2

2) bet kokią pastebėtą sąveiką su kitais tuo pat metu skirtais vaistais;

3) kriterijus, apibrėžiančius kai kurių pacientų pašalinimą iš bandymų;

4) mirties atvejus bandymų metu arba vėlesniu laikotarpiu.

h) Išsami informacija apie naujus vaistų derinius turi sutapti su reikalaujama informacija apie naujus vaistus, įskaitant duomenis apie derinių saugumą ir veiksmingumą.

i) Turi būti paaiškinta, kodėl duomenys visiškai arba iš dalies nepateikti. Jei atliekant bandymus gaunami nelaukti rezultatai, turi būti atlikti ir įvertinti papildomi toksikologiniai ir farmakologiniai bandymai.

j) Jei vaistas numatomas skirti ilgą laiko tarpą, pateikiama išsami informacija apie bet kokius farmakologinio poveikio pasikeitimus, atsiradusius pakartotinai jo įvedus, be to, apie dozės ilgalaikiam vartojimui nustatymą.

5.2.1. *Biofarmakologiniai tyrimai*

Pateikiamos biotinkamumo tyrimų ataskaitos, lyginamojo biotinkamumo, biologinės atitikties tyrimų ataskaitos, *in vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaitos bei bioanalitiniai ir analitiniai metodai.

Be to, kai būtina, atliekamas biotinkamumo įvertinimas, kad būtų galima parodyti vaisto biologinę atitiktį, kaip apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkte.

5.2.2. *Tyrimų, susijusių su farmakologine kinetika naudojančia žmogiškos kilmės biomedžiagas, ataskaitos*

Šiame priede žmogiškos kilmės biomedžiagomis laikomi bet kokie baltymai, ląstelės, audiniai ir kitos panašios žmogiškos kilmės medžiagos, kurios naudojamos *in vitro* arba *ex vivo* vaisto farmakologinės kinetikos savybėms įvertinti.

Tam pateikiamos plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos, kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos, be to, kitų žmogiškos kilmės biomedžiagų tyrimų ataskaitos.

5.2.3. *Žmonių farmakologinės kinetikos tyrimai*

a) Apibūdinamos tokios farmakologinės kinetikos charakteristikos:

— absorbcija (greitis ir laipsnis),

— pasiskirstymas,

— metabolizmas,

— šalinimas.

Apibūdinamos kliniškai svarbios savybės, įskaitant dozių režimui nustatyti naudojamus kinetikos duomenis, pirmiausia pacientams, priklausantiems rizikos grupei, taip pat žmonių ir gyvūnų rūšių, naudotų atliekant ikiklinikinius tyrimus, duomenų skirtumai.

Be tipinių daugelio mėginių farmakologinės kinetikos tyrimų, gyventojų farmakologinės kinetikos analizė, paremta išsklaidytu mėginių ėmimu tyrimų metu, taip pat gali būti panaudota sprendžiant klausimus apie tai, kaip esminiai ir neesminiai veiksniai prisideda prie dozės ir farmakologinės kinetikos tarpusavio ryšių kintamumo. Pateikiamos sveikų žmonių ir ligonių farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų, farmakologinės kinetikos tyrimų, kuriais siekiama įvertinti esminių ir neesminių veiksnių poveikį ir gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos.

b) Jei paprastai vaistas įvedamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie tokius bendro įvedimo bandymus, atliktus norint parodyti galimus farmakologinio poveikio pokyčius.

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

▼M2

5.2.4. *Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimai*

a) Farmakologinės dinamikos poveikio ir veiksmingumo koreliacija apibūdinama nurodant:

— dozės ir reakcijos santykį ir trukmę,

— dozavimo ir įvedimo sąlygų patvirtinimą,

— jei įmanoma, poveikio būdą.

Apibūdinamas farmakologinės dinamikos poveikis, nesusijęs su vaisto veiksmingumu.

Farmakologinės dinamikos poveikio žmonėms pateikimas savaime nėra pakankamas išvadų apie bet kokį galimą terapinį poveikį įrodymas.

b) Jei paprastai vaistas skiriamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie bandymus, atliktus norint parodyti įmanomus farmakologinio poveikio pasikeitimus skiriant vaistus bendrai.

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

5.2.5. *Efektyvumo ir saugumo tyrimai*

5.2.5.1. Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

Apskritai klinikiniai tyrimai atliekami kaip kontroliuojami klinikiniai tyrimai, jei galima, randomizuojami lyginant su *placebo* ir su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu; bet kuris kitas planas turi būti patvirtintas. Kiekvienu atveju kontrolinių grupių gydymas skirsis ir priklausys nuo etinių principų ir gydymo srities; todėl kai kuriais atvejais būtų tikslingiau lyginti naujo vaisto veiksmingumą su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu nei su *placebo* medžiagos poveikiu.

1) Jei įmanoma, ir ypač tyrimuose, kuriuos atliekant vaisto veiksmingumo neįmanoma objektyviai išmatuoti, stengiamasi išvengti šališkumo, pasitelkus randomizacijos ir dvigubo kodavimo metodus.

2) Tyrimų protokole turi būti nuodugniai apibūdinami taikytini statistiniai metodai, nurodytas pacientų skaičius ir paaiškintas jų įtraukimo pagrindas (įskaitant tyrimų reikšmės apskaičiavimą), naudotinos svarbos lygis ir statistinio vieneto apibūdinimas. Dokumentais pagrindžiamos priemonės šališkumui išvengti, ypač taikant randomizacijos metodus. Didelis žmonių, dalyvaujančių tyrime skaičius, neturi būti laikomas tinkamai kontroliuojamo tyrimo pakaitu.

Duomenys apie saugumą persvarstomi atsižvelgiant į Komisijos išleistus reikalavimus, visų pirma atkreipiant dėmesį į atvejus, kai keičiama dozė arba reikia lygiagretaus gydymo kitais vaistais, kai galimos pavojingos neigiamos pasekmės ar pacientai pašalinami iš tyrimų arba miršta. Bet kokie didesnės rizikos pacientai ar pacientų grupė yra identifikuojami, o ypatingas dėmesys skiriamas potencialiai pažeidžiamiems pacientams, kurių gali dalyvauti nedaug, pvz., vaikams, nėščioms moterims, silpniems senyviems žmonėms, pastebimų metabolizmo arba išskyrimo anomalijų turintiems žmonėms ir t. t. Pateikiamos galimų vaisto vartojimo būdų saugumo įvertinimo išvados.

5.2.5.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus iš daugiau nei vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos

Pateikiamos šios ataskaitos.

5.2.6. *Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos*

Jei vaistas jau patvirtintas trečiosiose šalyse, pateikiama informacija, kai įmanoma, susiejant ją su vartojimo dažnumu, apie neigiamas reakcijas, susijusias su vaistu, ir vaistus, į kurių sudėtį įeina ta pati veiklioji medžiaga (-os).

5.2.7. *Susirgimų ataskaitų formos ir pacientų sąrašai*

Laikantis agentūros išleistuose atitinkamuose reikalavimuose nustatytos tvarkos, susirgimų ataskaitų formų ir pacientų sąrašų duomenys paruošiami ir pateikiami ta pačia tvarka, kaip klinikinių tyrimų ataskaitos, ir įtraukiami į tyrimų medžiagą.

▼M2

II DALIS

KONKRETŪS LEIDIMO PREKIAUTI DOKUMENTAI IR REIKALAVIMAI

Dėl ypatingų kai kurių vaistų savybių visi reikalavimai, nustatyti šio priedo I dalyje, paraiškos leidimui prekiauti dokumentams turi būti atitinkamai pritaikyti. Atsižvelgdamas į konkrečias sąlygas, pareiškėjas pateikia tinkamai pritaikytus dokumentus.

1. ►C1 PRIPAŽINTAS MEDICININIS VARTOJIMAS ◄

►C1 Vaistams, kurių veikliosios(-iųjų) medžiagos(-ų) medicininis vartojimas yra pripažintas, kaip tai apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunktyje, ir pripažintas jų veiksmingumas bei pakankamas saugumas, ◄ taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės.

Pareiškėjas pateikia 1, 2 ir 3 modulius, kaip nurodyta šio priedo I dalyje.

4 ir 5 moduliuose pateikiama išsami mokslinė bibliografija, apibūdinanti neklinikines ir klinikines charakteristikas.

▼C1

Taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės siekiant parodyti pripažintą medicininį vartojimą:

▼M2

a) ►C1 Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti norint nustatyti vaisto sudedamųjų dalių pripažintą medicininį vartojimą, yra tokie: ◄

— laikotarpio, kurio metu medžiaga buvo vartojama, trukmė,

— kiekybiniai medžiagos vartojimo aspektai,

— mokslinio susidomėjimo medžiagos panaudojimu lygis (atspindimas paskelbtoje mokslinėje literatūroje) ir

— mokslinių vertinimų darna.

▼C1

Todėl įvairių medžiagų pripažintam medicininiam vartojimui nustatyti gali reikėti skirtingos trukmės laikotarpių. Tačiau bet kuriuo atveju laikotarpis, kurio reikia vaisto sudedamosios dalies pripažintam medicininiam vartojimui nustatyti, neturi būti trumpesnis nei dešimt metų nuo pirmo sistemingo ir dokumentais patvirtinto tos medžiagos, kaip vaisto, vartojimo Bendrijoje pradžios.

▼M2

b) Pareiškėjo pateikta dokumentacija turi apimti visus saugumo ir (arba) veiksmingumo įvertinimo klausimus, įskaitant atitinkamos literatūros apžvalgą, be to, atsižvelgti į tyrimus prieš pateikimą į rinką ir po jo ir paskelbtą mokslinę literatūrą apie epidemiologinius, o ypač – palyginamuosius epidemiologinius, tyrimus. Turi būti pateikti visi tiek vaistui palankūs, tiek nepalankūs dokumentai. ►C1 Atsižvelgiant į pripažinto medicininio vartojimo reikalavimus, ◄ ypač svarbu paaiškinti, kad bibliografinės nuorodos į kitus informacijos šaltinius (laikotarpio po pateikimo į rinką tyrimus, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), o ne tik duomenys, susiję su tyrimais ir bandymais, gali būti laikomos svariu vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei paraiškoje pakankamai gerai paaiškinami ir patvirtinami naudotos informacijos šaltiniai.

c) Ypatingas dėmesys turi būti kreipiamas į bet kokią trūkstamą informaciją, taigi privalu pagrįsti, kodėl, net ir nesant kai kurių tyrimų, gali būti užtikrintas pakankamas saugumo ir (arba) veiksmingumo lygis.

d) Neklinikinės ir (arba) klinikinės apžvalgos turi paaiškinti bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo parduoti vaisto, svarbą. Turi būti įvertinta, ar tirtasis vaistas laikytinas panašiu į vaistą, kuriam, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška leidimui prekiauti.

e) Ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo į rinką patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turėtų skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį.

▼M2

2. IŠ ESMĖS PANAŠŪS VAISTAI

a) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto i papunktį (iš esmės panašūs vaistai), turi būti įtraukti duomenys, nurodyti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduliuose tuo atveju, kai pareiškėjas turi originalaus leidimo prekiauti gavėjo sutikimą daryti nuorodas į 4 ir 5 modulių turinį.

b) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunktį (iš esmės panašūs vaistai, t. y. tos pačios rūšies), turi būti įtraukti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduliuose nurodyti duomenys, parodantys biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį originaliajam vaistui tuo atveju, kai pastarasis nėra biologinis vaistas (žr. II dalį, 4 panašūs biologiniai vaistai).

Neklinikinės (ar klinikinės) apžvalgos (ar suvestinės) apie šiuos vaistus turėtų skirti ypatingą dėmesį šiems dalykams:

— tvirtinimo apie esminį panašumą pagrindui,

▼C1

— veikliosios medžiagos gamybos serijose ir gatavame vaiste esančių priemaišų (ir, kai reikia, skaidymosi produktų, susidarančių sandėliuojant), kurių buvimas numatytas produkte, kuriuo bus prekiaujama, santraukai, bei šių priemaišų įvertinimui,

▼M2

— biologinės atitikties tyrimų įvertinimą arba pagrindimui, kodėl tyrimai nebuvo atlikti, atsižvelgiant į nurodymus dėl biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties,

— paskelbtos literatūros, susijusios su medžiaga ir dabartine paraiška, sąrašo atnaujinimui. Taip pat gali būti komentuojami straipsniai iš apžvalginių žurnalų,

— ►C1 bet kokiam produkto charakteristikų santraukoje nežinomam arba iš vaisto savybių ir (arba) jo terapinės grupės numanomam tvirtinimui, ◄ kuris turėtų atsispindėti neklinikinėse (ar klinikinėse) apžvalgose (ar suvestinėse) ir būtų pagrįstas informacija iš paskelbtos literatūros ir (arba) papildomų tyrimų,

— papildomiems duomenims, įrodantiems įvairių druskų, esterių arba derivatų, esančių patvirtintoje veikliojoje medžiagoje, saugumo ir veiksmingumo ypatybių lygiavertiškumą, kuriuos, tvirtindamas esminį panašumą, jei įmanoma, turėtų pateikti pareiškėjas.

3. KONKREČIOSE SITRUACIJOSE REIKALAUJAMI PAPILDOMI DUOMENYS

Kai iš esmės panašaus vaisto veiklioji medžiaga turi tokią pačią gydomąją dalį, kaip ir atitinkamas originalus patvirtintas vaistas, susijęs su skirtingos druskos/esterio komplekso/derivato buvimu, parodoma, kad nėra jokių šios dalies farmakologinės kinetikos, farmakologinės dinamikos ir (arba) toksiškumo pakitimų, kurie turėtų įtakos medžiagos saugumo (veiksmingumo) lygiui. Jei taip nėra, šis junginys turi būti traktuojamas kaip kita veiklioji medžiaga.

Kai vaistas numatomas įvairioms terapijoms arba pateikiamas nevienoda farmakologine forma, gali būti skiriamas įvairiais būdais, įvairiomis dozėmis ar naudojamas skirtingiems dozavimo tyrimams, pateikiami atitinkamų toksikologijos ir farmakologijos bandymų ir (arba) klinikinių tyrimų rezultatai.

4. PANAŠŪS BIOLOGINIAI VAISTAI

Biologinių vaistų atveju 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunkčio reikalavimai gali būti nepakankami. Jei iš esmės panašių (tos pačios rūšies) vaistų atveju būtina informacija neleidžia parodyti, kad dveji biologiniai vaistai yra panašaus pobūdžio, pateikiami papildomi, visų pirma apibūdinantys juos toksikologiniu ir klinikiniu požiūriu duomenys.

Kai nepriklausomas pareiškėjas, pasibaigus duomenų apsaugos laikui, pateikia paraišką leidimui prekiauti šio priedo I dalies 3.2 punkte apibrėžtu biologiniu vaistu, susijusiu su originaliuoju vaistu, kuriam yra išduotas leidimas prekiauti Bendrijoje, turi būti laikomasi tokių reikalavimų:

▼M2

— pateikiama informacija neapsiriboja 1, 2 ir 3 moduliais (farmacinė, cheminė ir biologinė informacija); papildyta duomenimis apie biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį. Remiantis atitinkamomis mokslinėmis rekomendacijomis, kiekvienu atskiru atveju nustatomas papildomų duomenų pobūdis ir kiekis (t. y. toksikologiniai ir kiti neklinikiniai ir atitinkami klinikiniai duomenys),

— dėl biologinių vaistų įvairovės 4 ir 5 moduliuose numatytus tyrimus kompetentinga institucija reikalauja atlikti atsižvelgiant į kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas.

Bendrieji principai, kuriais remiantis atsižvelgiama į ypatingas kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas, išdėstyti agentūros išspausdintuose nurodymuose. Jei pradžioje patvirtintas vaistas, kuriam duotas leidimas prekiauti, turi daugiau nei vieną indikaciją, tvirtinimas, kad vaisto veiksmingumas ir saugumas yra panašus, turi būti pagrįstas arba, jei reikia, įrodytas pagal kiekvieną minimą indikaciją.

5. PASTOVIŲ DERINIŲ VAISTAI

Paraiškos, sudarytos pagal 10 straipsnio 1 dalies b punktą, skirtos naujiems vaistams, pagamintiems bent jau iš dviejų veikliųjų medžiagų, kurie ankščiau nebuvo patvirtinti kaip pastovaus derinio vaistai.

Su šiomis pastovaus derinio vaistui skirtomis paraiškomis pateikiami visi dokumentai (1–5 moduliai). Jei įmanoma, pateikiama informacija apie gamybos vietas ir atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimą.

6. DOKUMENTAI PARAIŠKOMS, PATEIKIAMOMS IŠSKIRTINĖMIS APLINKYBĖMIS

Jei, kaip apibrėžta 22 straipsnyje, pareiškėjas gali parodyti, kad jis nepajėgus pateikti išsamios informacijos apie veiksmingumą ir saugumą normaliomis vartojimo sąlygomis, nes:

— svarstomos vaisto indikacijos pasitaiko taip retai, kad pareiškėjas pagrįstai negali pateikti išsamių įrodymų, arba

— išsamių įrodymų negalima pateikti dėl dabartinio mokslinių žinių lygio, arba

— tokios informacijos rinkimas prieštarautų pripažintiems medicinos etikos principams,

leidimas prekiauti gali būti duotas įvykdžius konkrečius reikalavimus.

Tie reikalavimai gali būti tokie:

— per kompetentingos institucijos nustatytą laikotarpį pareiškėjas užbaigia tyrimų programą, kurios rezultatai sudaro pakartotinio naudos (ar rizikos) įvertinimo pagrindą,

— svarstomas vaistas gali būti gaunamas tik pateikus receptą ir gali būti įvedamas tik tam tikrais atvejais griežtos medicininės priežiūros sąlygomis, geriausia ligoninėje, o radioaktyviųjų preparatų atveju, – įgaliotojo asmens,

— informacinis lapelis, esantis pakuotėje, ir bet kokia kita medicininė informacija turi atkreipti praktikuojančio gydytojo dėmesį į aplinkybę, kad turimi duomenys apie šį vaistą tam tikrais ypatingais atžvilgiais gali būti nevisaverčiai.

7. MIŠRIOS PARAIŠKOS LEIDIMUI PREKIAUTI

Mišrios paraiškos leidimui prekiauti – tai paraiškų leidimui prekiauti dokumentai, kurių 4 ir (arba) 5 moduliai susideda iš pareiškėjo atliktų ribotų neklinikinių ir (arba) klinikinių tyrimų ataskaitų ir bibliografinių nuorodų derinio. Visos kitos dalys pateikiamos šio priedo I dalyje nustatyta tvarka. Kompetentinga institucija pripažįsta pareiškėjo pateiktą kiekvienam konkrečiam susirgimui pasiūlytą formą.

III DALIS

KONKRETŪS VAISTAI

Ši dalis nustato konkrečius reikalavimus, susijusius su nustatytų vaistų pobūdžiu.

▼M2

1. BIOLOGINIAI VAISTAI

1.1. **Išskirti iš plazmos vaistai**

Vaistų, išskirtų iš žmogaus kraujo arba plazmos, ir nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų, reikalavimai dėl dokumentų, aprašyti „Informacijoje, susijusioje su pradinėmis ir žaliavinėmis vaistinėmis medžiagomis“, pradinėms vaistinėms medžiagoms, pagamintoms iš žmogaus kraujo (plazmos), gali būti pakeisti Pagrindiniu plazmos sąrašu, patvirtintu pagal šią dalį.

a) Principai

Šiame priede:

— Pagrindinis plazmos sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, atskirai nuo prašymo leidimui prekiauti dokumentų, kuriame pateikiama visa rūpima informacija apie žmogaus plazmą, naudojamą kaip pradinė vaistinė medžiaga ir (arba) žaliava frakcijų dalims arba tarpinėms frakcijoms pagaminti, pagalbinės vaistą sudarančios dalies ir veikliosios medžiagos (-ų) sudedamosioms dalims, kurios yra vaisto arba medicinos įtaiso dalis pagal 2000 m. lapkričio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2000/70/EB, iš dalies keičiančią Tarybos direktyvą 93/42/EEB dėl medicinos prietaisų, kuriuose yra stabilių žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos derivatų ([1]), gauti.

— Kiekvienas centras arba įstaiga, kurioje vyksta žmogaus plazmos skirstymas į frakcijas (apdorojimas), paruošia ir saugo atnaujintos smulkios informacijos, susijusios su Pagrindinio plazmos sąrašo informacija, rinkinį.

— Leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas pateikia agentūrai arba kompetentingai institucijai Pagrindinį plazmos sąrašą. Jei leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas nesutampa su pagrindinio plazmos sąrašo turėtoju, pagrindinis plazmos sąrašas pateikiamas leidimo prekiauti paraiškos teikėjui arba leidimo prekiauti gavėjui, kurie turi jį pateikti kompetentingai institucijai. Bet kokiu atveju paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas prisiima atsakomybę už vaistą.

— Kompetentinga institucija, vertinanti leidimo prekiauti klausimą, prieš priimdama sprendimą dėl paraiškos sulaukia agentūros sertifikato.

— Bet kokio leidimo prekiauti dokumentai, kuriuose yra duomenų apie iš žmogaus plazmos gautas sudedamąsias dalis, turi remtis atitinkama Pagrindinio plazmos sąrašo informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinė (žaliavinė) vaistinė medžiaga.

b) Turinys

Laikantis 109 straipsnio nuostatų, iš dalies pakeistų Direktyva 2002/98/EB, kurioje pateikti reikalavimai dėl donorų ir gauto kraujo tikrinimo, į Pagrindinį plazmos sąrašą įtraukiama informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinė (žaliavinė) vaistinė medžiaga, visų pirma:

1) Plazmos kilmė

i) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose imamas kraujas (plazma), įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis, taip pat epidemiologinius duomenis apie ligas, perduodamas per kraują;

ii) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose tikrinami donorų ir plazmos bankai, įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis;

iii) kraujo (plazmos) donorų atrankos (atmetimo) kriterijai;

iv) tinkama sistema, kuri leidžia atsekti kiekvieną donorystės atvejį nuo kraujo (plazmos) davimo iki pat gatavo vaisto ir atvirkščiai.

2) Plazmos kokybė ir saugumas

i) atitiktis Europos farmakopėjos monografijoms;

([1]) OL L 313, 2000 12 13, p. 22.

▼M2

ii) donorų kraujo (plazmos) ir kraujo (plazmos) bankų tikrinimas dėl infekcinių medžiagų, įskaitant informaciją apie bandymų metodus, ►C1 ir, jei tikrinamas plazmos bankas, atliktų bandymų validacijos data; ◄

iii) techninės charakteristikos maišelių kraujui ir plazmai rinkti, įskaitant informaciją apie naudojamų antikoaguliantų tirpalus;

iv) plazmos transportavimo ir sandėliavimo sąlygos;

v) ►C1 bet kokio inventoriaus laikymo ir (arba) karantino laikotarpio procedūros; ◄

vi) plazmos banko apibūdinimas.

3) Tinkama sistema, kuri nustatytų bendradarbiavimo sąlygas ir sutartas specifikacijas tarp iš plazmos gaminamo vaisto gamintojo ir (arba) plazmos skirstytojo į frakcijas (apdorotojo) iš vienos pusės ir kraujo (plazmos) ėmimo ir tikrinimo centrų arba įstaigų iš kitos pusės.

Be to, pagrindiniame plazmos sąraše pateikiamas sąrašas vaistų, kuriems galioja pagrindinis plazmos sąrašas tiek vaistų, kuriems duotas leidimas prekiauti, tiek ir tiems, kuriems leidimo prekiauti paraiška dar tik svarstoma, įskaitant vaistus, nurodytus Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo 2 straipsnyje.

c) **Įvertinimas ir sertifikavimas**

— ►C1 Jei dar neduotas leidimas prekiauti vaistu, paraiškos leidimui prekiauti teikėjas pateikia kompetentingai institucijai visus dokumentus ◄, prie kurio pridedamas atskiras pagrindinis plazmos sąrašas, jei tokio sąrašo dar nėra.

— Pagrindinis plazmos sąrašas yra mokslinio ir techninio įvertinimo, atliekamo agentūros, objektas. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl pagrindinio plazmos sąrašo, sertifikatu, prie kurio pridedama įvertinimo ataskaita. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

— Pagrindinis plazmos sąrašas kasmet atnaujinamas ir pakartotinai sertifikuojamas.

— Pagrindinio plazmos sąrašo vėlesni pakeitimai turi būti įvertinti procedūra, nustatyta Komisijos reglamentu (EB) Nr. 542/95 ([1]) dėl leidimo prekiauti, išduoto pagal 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2309/93, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų vertinimo agentūrą ([2]), sąlygų keitimo nagrinėjimo. Šių pasikeitimų įvertinimo sąlygos nustatytos Reglamentu (EB) Nr. 1085/2003.

— Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio plazmos sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).

— Nukrypstant nuo šio punkto antros įtraukos (įvertinimas ir sertifikavimas) nuostatų, kai Pagrindinis plazmos sąrašas atitinka tik iš kraujo ar plazmos gautus vaistus, kuriais Pagrindinio plazmos sąrašo įvertinimą atlieka tos valstybės narės kompetentinga institucija.

1.2. **Vakcinos**

Žmonėms skirtoms vakcinoms, nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų dėl veikliosios medžiagos (-ų), remiantis Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sistema, taikomi šie reikalavimai.

([1]) OL L 55, 1995 3 11, p. 15.
([2]) OL L 214, 1993 8 24, p. 1.

▼M2

Į paraiškos leidimui prekiauti kita nei žmogaus gripo vakcina dokumentus kiekvienam antigenui, kuris yra tos vakcinos veiklioji medžiaga, įtraukiamas Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas.

a) **Principai**

Šiame priede:

— Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, įtrauktas į paraiškos leidimui prekiauti vakcina dokumentus ir pateikiantis visą rūpimą informaciją apie veikliųjų medžiagų, kurios yra vaisto dalis, biologines, farmakologines ir chemines savybes. Šis savarankiškas dokumentas, gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentėms ir (arba) kombinuotoms vakcinoms, kurias pateikia tas pats teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas.

— Vakcinos sudėtyje gali būti vienas arba daugiau skirtingų antigenų. Veikliųjų medžiagų skaičius yra lygus vakcinoje esančių antigenų skaičiui.

— Į kombinuotų vakcinų sudėtį įeina bent du antigenai, apsaugantys nuo vienos arba daugiau infekcinių ligų.

— Monovalentė vakcina – tai vakcina, į kurios sudėtį įeina vienas vakcinos antigenas, apsaugantis nuo vienos infekcinės ligos.

b) **Turinys**

Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas apima šią informaciją, išrinktą iš atitinkamo 3 dalies skyriaus (veiklioji medžiaga) „Kokybės duomenys“, kaip apibrėžta šio priedo I dalyje:

Veiklioji medžiaga

1. Bendra informacija, įskaitant atitiktį atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai (-oms).

2. Informacija apie veikliosios medžiagos gamybą: ji turi apimti gamybos procesą, informaciją apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas, specialiąsias priemones, skirtas TSE ir atsitiktinių medžiagų saugumui įvertinti, gamybos patalpas ir įrangą.

3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas.

4. Veikliosios medžiagos kokybės kontrolė.

5. Naudojami standartai arba medžiagos.

6. Veikliosios medžiagos talpyklų ir jų uždarymo sistema.

7. Veikliosios medžiagos stabilumas.

c) **Įvertinimas ir sertifikavimas**

— Naujoms vakcinoms, į kurių sudėtį įeina nauji antigenai, pareiškėjas pateikia kompetentingai institucijai visus paraiškos leidimui prekiauti dokumentus, įskaitant Pagrindinius vakcinos antigenų sąrašus, skirtus kiekvienam konkrečiam antigenui, kuris įeina į naujos vakcinos sudėtį, jei iki tol tokio pagrindinio sąrašo atitinkamam antigenui nebuvo. Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo mokslinį ir techninį įvertinimą atlieka agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

— Pirmosios pastraipos nuostatos galioja kiekvienai vakcinai, kuri sudaryta iš naujų vakcinos antigenų derinių, taip pat ir tuo atveju, kai vienas ar daugiau šių vakcinos antigenų įeina į jau patvirtintų Bendrijoje vakcinų sudėtį.

— Keičiant patvirtintos Bendrijoje vakcinos Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo turinį, agentūra atlieka mokslinį ir techninį įvertinimą Komisijos reglamento (EB) Nr. 1085/2003 nustatyta tvarka. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

— Jeigu, nukrypstant nuo šio skirsnio (įvertinimas ir sertifikavimas) antros pastraipos nuostatų, kurių laikantis pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas siejamas tik su vakcina, kuriai leidimas prekiauti

▼M2

nebuvo (ar nebus) išduotas laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, ir jeigu patvirtintos vakcinos sudėtyje yra antigenų, kurie nebuvo įvertinti laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, tai mokslinį ir techninį minėto Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įvertinimą bei jo vėlesnius pakeitimus atlieka valstybės narės, išdavusios leidimą prekiauti, kompetentinga institucija.

— Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).

2. **RADIOAKTYVIEJI PREPARATAI IRR PREKURSORIAI**

2.1. **Radioaktyvieji preparatai**

Prie šio skyriaus medikamentams pagal 6 straipsnio 2 dalies ir 9 straipsnio reikalavimus pateikiamų paraiškų pridedami visi dokumentai, apimantys tokią informaciją:

3 modulis

a) ►C1 Radioaktyviųjų preparatų rinkinio, kuris gamintojui pateikus turi būti pažymėtas radioizotopais, veikliąja medžiaga vadinama ta formuluotės dalis, ◄ kuri yra radionuklido nešėja arba prie kurios radionuklidas yra prisijungęs. Radioaktyviųjų preparatų rinkinių gamybos metodo apibūdinimas apima išsamų gamybos proceso aprašymą ir informaciją apie rekomenduojamą galutinį apdirbimą, norint gauti radioaktyvų vaistą. Jei reikia, bendrosiose arba specialiosiose Europos farmakopėjos monografijose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie radionuklido specifikacijas. Be to, apibūdinami bet kokie junginiai, būtini ženklinant radioizotopais. Taip pat apibūdinama pažymėtų radioizotopais junginių struktūra.

Radionuklidų atveju aptariamos vykstančios branduolinės reakcijos.

Generatoriuose veikliosiomis medžiagomis laikomi tiek motiniai, tiek ir dukteriniai radionuklidai.

b) Pateikiama smulki informacija apie radionuklido kilmę, izotopo tapatumą, galimas priemaišas, nešėją, naudojimą ir ypatingą veikimą.

c) Apibūdinamos pradinės vaistinės medžiagos, įskaitant švitinamąsias medžiagas.

d) Aptariamas cheminis (radiocheminis) grynumas ir jo ryšys su biologiniu pasiskirstymu.

e) Apibūdinami radionuklido grynumas, radiocheminis grynumas ir ypatingas veikimas.

f) Generatorių atveju reikalaujama išsami informacija apie motinių ir dukterinių radionuklidų tyrimus. Generatorių eliuatų atveju pateikiama informacija apie motinių radionuklidų, o kitų junginių atveju – apie generatoriaus sistemos komponentų tyrimus.

g) Reikalavimas veikliosios medžiagos sudėtį išreikšti aktyviųjų dalelių mase taikytinas tik radioaktyviųjų preparatų rinkiniams. Radionuklido radioaktyvumas išreiškiamas bekereliais ir yra datuojamas, jei reikia, pridedama nuoroda apie laiko juostą. Pažymima radioaktyviojo spinduliavimo rūšis.

h) Rinkinių atveju į specifikacijas, skirtas gataviems vaistams, įtraukiami vaisto veiksmingumo, jį paženklinus radioizotopais, tyrimai. Radionuklidų atveju įtraukiamos atitinkamos ženklinto radioizotopais junginio radiocheminio grynumo ir radionuklido grynumo kontrolės rezultatai. Apibūdinamos ir ištiriamos bet kokios medžiagos, būtinos ženklinant radioizotopais.

i) Pateikiama informacija apie radionuklidų generatorių, radionuklidų rinkinių ir radioizotopais ženklintų produktų stabilumą. Radioaktyviųjų preparatų stabilumas, juos dozuojant kelių dozių indeliais, įrodomas dokumentais.

▼M2

4 modulis

Yra žinoma, kad toksinis poveikis gali būti susijęs su radioaktyviojo spinduliavimo doze. Nustatant diagnozę – tai radioaktyviųjų preparatų naudojimo pasekmė; terapijoje – tai reikalinga savybė. Taigi radioaktyviųjų preparetų saugumo ir veiksmingumo įvertinimas remiasi reikalavimais vaistams ir radioaktyviojo spinduliavimo dozimetrijai. Organų (audinių) apšvitinimas radioaktyviaisiais spinduliais dokumentuojamas. Kiekvieno konkretaus medikamento įvedimo būdo atveju absorbuoto radioaktyviojo spinduliavimo dozė apskaičiuojama pagal nustatytą tarptautiniu mastu pripažintą sistemą.

5 modulis

Jei galima, pateikiami klinikinių tyrimų rezultatai, jei ne, jie patvirtinami klinikinėse apžvalgose.

2.2. **►C1 Radioaktyviųjų preparatų prekursoriai, skirti radioaktyviai ženklinti ◄**

►C1 Ypatingu atveju, kai radioaktyviųjų preparatų prekursorius išimtinai yra skirtas radioaktyviai ženklinti, svarbiausia ◄ yra pateikti informaciją, kuri apibūdintų galimas nepakankamo ženklinimo kaip radioaktyvus veiksmingumo arba žymėto kaip radioaktyvus junginio disociacijos *in vivo* pasekmes, t. y. aptartų klausimus, susijusius su padariniais, kurių dėl laisvų radionukleidų patyrė pacientas. Be to, reikia pateikti atitinkamą informaciją, susijusią su profesine rizika, t. y. ligoninių personalo apšvitinimu radioaktyviaisiais spinduliais, ir su rizika aplinkai.

Jei įmanoma, visų pirma pateikiama tikia informacija:

3 modulis

Jei įmanoma, registruojant radioaktyviųjų preparatų prekursorius taikomi 3 modulio reikalavimai pirmiau nustatyta (pastraipos a–i) tvarka.

4 modulis

Jei nepagrindžiama kitaip, pateikiami, kalbant apie vienos dozės ir pakartotinės dozės toksiškumą, tyrimų, atliktų laikantis geros laboratorinės praktikos, kaip apibrėžta Tarybos direktyvose 87/18/EEB ir 88/320/EEB, rezultatai.

Manoma, kad šiuo konkrečiu atveju radionuklidų mutageniškumo tyrimai nėra ypač naudingi.

Pateikiama informacija apie cheminį toksiškumą ir atitinkamą „šaltą“ nuklidą.

5 modulis

Manoma, kad klinikinė informacija gauta iš klinikinių tyrimų apie prekursorių nėra svarbi šiuo konkrečiu radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, naudojamo išimtinai ženklinimui radioaktyviosiomis medžiagomis, atveju.

Pateikiama informacija, įrodanti radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, prijungto prie atitinkamų nešėjo molekulių, klinikinį naudingumą.

3. HOMEOPATINIAI VAISTAI

Šis skirsnis apibrėžia specialius reikalavimus, taikytinus 3 ir 4 moduliuose aprašomiems homeopatiniams vaistams, kaip apibrėžta 1 straipsnio 5 dalyje.

3 modulis

3 modulio reikalavimai su toliau išvardytais pakeitimais taikytini dokumentams, pateikiamiems 15 straipsnyje nustatyta tvarka supaprastintu būdu registruojant homeopatinius vaistus pagal 14 straipsnio 1 dalį ir kitų homeopatinių vaistų patvirtinimo dokumentams pagal 16 straipsnio 1 dalį.

a) Sąvokos

Lotyniškas homeopatinio vaisto pavadinimas, nurodytas paraiškoje leidimui prekiauti, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės

▼M2

farmakopėją. Taip pat turi būti pateiktas tradicinis, kiekvienoje valstybėje narėje naudojamas vaisto pavadinimas (pavadinimai).

b) Pradinių vaistinių medžiagų kontrolė

Pradinių vaistinių medžiagų, tai yra visų medžiagų, įskaitant ir žaliavas bei pusgaminius iki galutinai atskiedžiant, panaudotų gatavo vaisto gamybai, aprašas ir dokumentai, turi būti pridėti prie paraiškos kaip papildoma medžiaga.

Bendri kokybės reikalavimai turi būti taikomi visoms pradinėms vaistinėms medžiagoms ir žaliavoms, taip pat ir tarpinėms gamybinio proceso grandims iki pat galutinai atskiedžiant, panaudotoms gatavo vaisto gamybai. Jeigu įmanoma, tyrimai atliekami tuo atveju, kai gaminys turi toksinių komponentų, ir tada, kai galutinai atskiesto vaisto kokybės kontrolė yra negalima dėl didelio atskiedimo laipsnio. Kiekviena gatavo vaisto gamybos proceso grandis, nuo pradinių vaistinių medžiagų iki vaistą galutinai atskiedžiant, turi būti smulkiai aprašyta.

Skiedžiant laikomasi homeopatinių vaistų gamybos taisyklių, išdėstytų rūpimoje Europos farmakopėjos monografijoje arba, jei tokios nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėjoje.

c) Gatavo vaisto kontroliniai bandymai

Visiems gataviems homeopatiniams vaistams taikomi bendri kokybės reikalavimai, bet kokį nukrypimą nuo jų pareiškėjas privalo tinkamai pagrįsti.

Turi būti atlikta visų toksinių komponentų identifikacija ir tyrimai. Jeigu galima įrodyti, kad visų toksinių komponentų identifikacija ir (ar) tyrimai neįmanomi, pavyzdžiui, ►C1 dėl jų atskiedimo gatavame vaiste, kokybę turi parodyti gamybos ir skiedimo procesų visiška validacija. ◄

d) Stabilumo bandymas

Turi būti parodytas gatavo vaisto stabilumas. Homeopatinio gaminio stabilumo duomenys yra taikomi iš jo gautiems tirpalui ir (ar) milteliams. Jeigu veikliosios medžiagos identifikacijos ar tyrimų atlikti neįmanoma dėl atskiedimo laipsnio, gali būti panaudoti farmacinės formos stabilumo duomenys.

4 modulis

4 modulio nuostatos taikomos 14 straipsnio 1 dalyje išvardytus ir apibūdintus homeopatinius vaistus registruojant supaprastinta tvarka.

Turi būti paaiškinta, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, reikia pagrįsti, kodėl priimtinu laikomas vaisto saugumo lygis, nors ir trūksta kai kurių tyrimo duomenų.

4. AUGALINIAI VAISTAI

Kartu su paraiška augaliniams vaistams turi būti pateikiami visi dokumentai, į kuriuos turi būti įtraukti toliau išvardyti specifiniai aspektai.

3 modulis

Remiantis Europos farmakopėjos monografija (-omis), aprobuojant augalinius vaistus taikomos 3 dalies nuostatos. Pateikiant paraišką, atsižvelgiama į rūpimą mokslinių duomenų lygį.

Reikia atsižvelgti į šiuos augaliniams vaistams specifinius aspektus:

1) Augalinės medžiagos ir augaliniai preparatai

Šiame priede pasakymas „augalinės medžiagos ir preparatai“ laikomas pasakymo „augaliniai vaistai ir augaliniai preparatai“, apibrėžto Europos farmakopėjoje, sinonimu.

Pateikiant augalinių medžiagų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (kai galima), augalo dalys, augalinės medžiagos aprašymas, kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Pateikiant augalinių preparatų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir auto-

▼M2

rius) ir chemotipas (kur galima), augalo dalys, augalinio preparato aprašymas, augalinės medžiagos kiekis augaliniame preparate procentais, ekstrahavimo solventas (-ai), kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų ir augalinių preparatų struktūrai, jei įmanoma, turi būti pateikti šie duomenys: fizikinė forma, sudedamųjų dalių, ►C1 kurių terapinis poveikis ar žymenys (molekulinė formulė, santykinė molekulinė masė, struktūrinė formulė, įskaitant santykines bei absoliučiąsias stereochemines savybes, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė) žinomi, taip pat ir kitų sudedamųjų dalių aprašai. ◄

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno tiekėjo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma vieta ar įrenginiai, reikalingi augalinei medžiagai gaminti, rinkti ar tirti.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinio preparato gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi augaliniam preparatui gaminti ar tirti.

Aprašant augalinės medžiagos gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalų produkciją ir surinkimą, apimanti ir geografinius medicinos augalų šaltinius bei kultivacijos ypatybes, derliaus metą, džiovinimo ir sandėliavimo sąlygas.

Aprašant augalinio vaisto gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalinių vaistų gamybos procesą turi apimti patį procesą, tirpiklių ir reagentų rūšis, purifikacijos etapus ir standartizaciją.

►C1 Atsižvelgiant į gamybos procesų tobulėjimą, jei taikytina, atsižvelgiant į siūlomą vartojimo būdą ir ypatybes pateikiama trumpa augalinės medžiagos(-ų) ir augalinio preparato(-ų) raidos santrauka. ◄ Jei reikia, pateikiami fitocheminės augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) struktūros duomenų, esančių bibliografijoje, palyginimo su augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), sudarančių pateikto registruoti augalinio vaisto veikliąją medžiagą (-as), fitocheminės struktūros duomenimis, rezultatai.

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie botanines, makroskopines, mikroskopines, fitochemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie fito- ir fizikines bei chemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Jei įmanoma, pateikiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

►C1 Jei įmanoma, aprašomos analizės metodikos, atliktos ◄ tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

►C1 Atsižvelgiant į analizės metodikų validaciją, pateikiama analizės validacijos informacija, įskaitant eksperimentinius duomenis apie analizės metodikas, ◄ naudotas bandymuose su augaline medžiaga (-omis) ir augaliniu preparatu (-ais).

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), įskaitant ir medžiagas farmakopėjai, grupių analizę, pateikiamas grupių aprašas ir analizės rezultatai.

Jei įmanoma, pagrindžiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

Jei įmanoma, pateikiama informacija apie standartus ir standartines medžiagas, naudotas tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

Tuo atveju, kai augalinė medžiaga (-os) ir augalinis preparatas (-ai) yra monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, atitikties.

▼M2

2) Augaliniai vaistai

▼C1

Aprašant augalinių vaistinių preparatų formuluotės plėtojimą, reikia pateikti trumpą augalinių vaistų raidos santrauką, atsižvelgiant į siūlomus vartojimo būdus ir ypatybes. Tam tikrais atvejais aptariami augalinių preparatų, taikomų bibliografiniams duomenims pagrįsti, ir paraiškoje pateikto augalinio vaisto fitocheminės sudėties palyginimo rezultatai.

▼M2

5. RETI VAISTAI

— Tuo atveju, kai reti vaistai atitinka Reglamentą (EB) Nr. 141/2000, jiems gali būti taikomos II dalies 6 punkto bendrosios nuostatos (išskirtinės aplinkybės). Pareiškėjas medicininėmis ir nemedicininėmis suvestinėmis turi paaiškinti priežastis, dėl kurių neįmanoma pateikti išsamios informacijos, ir pagrįsti retųjų vaistų naudos (ar rizikos) balansą.

— ►C1 Kai pareiškėjas, norintis gauti leidimą prekiauti retaisiais vaistais, remiasi šio priedo II dalies 1 punktu (pripažintas medicininis vartojimas) ir ◄ 10 straipsnio 1 skyriaus a punkto ii papunkčiu, aprašomosios medžiagos sistemingas ir dokumentais patvirtintas naudojimas, nukrypstant nuo minėtų nuostatų, apibrėžiamas šios direktyvos 5 straipsnio reikalavimais.

IV DALIS

PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTAI

Pažangiosios terapijos vaistų gamybos pagrindas yra gamybiniai procesai, kurių metu naudojamos įvairios biologinės molekulės, perduodančios ar gaminančios genus, ir (arba) biologiškai modifikuotos naujos terapinės ląstelės, naudojamos kaip veiklioji medžiaga arba jos dalis.

Paraiška leidimui prekiauti šiais vaistais turi būti pildoma pagal šio skyriaus I dalies formos reikalavimus.

Pateikiami 1 ir 5 moduliai. Tyčia paleidžiant į aplinką genetiškai modifikuotus organizmus, reikia atkreipti dėmesį į genetiškai modifikuotų organizmų išlikimo recipiento organizme laiką ir genetiškai modifikuotų organizmų replikacijos ir (ar) modifikacijos galimybę. Informacija apie galimą neigiamą poveikį aplinkai turi atsispindėti 1 modulio priede.

1. **GENŲ TERAPIJOS VAISTAI (ŽMOGAUS IR KSENOGENINIAI)**

Šiame priede genų terapijos vaistais laikomi vaistai, gauti atlikus kompleksą tiek *in vivo*, tiek *ex vivo* gamybinių procesų, perkeliant diagnostinį ar terapinį geną (t. y. nukleininės rūgšties dalį) į žmogaus (gyvūno) ląsteles ir jam toliau veikiant *in vivo*. Genų perkėlimas apima ir ekspresinę sistemą, kuri yra paskirstymo sistemos, vadinamos vektoriumi, dalis. Vektorius gali būti tiek virusinės, tiek ir ne virusinės kilmės. Vektorius gali būti tiek žmogaus, tiek ir gyvūnų ląstelėse.

1.1. **Genų terapijos vaistų įvairovė**

a) Genų terapijos vaistais gali būti tiek alogeninės, tiek ir ksenogeninės ląstelės

Vektorius, prieš perkeliant jį į šeimininko ląsteles, pagaminamas ir sandėliuojamas.

Iš anksto paimtos ląstelės gali būti laikomos riboto gyvybingumo ląstelių banke (ląstelės banke sukaupiamos, arba bankas sudaromas iš pirminių ląstelių kultūrų).

Vektoriumi genetiškai modifikuotos ląstelės yra veiklioji medžiaga.

Norint išgauti gatavą vaistą, gali prireikti imtis papildomų veiksmų. Paprastai tokie vaistai yra skiriami ribotam pacientų skaičiui.

b) Genų terapijos vaistai, gauti panaudojus autologines žmogaus ląsteles

Veiklioji medžiaga – tai naudoti paruoštas vektorius, laikomas sandėlyje iki jį perkeliant į autologines žmogaus ląsteles.

Norint išgauti gatavą vaistą, gali prireikti imtis papildomų veiksmų.

▼M2

Šie vaistai gaunami panaudojant vieno paciento ląsteles. Ląstelės genetiškai modifikuojamos, naudojant paruoštą, veikliąją medžiagą sudarantį vektorių, kuris turi reikalingą iš anksto paruoštą geną. Preparatas sušvirkščiamas atgal tam pačiam pacientui ir gali būti taikomas tik jam vienam. Visas gamybos procesas nuo paciento ląstelių paėmimo iki sušvirkštimo atgal laikomas viena intervencija.

c) ►C1 Paruoštų naudoti vektorių su įterpta (profilaktine, diagnostine, terapine) genetine medžiaga, įvedimas

Veiklioji medžiaga – tai vartoti paruošto vektoriaus serija. ◄

Norint išgauti gatavą vaistą, gali prireikti imtis papildomų veiksmų. Šie vaistai gali būti skiriami skirtingiems pacientams.

Genetinė medžiaga gali būti perduodama paruoštą naudoti vektorių tiesiogiai sušvirkščiant recipientui.

1.2. **Specialieji 3 dalies reikalavimai**

Genų terapijos vaistai – tai:

— gryna nukleino rūgštis,

— sudėtinė nukleino rūgštis arba nevirusiniai vektoriai,

— virusiniai vektoriai,

— genetiškai modifikuotos ląstelės.

Kaip ir kitų vaistų atveju, galima išskirti tris pagrindinius gamybos proceso elementus, t. y.:

— pradinės vaistinės medžiagos: medžiagos, iš kurių gaminama veiklioji medžiaga, t. y. pageidaujamas genas, gaminančiosios plazmidės, ląstelių bankai ir virusų fondai arba nevirusinis vektorius,

— veiklioji medžiaga: rekombinacinis vektorius, virusas, grynos arba sudėtinės plazmidės, virusus gaminančios ląstelės, *in vitro* genetiškai modifikuotos ląstelės,

— gatavas vaistas: veiklioji medžiaga, tiesiogiai paruošta naudoti medicinos tikslams ir tinkamai supakuota. Atsižvelgiant į genų terapijos vaisto rūšį, įvedimo būdą ir vartojimo sąlygas, gali prireikti apdoroti paciento ląsteles *ex vivo* (žr. 1.1.b).

Ypatingas dėmesys skiriamas šiems klausimams:

a) Pateikiama informacija apie atitinkamas genų terapijos vaisto charakteristikas, įskaitant jo savybių atkūrimą pasirinktoje ląstelių populiacijoje. Pateikiama informacija, susijusi su geno kodo sekos šaltiniu, konstrukcija, apibūdinimu ir verifikacija, įskaitant jo vientisumą ir stabilumą. Be terapinio geno, pateikiama visa kitų genų seka, reguliavimo elementai ir vektoriaus pagrindas.

b) Pateikiama informacija, apibūdinanti vektorių, naudojamą genui perkelti. Vektorius apibūdinamas fizikiniu ir cheminiu ir (arba) biologiniu (imunologiniu) požiūriais.

Vaistams, kuriems gaminti naudojami mikroorganizmai, pavyzdžiui, bakterijos arba virusai, palengvinantys genų perkėlimą (biologinis genų perkėlimas), pateikiami duomenys apie pradinio kamieno patogenezę ir specifinių audinių ir ląstelių rūšių tropizmą, taip pat ląstelių sąveikos cikliškumą.

Pateikiami duomenys apie vaistų, kuriems gaminti naudojamos nebiologinės priemonės, palengvinančios genų perkėlimą, atskirų sudedamųjų dalių ir jų derinių fizikines ir chemines savybes.

c) Ląstelių bankų arba sėklų fondo kūrimo ir apibūdinimo principai taikomi ir genų terapijos vaistams.

d) Pateikiamas ląstelių, kuriose yra įkurdintas rekombinacinis vektorius, šaltinis.

Dokumentuose pateikiamos žmogiškojo šaltinio charakteristikos, t. y. amžius, lytis, mikrobiologinių ir virusinių tyrimų rezultatai, pašalinimo kriterijai ir kilmės šalis.

Išsamioje informacijoje apie gyvūninės kilmės ląsteles nurodoma:

▼M2

— Gyvūnų kilmė

— Gyvulininkystė ir gyvulių priežiūra

— Transgeniniai gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų genų rūšis)

— Infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams

— Infekcinių medžiagų nustatymas

— Patalpos

— Pradinių ir žaliavinių vaistinių medžiagų kontrolė

Pateikiami dokumentai apie ląstelių paėmimo metodiką, įskaitant informaciją apie buvimo vietą, audinio rūšį, darbo procesą, transportavimą, sandėliavimą ir atsekamumą, taip pat kontrolę imant ląsteles.

e) Būtinai pateikiami dokumentai, rodantys saugumo nuo virusų įvertinimą ir vaisto atsekamumą nuo donoro iki gatavo vaisto, t. y. turi būti išvengta replikacinio viruso patekimo į nereplikacinių virusinių vektorių koloniją.

2. SOMATINIŲ LĄSTELIŲ TERAPIJOS VAISTAI (ŽMONIŲ IR KSENOGENINIAI)

Šiame priede somatinių ląstelių terapijos vaistai – tai žmonėms skirtos autologinės (kilusios iš paties paciento), alogeninės (paimtos iš kitų žmonių) arba ksenogeninės (paimtos iš gyvūnų) somatinės gyvos ląstelės, kurias perdirbant jų biologinės charakteristikos yra iš esmės pakeičiamos, kad būtų galima metabolinėmis, farmakologinėmis ir imunologinėmis priemonėmis sukelti terapinį, diagnostinį arba apsauginį poveikį. Šis perdirbimas apima autologinių ląstelių populiacijų išplėtimą arba suaktyvinimą *ex vivo* (pvz., adoptyvinė imunoterapija), alogeninių ir ksenogeninių ląstelių naudojimą kartu su medicinos įtaisais *ex vivo* arba *in vivo* (pvz., mikrokapsulės, vidinių matricų laikikliai, biologiškai suardomi arba nesuardomi).

Specialieji 3 modulio reikalavimai, susiję su ląstelių terapijos vaistais

Somatinių ląstelių terapijos vaistai apima:

— manipuliuotas ląsteles, kurios turi kiekybiškai arba kokybiškai pakeisti imunologines, metabolines arba kitas funkcines savybes,

— surūšiuotas, atrinktas ir manipuliuotas ląsteles ir vėlesnį gamybos procesą gatavam vaistui sukurti,

— manipuliuotas ir kombinuotas su neląsteliniais komponentais (pvz., biologinės arba inertinės matricos arba medicinos įtaisai) ir turinčias gatavo vaisto veikimo savybes ląsteles,

— autologinių ląstelių derivatus, sukurtus *in vitro* specialiomis auginimo sąlygomis,

— genetiškai modifikuotas arba kitaip manipuliuotas, siekiant sukurti naujas homologines ir nehomologines funkcines savybes, ląsteles.

Visas gamybos procesas nuo ląstelių paėmimo iš paciento (autologinis būdas) iki pakartotinio sušvirkštimo pacientui laikomas viena intervencija.

Kaip ir kitų vaistų atveju, galima išskirti tris pagrindinius gamybos proceso elementus, t. y.:

— pradinės medžiagos: medžiagos, iš kurių gaminama veiklioji medžiaga, t. y. organai, audiniai, kūno skysčiai arba ląstelės,

— veiklioji medžiaga: manipuliuotos ląstelės, ląstelių fragmentai, proliferuotos ląstelės ir ląstelės, naudojamos kartu su inertinėmis matricomis arba medicinos įtaisais,

— gatavas vaistas: veiklioji medžiaga, tiesiogiai paruošta naudoti medicinos tikslams ir tinkamai supakuota.

a) Bendra informacija apie veikliąją medžiagą (-as)

▼M2

Ląstelių terapijos vaistų veikliąsias medžiagas sudaro ląstelės, kurios, apdorotos *in vitro*, įgauna kitų, nei pirminių fiziologinių arba biologinių ląstelių, profilaktinų, diagniostinių arba terapinių savybių.

Šiame skirsnyje aprašomos rūpimų ląstelių ir kultūrų rūšys. Dokumentuose pateikiama audinių, organų arba biologinių skysčių, iš kurių ląstelės yra išskirtos, kilmė, taip pat autologinė, alogeninė arba ksenogeninė donorystės rūšys ir jų geografinė kilmė. Pateikiama išsami informacija apie ląstelių paėmimą, atranką ir sandėliavimą iki jas apdirbant. Alogeninių ląstelių atveju turi būti atkreiptas ypatingas dėmesys pačiam pirmajam proceso etapui, per kurį atrenkami donorai. Pateikiama informacija apie naudotą manipuliacijos rūšį ir ląstelių, kurios naudojamos kaip veiklioji medžiaga, fiziologines funkcijas.

b) Informacija, susijusi su veikliosios medžiagos (-ų) pradinėmis vaistinėmis medžiagomis

1. Žmogaus somatinės ląstelės

Žmogaus somatinių ląstelių terapijos vaistai yra pagaminti iš apibrėžto skaičiaus (fondo) gyvybingų ląstelių, kurios gamybos proceso metu yra išskiriamos iš žmogaus organų arba audinių arba paimamos iš gerai organizuoto ląstelių banko, kurio ląstelių fondas priklauso nuo jų giminingumo linijos nenutrūkstamumo. Šiame skyriuje veiklioji medžiaga – tai pirminių žmogaus ląstelių fondas, o gatavas vaistas – tai pirminių žmogaus ląstelių fondas, parengtas naudoti numatytu medicininiu būdu.

Dokumentuose pateikiama išsami informacija apie pradines vaistines medžiagas ir kiekvieną gamybos proceso etapą, taip pat apie apsaugos nuo virusų priemones.

1) Žmogiškos kilmės organai, audiniai, kūno skysčiai ir ląstelės

Dokumentuose pateikiamos žmogiško šaltinio charakteristikos, t. y. amžius, lytis, mikrobiologinių ir virusinių tyrimų rezultatai, pašalinimo kriterijai ir kilmės šalis.

Pateikiami dokumentai apie ląstelių atrinkimą, įskaitant informaciją apie buvimo vietą, rūšį, darbo procesą, fondo sudarymą, transportavimą, sandėliavimą ir atsekamumą, taip pat ląstelių atrinkimo kontrolę.

2) Ląstelių banko sistema

Ląstelių banko sistemos paruošimo ir kokybės kontrolei taikomi I dalyje aprašyti reikalavimai. Tai visų pirma pasakytina apie alogenes ir ksenogenines ląsteles.

3) Papildomos medžiagos arba papildomi medicinos įtaisai

Pateikiama informacija apie bet kokių žaliavinių medžiagų (pvz., citokinetinių, augimo faktorių, kultūrų terpių) naudojimą arba apie galimus papildomus produktus ir medicinos įtaisus, pvz., ląstelių rūšiavimo įtaisus, biologiškai suderinamus polimerus, matricas, skaidulas, lašelius, apibūdinant jų biologinį suderinamumą, naudingumą, taip pat užteršimo infekcinėmis medžiagomis riziką.

2. Gyvūnų somatinės ląstelės (ksenogeninės)

Išsamioje informacijoje apie gyvūninės kilmės somatines ląsteles nurodoma:

— Gyvūnų kilmė

— Gyvulininkystė ir gyvulių priežiūra

— Genetiškai modifikuoti gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų arba pašalintų (išmuštų) genų rūšis)

— Infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams

— Infekcinių medžiagų nustatymas, įskaitant vertikaliai perduodamus mikroorganizmus (taip pat endogeninius retro virusus)

— Patalpos

▼M2

— Ląstelių banko sistema

— Pradinių ir žaliavinių vaistinių medžiagų kontrolė.

a) Informacija apie veikliosios medžiagos (-ų) ir gatavo produkto gamybos procesą

Dokumentuose pateikiami duomenys apie įvairius gamybos proceso etapus, pavyzdžiui, organų (audinių) disociaciją, reikiamų ląstelių populiacijų parinkimą, *in vitro* ląstelių kultūras, ląstelių transformaciją tiek fizikinėmis ir cheminėmis medžiagomis, tiek ir genų perkėlimu.

b) Veikliosios medžiagos (-ų) medžiagų apibūdinimas

Pateikiama visa svarbi informacija, apibūdinanti dominančių ląstelių populiacijų tapatumą (organizmų, iš kurių jos paimtos, rūšis, citogenetines sąsajas, morfologinę analizę), grynumą (atsitiktines mikrobų ir yrančių ląstelių medžiagas), stiprumą (apibrėžtą biologinį aktyvumą) ir tinkamumą (kariologiniai ir tumorogeniškumo bandymai) jas naudoti numatytu medicininiu būdu.

c) Farmakologinis gatavo vaisto tobulinimas

►C1 Pateikiama informacija ne tik apie naudojamą specifinį vartojimo metodą ◄ (intraveninė infuzija, vietinė injekcija, transplantacinė chirurgija), bet ir apie galimus papildomus medicinos įtaisus (biologiškai suderinamus polimerus, matricas, skaidulas, lašelius), apibūdinant jų biologinį suderinamumą ir patvarumą.

d) Atsekamumas

Pateikiamas smulkus žemėlapis, užtikrinantis medžiagų atsekamumą nuo donoro iki gatavo vaisto.

3. 4 IR 5 MODULIŲ SPECIALIEJI REIKALAVIMAI GENŲ TERAPIJOS IR SOMATINIŲ LĄSTELIŲ TERAPIJOS (ŽMOGAUS IR KSENOGENINIŲ) VAISTAMS

3.1. **4 modulis**

Įprastiniai reikalavimai, nustatyti 4 modulyje neklinikiniams vaistų bandymams, ne visuomet tinka genų ir somatinių ląstelių terapijos vaistams dėl unikalių ir įvairių struktūrinių ir biologinių vertinamų vaistų savybių, ypatingą rūšių specifiką, objektų specifiką, imunologinius barjerus ir pleotropines reakcijas.

2 modulyje turi būti tinkamai pagrįsta neklinikinė plėtra ir kriterijai, pagal kuriuos pasirenkamos atitinkamos rūšys ir modeliai.

Gali prireikti identifikuoti arba sukurti naujus gyvūnų modelius, kad būtų galima padėti ekstrapoliuoti specifinius duomenis apie vaistų funkcines ribas ir *in vivo* vyksmų toksinį poveikį žmonėms. Koncepcijos veiksmingumui patvirtinti ir įrodyti šių gyvūnų modelių naudojimas moksliškai pagrindžiamas.

3.2. **5 modulis**

Naujų terapinių vaistų veiksmingumas turi būti įrodytas, kaip apibrėžta 5 modulyje. Deja, kai kurių vaistų ir terapinių indikacijų atveju įprastiniais klinikiniais tyrimais to padaryti gali nepavykti. Bet koks nukrypimas nuo esamų reikalavimų pagrindžiamas 2 modulyje.

Klinikinis naujų terapinių vaistų kūrimas turės keletą tam tikrų ypatybių, susijusių su veikliųjų medžiagų sudėtingumu ir nepastovumu. Prireiks papildomo dėmesio dėl ląstelių gyvybingumo, dauginimosi, migracijos ir diferenciacijos (terapija somatinėmis ląstelėmis) ypatumų, specialių klinikinių vaistų naudojimo sąlygų arba specialių poveikio būdų naudojant genų ekspresiją (terapija somatiniais genais).

Paraiškoje leidimui prekiauti naujais terapiniais vaistais atkreipiamas dėmesys į tam tikrą su šiais vaistais susijusią riziką, kylančią dėl galimo jų užteršimo infekcinėmis medžiagomis. Reikia skirti ypatingą dėmesį tiek ankstyviesiems kūrimo etapams, įskaitant donorų pasirinkimą ląstelių terapinių vaistų gamybai, tiek ir terapinei intervencijai kaip visumai, įskaitant tinkamą vaisto paruošimą ir įvedimą.

Be to, siekiant išvengti infekcinių medžiagų pernešimo ir sumažinti visuomenės sveikatai kylančią riziką, paraiškos 5 modulyje turėtų

▼M2

būti pateikti atitinkami duomenys apie gyvų ląstelių recipiente veiklos ir vystymosi tyrimo ir kontrolės priemones.

3.2.1. *Farmakologiniai ir veiksmingumo tyrimai su žmonėmis*

▼C1

Farmakologiniuose tyrimuose su žmonėmis turėtų būti pateikta informacija apie būsimus veikimo būdus, laukiamą veiksmingumą, pagrįstą nustatytomis ribomis, biologiniu pasiskirstymu, tinkama doze, vartojimo tvarkaraščiu, ir vartojimo metodus arba norimo vartojimo būdo taikymą veiksmingumo tyrimams.

▼M2

Įprastiniai farmakologinės kinetikos tyrimai kai kuriems terapiniams vaistams gali netikti. Kartais sveikų savanorių tyrimai nėra įmanomi, todėl klinikinių tyrimų metu sunku nustatyti tinkamą dozę ir kinetikos savybes. Svarbu *in vivo* tirti vaisto pasiskirstymą ir veikimą, įskaitant ląstelių proliferaciją ir ilgalaikį veikimą, taip pat genų produktų apimtį, pasiskirstymą ir pageidaujamų genų ekspresijos trukmę. Ląstelių produktui arba ląstelėms su pageidaujamu specialiu genu susekti žmogaus organizme ir perkeltų ląstelių funkcijoms kontroliuoti naudojami ir, jei reikia, sukuriami atitinkami bandymų metodai.

►C1 Pažangiosios terapijos vaistų veiksmingumo ir saugumo įvertinimas turi apimti išsamų terapinių procedūrų kaip visumos, įskaitant specifinius vartojimo būdus ◄ (pvz., ląstelių *ex vivo* transfekciją, *in vitro* manipuliaciją arba intervencinės metodikos naudojimą) apibūdinimą ir visų galimų susijusių režimų tyrimus (įskaitant imunosupresinį, antivirusinį, citotoksinį gydymą).

Visa procedūra turi būti išbandyta atliekant klinikinius tyrimus ir apibūdinta informacijoje apie vaistą.

3.2.2. *Saugumas*

Atsižvelgiama į saugumo klausimus, susijusius su imuninėmis reakcijomis į vaistą arba į sukurtą baltymą, imunine atmetimo reakcija, imuniteto slopinimas ir imunoizoliacinių įtaisų gedimais.

►C1 Tam tikruose pažangiosios genų terapijos ir somatinių ląstelių terapijos vaistuose ◄ (pvz., ksenogeninė ląstelių terapija ir tam tikri perkeltų genų produktai) gali būti replikacinių dalelių ir (arba) infekcinių medžiagų. Iki ir (arba) laikotarpiu po patvirtinimo gali tekti kontroliuoti pacientus dėl galimų infekcijų vystymosi ir (arba) jų patologinių pasekmių; tokia priežiūra gali būti taikoma ir dažnai bendraujantiems su pacientu žmonėms, įskaitant sveikatos apsaugos darbuotojus.

Naudojant tam tikrus somatinių ląstelių terapijos medicinos ir perkeliamų genų vaistus neįmanoma visiškai išvengti užteršimo užkrečiamomis medžiagomis. Riziką galima sumažinti laikantis 3 modulyje išvardytų nurodymų.

Įtrauktos į gamybos procesą priemonės turi būti papildytos atitinkamais bandymų metodais, kokybės kontrolės procesais ir atitinkamais priežiūros išplėtimo metodais 5 modulyje nustatyta tvarka.

Tam tikrų somatinių ląstelių terapijos vaistų naudojimas gali būti laikinai arba nuolatos apribotas ir leidžiamas tik įstaigose, turinčiose dokumentais patvirtintą įvertinimą ir infrastruktūrą, garantuojančią pacientų saugumą užtikrinančių instrukcijų laikymąsi. Panašus požiūris tikslingas ir naudojant tam tikrus genų terapijos vaistus, kai yra didelė užsikrėtimo infekcinių medžiagų replikacinėmis dalelėmis rizika.

Jei reikia, turi būti apsvarstytas ir į dokumentus įtrauktas su vėlyvu komplikacijų vystymusi susijusio ilgalaikio monitoringo klausimas.

Jei reikia, pareiškėjas turi pateikti išsamų rizikų kontrolės planą, apimantį klinikinius ir laboratorinius paciento duomenis, gautus epidemiologinius duomenis ir, jei reikia, duomenis iš archyvų apie donoro ir recipiento audinių mėginius. Tokia sistema reikalinga, kad būtų užtikrintas vaisto atsekamumas ir greita terapinė pagalba atsiradus įtartinoms neigiamoms pasekmėms.

4. SPECIALIOSIOS NUOSTATOS KSENOTRANSPLANTACINIAMS VAISTAMS

Šiame priede ksenotransplantacija – tai bet kokia procedūra, kurios metu į žmogų recipientą atliekama tiek gyvų ląstelių arba organų,

▼M2

paimtų iš gyvūnų, tiek ir žmogaus kūno skysčių, ląstelių, audinių arba organų, kurie *ex vivo* lietėsi su gyvomis nepriklausančiomis žmonėms gyvūnų ląstelėmis, audiniais arba organais, transplantacija, implantacija arba infuzija.

Ypatingas dėmesys skiriamas pradinėms vaistinėms medžiagoms

Todėl, remiantis specialiaisiais reikalavimais, pateikiamoje išsamioje informacijoje nurodoma:

— Gyvūnų kilmė

— Gyvulininkystė ir gyvulių priežiūra

— Genetiškai modifikuoti gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų arba pašalintų (išmuštų) genų rūšis)

— Infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams

— Infekcinių medžiagų nustatymas

— Patalpos

— Pradinių ir žaliavinių medžiagų kontrolė

— Atsekamumas.

▼B

II PRIEDAS

A DALIS

Panaikintos direktyvos kartu su jų papildymais (pagal 128 straipsnį)

Tarybos direktyva 65/65/EEB (OL 22, 1965 2 9, p. 369/65)

Tarybos direktyva 66/454/EEB (OL 144, 1966 8 5, p. 2658/66)

Tarybos direktyva 75/319/EEB (OL L 147, 1975 6 9, p. 13)

Tarybos direktyva 83/570/EEB (OL L 332, 1983 11 28, p. 1)

Tarybos direktyva 87/21/EEB (OL L 15, 1987 1 17, p. 36)

Tarybos direktyva 89/341/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 11)

Tarybos direktyva 92/27/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 8)

Tarybos direktyva 93/39/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 22)

Tarybos direktyva 75/318/EEB (OL L 147, 1975 6 9, p. 1)

Tarybos direktyva 83/570/EEB

Tarybos direktyva 87/19/EEB (OL L 15, 1987 1 17, p. 31)

Tarybos direktyva 89/341/EEB

Komisijos direktyva 91/507/EEB (OL L 270, 1991 9 26, p. 32)

Tarybos direktyva 93/39/EEB

Komisijos direktyva 1999/82/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 7)

Komisijos direktyva 1999/83/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 9)

Tarybos direktyva 75/319/EEB

Tarybos direktyva 78/420/EEB (OL L 123, 1978 5 11, p. 26)

Tarybos direktyva 83/570/EEB

Tarybos direktyva 89/341/EEB

Tarybos direktyva 92/27/EEB

Tarybos direktyva 93/39/EEB

Komisijos direktyva 2000/38/EB (OL L 139, 2000 6 10, p. 28)

Tarybos direktyva 89/342/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 14)

Tarybos direktyva 89/343/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 16)

Tarybos direktyva 89/381/EEB (OL L 181, 1989 6 28, p. 44)

Tarybos direktyva 92/25/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 1)

Tarybos direktyva 92/26/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 5)

Tarybos direktyva 92/27/EEB

Tarybos direktyva 92/28/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 13)

Tarybos direktyva 92/73/EEB (OL L 297, 1992 10 13, p. 8)

▼B

B DALIS

Perkėlimo į nacionalinę teisę terminai (pagal 128 straipsnį)

Direktyva	Galutinė perkėlimo data
Direktyva 65/65/EEB	1966 m. gruodžio 31 d.
Direktyva 66/454/EEB	–
Direktyva 75/318/EEB	1976 m. lapkričio 21 d.
Direktyva 75/319/EEB	1976 m. lapkričio 21 d.
Direktyva 78/420/EEB	–
Direktyva 83/570/EEB	1985 m. spalio 31 d.
Direktyva 87/19/EEB	1987 m. liepos 1 d.
Direktyva 87/21/EEB	1987 m. liepos 1 d. 1992 m. sausio 1 d. (1)
Direktyva 89/341/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/342/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/343/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/381/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 91/507/EEB	1992 m. sausio 1 d. (2) 1995 m. sausio 1 d. (3)
Direktyva 92/25/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/26/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/27/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/28/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/73/EEB	1993 m. gruodžio 31 d.
Direktyva 93/39/EEB	1995 m. sausio 1 d. (4) 1998 m. sausio 1 d. (5)
Direktyva 1999/82/EB	2000 m. sausio 1 d.
Direktyva 1999/83/EB	2000 m. kovo 1 d.
Direktyva 2000/38/EB	2001 m. gruodžio 5 d.

(1) Galutinė perkėlimo data, taikoma Graikijai, Ispanijai ir Portugalijai.
(2) Išskyrus priedo II dalies A skirsnio 3.3 punktą.
(3) Galutinė perkėlimo data, taikoma priedo II dalies A skirsnio 3.3 punktui.
(4) Iškyrus 1 straipsnio 6 dalį.
(5) Galutinė perkėlimo data, taikoma 1 straipsnio 7 daliai.

▼B

III PRIEDAS

PALYGINAMOJI LENTELĖ

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
1 str. 1-3 dalys	1 str. 1-3 dalys										
1 str. 4 dalis			Priedas	1 str. 1 ir 2 dalys							
1 str. 5 dalis											1 str.
1 str. 6-9 dalys					1 str. 2 dalis						
1 str. 10 dalis						1 str. 1 dalis					
1 str. 11-16 dalys			29b str. 1 pastraipa								
1 str. 17 ir 18 dalys							1 str. 2 dalis				
1 str. 19 dalis								1 str. 2 dalies 2 sakinys			
1 str. 20-26 dalys									1 str. 2 dalis		
1 str. 27 dalis			8 str. 1 dalis								
1 str. 28 dalis			10 str. 1 dalis								
2 str.	2 str. 1 dalis										
3 str. 1 ir 2 dalys	1 str. 4 ir 5 dalys 2 str. 3 dalies 1 įtrauka										
3str. 3 ir 4 dalys	2 str. 3 dalies 2 ir 3 įtraukos										
3 str. 5 dalis					1 str. 1 dalis						

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
3 str. 6 dalis						1 str. 2 dalis					
4 str. 1 dalis					1 str. 3 dalis						
4 str. 2 dalis						1 str. 3 dalis					
4 str. 3 dalis	3 str. 2 pastraipa										
4 str. 4 dalis	6 str.										
5 str.	2 str. 4 dalis										
6 str. 1 dalis	3 str. 1 dalis										
6 str. 2 dalis					2 str. 1 sakinys						
7 str					.2 str. 2 sakinys						
8 str. 1 ir 2 dalys	4 str. 1 ir 2 dalys										
8 str. 3 dalies a–e punktai	4 str. 3 pastraipos 1-5 punktai	1 str. 1 pastraipa									
8 str. 3 dalies f–i punktai	4 str. 3 pastraipos 6-8.1 punktai										
8 str. 3 dalies j–l punktai	4 str. 3 pastraipos 9-11 punktai										
9 str.					3 str.						
10 str. 1 dalis	4 str. 3 pastraipos 8.2 punktas										
10 str. 2 dalis		1 str. 2 pastraipa									

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
11 str. 1-5.3 punktai	4a str. 1-5.3 punktai										
11 str. 5.4 punktas	4a str. 5.4 punktas			3 str.							
11 str. 5.5-6.4 punktai	4a str. 5.5-6.4 punktai										
11 str. 6.5 punktas	4a str. 6.6 punktas										
11 str. 7 punktas	4a str. 6.5 punktas										
11 str. 8-9 punktai					4 str.						
12 str. 1 dalis			1 str.								
12 str. 2 ir 3 dalys			2 str.								
13 str.											6 str. 1 ir 2 dalys
14 str. 1 ir 2 dalys											7 str. 1 ir 4 dalys
14 str. 3 dalis											4 str. 2 pastraipa
15 str.											8 str.
16 str											.9 str.
17 str.	7 str.										
18 str.	7a str.										
19 str.			4 str.								
20 str.			5 str.								
21 str.	4b str.										

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
22 str.	10 str. 2 dalis										
23 str.	9a str.										
24 str.	10 str. 1 dalis										
25 str.	9 str.										
26 str.	5 str.										
27 str.			8 str.								
28 str. 1 dalis			9 str. 3 dalis								
28 str. 2 dalis			9 str. 1 dalis								
28 str. 3 dalis			9 str. 2 dalis								
28 str. 4 dalis			9 str. 4 dalis								
29 str.			10 str.								
30 str.			11 str.								
31 str.			12 str.								
32 str.			13 str.								
33 str.			14 str. 1 dalis								
34 str.			14 str. 2-4 dalys								
35 str.			15 str.								
36 str.			15a str.								
37 str.			15b str.								
38 str.			15c str.								
39 str.			14 str. 5 dalis								
40 str.			16 str.								

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
41 str.			17 str.								
42 str.			18 str.								
43 str.			20 str. 1 dalis								
44 str.			20 str. 2 dalis								
45 str.			20 str. 3 dalis								
46 str.			19 str.								
47 str.			19a str.								
48 str.			21 str.								
49 str.			23 str.								
50 str.			24 str.								
51 str. 1 ir 2 dalys			22 str. 1 dalis								
51 str. 3 dalis			22 str. 2 dalis								
52 str.			25 str.								
53 str.											3 str.
54 str.									2 str. 1 dalis		
55 str.									3 str.		
56 str.									4 str. 1 dalis		
57 str.									5 str. 2 dalis		
58 str.									6 str.		
59 str.									7 str. 1 ir 2 dalys		
60 str.									5 str. 1 dalis ir 9 str.		

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
61 str.									10 str. 1-4 dalys		
62 str.									2 str. 2 dalis ir 7 str. 3 dalis		
63 str. 1 dalis									4 str. 2 dalis		
63 str. 2 dalis									8 str.		
63 str. 3 dalis									10 str. 5 dalis		
64 str.									11 str. 1 dalis		
65 str.									12 str.		
66 str.					5 str.						
67 str.					6 str. 1 dalis						
68 str.											2 str. 2 dalis
69 str.											7 str. 2 ir 3 dalys
70 str.								2 str.			
71 str.								3 str.			
72 str.								4 str.			
73 str.								5 str. 1 dalis			
74 str.								5 str. 2 dalis			
75 str.								6 str. 2 dalis			
76 str.							2 str.				
77 str.							3 str.				
78 str.							4 str. 1 dalis				
79 str.							5 str.				

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
80 str.							6 str.				
81 str.							7 str.				
82 str.							8 str.				
83 str.							9 str.				
84 str.							10 str.				
85 str.											9 str.
86 str.										1 str. 3 ir 4 dalys	
87 str.										2 str.	
88 str.										3 str. 1-6 dalys	
89 str.										4 str.	
90 str.										5 str.	
91 str.										6 str.	
92 str.										7 str.	
93 str.										8 str.	
94 str.										9 str.	
95 str.										10 str.	
96 str.										11 str.	
97 str. 1-4 dalys										12 str. 1 ir 2 dalys	
97 str. 5 dalis										12 str. 4 dalis	
98 str.										13 str.	
99 str.										14 str.	
100 str.											6 str. 3 dalis

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
101 str.			29e str.								
102 str.			29a str.								
103 str.			29c str.								
104 str.			29d str.								
105 str.			29f str.								
106 str. 1 dalis			29g str.								
106 str. 2 dalis			29b str. 2 pastraipa								
107 str.			29h str.								
108 str.			29i str.								
109 str.						3 str. 1-3 dalys					
110 str.						3 str. 4 dalis					
111 str. 1 dalis			26 str. 1 ir 2 pastraipos								
111 str. 2 dalis				4 str. 1 dalis							
111 str. 3 dalis			26 str. 3 pastraipa								
112 str.	8 str.		27 str.								
113 str.				4 str. 2 dalis		4 str. 2 dalis					
114 str. 1 dalis				4 str. 3 dalis							
114 str. 2 dalis						4 str. 3 dalis					
115 str.						4 str. 1 dalis					
116 str.	11 str.										
117 str.			28 str.								
118 str.			29 str.								

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
119 str.											4 str. 1 dalis
120 str.		2a str. 1 pastraipa									
121 str.		2b str.	37a str.								
122 str.			30 str.								
123 str.			33 str.								
124 str.											5 str.
125 str.	12 str.		31 str.				4 str. 2 dalis		11 str. 2 dalis	12 str. 3 dalis	
126 str. 1 pastraipa	21 str.										
126 str. 2 pastraipa			32 str.								
127 str.			28a str.								
128 str.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
129 str.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
130 str.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
I priedas		Priedas									
II priedas	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
III priedas	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–