Šis dokuments ir izveidots vienīgi dokumentācijas nolūkos, un iestādes neuzņemas nekādu atbildību par tā saturu

►**B** **EIROPAS PARLAMENTA UN PADOMES DIREKTĪVA 2001/83/EK**

(2001. gada 6. novembris)

par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm

(OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.)

Grozīta ar:

		Oficiālais Vēstnesis		
		Nr.	Lappuse	Datums
►**M1**	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2002/98/EK (2003. gada 27. janvāris)	L 33	30	8.2.2003.
►**M2**	Komisijas Direktīva 2003/63/EK (2003. gada 25. jūnijs)	L 159	46	27.6.2003.
►**M3**	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/24/EK (2004. gada 31. marts)	L 136	85	30.4.2004.
►**M4**	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/27/EK (2004. gada 31. marts)	L 136	34	30.4.2004.
►**M5**	Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1901/2006 (2006. gada 12. decembris)	L 378	1	27.12.2006.
►**M6**	Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1394/2007 (2007. gada 13. novembris)	L 324	121	10.12.2007.
►**M7**	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2008/29/EK (2008. gada 11. marts)	L 81	51	20.3.2008.

Labota ar:

►**C1** Kļūdu labojums, OV L 87, 31.3.2009., 174. lpp. (1394/2007)

▼B

EIROPAS PARLAMENTA UN PADOMES DIREKTĪVA 2001/83/EK

(2001. gada 6. novembris)

par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm

EIROPAS PARLAMENTS UN EIROPAS SAVIENĪBAS PADOME,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu un jo īpaši tā 95. pantu,

ņemot vērā Komisijas priekšlikumu,

ņemot vērā Ekonomikas un sociālo lietu komitejas atzinumu ([1]),

saskaņā ar Līguma 251. pantā noteikto procedūru ([2]),

tā kā:

(1) Padomes 1965. gada 26. janvāra Direktīva 65/65/EEK par to normatīvo vai administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kas attiecas uz zālēm ([3]), Padomes 1975. gada 20. maija Direktīva 75/318/EEK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu, kuri attiecas uz analīzes, farmakotoksikoloģijas un klīnisko pētījumu standartiem un protokoliem sakarā ar patentētu zāļu testēšanu ([4]), Padomes 1975. gada 20. maija Direktīva 75/319/EEK par to normatīvo un administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kuri attiecas uz patentētām zālēm ([5]), Padomes 1989. gada 3. maija Direktīva 89/342/EEK, ar ko paplašina Direktīvas 65/65/EEK un Direktīvas 75/319/EEK darbības jomu un paredz papildu noteikumus attiecībā uz imunoloģiskām zālēm, kas sastāv no vakcīnām, toksīniem, serumiem un alergēniem ([6]), Padomes 1989. gada 3. maija Direktīva 89/343/EEK, ar ko paplašina Direktīvas 65/65/EEK un Direktīvas 75/319/EEK darbības jomu un paredz papildu noteikumus attiecībā uz radiofarmaceitiskiem preparātiem ([7]), Padomes 1989. gada 14. jūnija Direktīva 89/381/EEK, ar ko paplašina jomu Direktīvām 65/65/EEK un 75/319/EEK par to normatīvo vai administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kuri attiecas uz patentētām zālēm, un ar ko nosaka īpašus noteikumus par zālēm, kuras iegūtas no cilvēka asinīm vai cilvēka plazmas ([8]), Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/25/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu izplatīšanu vairumtirdzniecībā ([9]), Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/26/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu klasifikāciju tirdzniecībai ([10]), Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/27/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu etiķetēm un lietošanas pamācībām ([11]), Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/28/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu reklāmu ([12]), Padomes 1992. gada

([1]) OV C 368, 20.12.1999., 3. lpp.
([2]) Eiropas Parlamenta 2000. gada 3. jūlija atzinums (vēl nav publicēts *Oficiālajā Vēstnesī*) un Padomes 2001. gada 27. septembra lēmums.
([3]) OV 22, 9.2.1965., 369./65. lpp.. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar Direktīvu 93/39/EEK (OV L 214, 24.8.1993., 22. lpp.).
([4]) OV L 147, 9.6.1975., 1. lpp. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar Komisijas Direktīvu 1999/83/EK (OV L 243, 15.9.1999., 9. lpp.).
([5]) OV L 147, 9.6.1975., 13. lpp. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar Komisijas Direktīvu 2000/38/EK (OV L 139, 10.6.2000., 28. lpp.).
([6]) OV L 142, 25.5.1989., 14. lpp.
([7]) OV L 142, 25.5.1989., 16. lpp.
([8]) OV L 181, 28.6.1989., 44. lpp.
([9]) OV L 113, 30.4.1992., 1. lpp.
([10]) OV L 113, 30.4.1992., 5. lpp.
([11]) OV L 113, 30.4.1992., 8. lpp.
([12]) OV L 113, 30.4.1992., 13. lpp.

▼B

22. septembra Direktīva 92/73/EEK, ar ko paplašina jomu Direktīvām 65/65/EEK un 75/319/EEK par to normatīvo vai administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kuri attiecas uz zālēm, un ar ko nosaka papildu noteikumus par homeopātiskajām zālēm ([1]), ir bieži un būtiski grozītas. Tādēļ skaidrības un lietderības labad minētās direktīvas būtu jāsistematizē, apkopojot vienā dokumentā.

(2) Sabiedrības veselības aizsardzībai jābūt visu to noteikumu pamatmērķim, kas reglamentē zāļu ražošanu, sadali un izmantošanu.

(3) Šis mērķis tomēr jāsasniedz ar līdzekļiem, kas nekavēs farmācijas rūpniecības attīstību vai zāļu tirdzniecību Kopienā.

(4) Zāļu tirdzniecību Kopienā kavē atšķirības dažos valstu noteikumos un jo īpaši noteikumos, kas attiecas uz zālēm (izņemot vielas vai vielu salikumus, kas ir pārtika, dzīvnieku barība vai tualetes līdzekļi), un minētās atšķirības tieši ietekmē iekšējā tirgus darbību.

(5) Minētie šķēršļi ir attiecīgi jānovērš; tā kā tas nozīmē attiecīgo noteikumu tuvināšanu.

(6) Lai samazinātu atlikušās atšķirības, būtu jānosaka zāļu kontroles noteikumi un būtu jāprecizē dalībvalstu kompetento iestāžu pienākumi, lai nodrošinātu atbilstību likuma prasībām.

(7) Kaitīguma un terapeitiskās iedarbības koncepcijas var izskatīt, tikai saistot tās vienu ar otru, un tām ir tikai relatīva nozīme atkarībā no zinātnes atziņu attīstības un zāļu paredzētās izmantošanas. Dati un dokumenti, kas jāiesniedz kopā ar zāļu tirdzniecības atļaujas pieteikumu, pierāda, ka zāļu terapeitiskā iedarbība atsver iespējamo apdraudējumu.

(8) Zāļu pārbaužu un izmēģinājumu veikšanas standarti un protokoli ir efektīvs līdzeklis šo zāļu kontrolei un līdz ar to arī sabiedrības veselības aizsardzībai, un tie var veicināt šo zāļu apriti, nosakot vienādus pārbaužu un izmēģinājumu, dokumentācijas sagatavošanas un pieteikumu izskatīšanas noteikumus.

(9) Pieredze liecina, ka ieteicams precizēt gadījumus, kuros nav jāiesniedz toksikoloģisko un farmakoloģisko pārbaužu vai klīniskās izpētes rezultāti, lai iegūtu atļauju zālēm, kas ir gluži līdzīgas atļautām zālēm, vienlaikus neradot neizdevīgus apstākļus novatoriskiem uzņēmumiem.

(10) Sabiedriskās kārtības iemeslu dēļ tomēr pārbaudes ar cilvēkiem vai dzīvniekiem bez sevišķi svarīga iemesla neveic.

(11) Vienādu standartu un protokolu pieņemšana visās dalībvalstīs ļaus kompetentajām iestādēm pieņemt lēmumus, pamatojoties uz vienādām pārbaudēm un atsaucoties uz vienādiem kritērijiem, un tāpēc palīdzēs izvairīties no atšķirībām novērtēšanā.

(12) Izņemot zāles, uz ko attiecas centralizētā Kopienas atļauju piešķiršanas procedūra, kura izklāstīta Padomes 1993. gada 22. jūlija Regulā (EEK) Nr. 2309/93, ar ko nosaka Kopienas procedūras cilvēkiem paredzētu un veterinārijā paredzētu zāļu atļaušanai un pārraudzībai, un izveido Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūru ([2]), dalībvalstu kompetentajām iestādēm jāatzīst citas dalībvalsts kompetentās iestādes piešķirtā zāļu tirdzniecības atļauja, ja vien nav nopietna pamata pieņemt, ka attiecīgā zāļu atļaušana var apdraudēt sabiedrības veselību. Ja dalībvalstis nevar vienoties par zāļu kvalitāti, drošību vai iedarbību, jautājuma zinātniskā novērtēšana būtu jāveic saskaņā ar Kopienas standartu, lai strīdīgajā jautājumā pieņemtu vienotu un attiecīgajām dalībvalstīm saistošu lēmumu. Tā kā šis lēmums būtu jāpieņem,

([1]) OV L 297, 13.10.1992., 8. lpp.
([2]) OV L 214, 24.8.1993., 1. lpp. Regula grozīta ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 649/98 (OV L 88, 24.3.1998., 7. lpp.).

▼B

izmantojot ātru procedūru, kas nodrošina Komisijas un dalībvalstu ciešu sadarbību.

(13) Šim nolūkam pie Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūras, ko paredz iepriekšminētā Regula (EEK) Nr. 2309/93, būtu jāizveido Patentēto zāļu komiteja.

(14) Šī direktīva ir nozīmīgs solis, lai sasniegtu mērķi – zāļu brīvu apriti. Lai likvidētu visus atlikušos šķēršļus patentēto zāļu brīvai apritei, var būt vajadzīgi turpmāki pasākumi, ņemot vērā uzkrāto pieredzi un jo īpaši iepriekšminētās Patentēto zāļu komitejas pieredzi.

(15) Lai uzlabotu sabiedrības veselības aizsardzību un izvairītos no nevajadzīgas darba pārklāšanās zāļu tirdzniecības atļauju pieteikuma izskatīšanās laikā, dalībvalstīm būtu sistemātiski jāgatavo novērtējuma ziņojumi par katrām zālēm, kam tās piešķīrušas atļauju, un pēc pieprasījuma būtu jāapmainās ar ziņojumiem. Turklāt dalībvalstij būtu jāļauj apturēt tādu zāļu tirgū laišanas atļaujas pieteikuma izskatīšanu, ko tajā laikā izskata cita dalībvalsts, lai atzītu šīs valsts pieņemto lēmumu.

(16) Pēc iekšējā tirgus izveidošanas īpašo kontroli, kas garantē no trešām valstīm ievestu zāļu kvalitāti, var atcelt tikai tad, ja Kopiena ir ieviesusi attiecīgus pasākumus, lai nodrošinātu to, ka vajadzīgo kontroli veic eksportētāja valsts.

(17) Jāpieņem īpaši noteikumi attiecībā uz imūnpreparātiem, homeopātiskajām zālēm, radiofarmaceitiskajiem preparātiem un zālēm, kuru pamatā ir no cilvēka izcelsmes asinis vai plazma.

(18) Visos noteikumos, kas reglamentē radiofarmaceitiskos preparātus, jāņem vērā noteikumi, kas paredzēti Padomes 1984. gada 3. septembra Direktīvā 84/466/*Euratom*, ar ko nosaka pretstarojuma aizsardzības pamatpasākumus personām, kurām veic medicīnisku apskati vai ārstēšanu [1]. Jāņem vērā arī Padomes 1980. gada 15. jūlija Direktīva 80/836/*Euratom*, ar ko groza direktīvas, kurās noteikti drošības pamatstandarti attiecībā uz iedzīvotāju un darbinieku veselības aizsardzību pret jonizējošā starojuma draudiem [2], kuras mērķis ir nepieļaut strādnieku vai pacientu pakļaušanu pārmērīgam vai nevajadzīgi augstam jonizējošā starojuma līmenim, un jo īpaši tās 5.c pants, kurā pieprasītas iepriekšējas atļaujas, lai zālēm pievienotu radioaktīvas vielas, kā arī lai importētu šādas zāles.

(19) Kopiena pilnībā atbalsta Eiropas Padomes pūliņus, veicinot brīvprātīgu bezmaksas asins un plazmas nodošanu, lai panāktu asins pagatavojumu krājumu pašpietiekamību visā Kopienā un nodrošinātu ētisko principu ievērošanu cilvēku izcelsmes ārstniecisko vielu tirdzniecībā.

(20) Noteikumi, kas paredzēti cilvēka izcelsmes asins vai plazmas zāļu kvalitātes, drošības un iedarbības garantēšanai, jāpiemēro vienādi gan valsts, gan privātajām iestādēm, kā arī no trešām valstīm importētām asinīm un plazmai.

(21) Ņemot vērā šo homeopātisko zāļu īpašās iezīmes, piemēram, tajos esošo darbīgo vielu ļoti zemo līmeni un grūtības tradicionālo statistikas metožu piemērošanā attiecībā uz klīnisko izpēti, vēlams nodrošināt īpašu, vienkāršotu reģistrācijas procedūru tiem homeopātiskajiem preparātiem, ko laiž tirgū bez terapeitiskām indikācijām tādā farmaceitiskā formā un devā, kas neapdraud pacientu.

---

[1] OV L 265, 5.10.1984., 1. lpp. Direktīva, ko 2000. gada 13. maijā atsauca ar Direktīvu 97/43/*Euratom* (OV L 180, 9.7.1999., 22. lpp.).

[2] OV L 246, 17.9.1980., 1. lpp. Direktīva, kas grozīta ar Direktīvu 84/467/*Euratom* (OV L 265, 5.10.1984., 4. lpp.) un ko 2000. gada 13. maijā atsauca ar Direktīvu 96/29/*Euratom* (OV L 314, 4.12.1996., 20. lpp.).

▼B

(22) Farmakopejā aprakstītās antropozofiskās zāles, ko gatavo pēc homeopātiskas metodes, reģistrē un tiem piešķir tirdzniecības atļauju tāpat kā homeopātiskajām zālēm.

(23) Pirmām kārtām minēto homeopātisko zāļu lietotājiem vēlams sniegt ļoti skaidru norādi par šo zāļu homeopātisko raksturu, kā arī pietiekamas kvalitātes un drošības garantijas.

(24) Jāsaskaņo noteikumi, kas attiecas uz homeopātisko zāļu ražošanu, kontroli un pārbaudi, lai visā Kopienā atļautu drošu, labas kvalitātes zāļu apgrozību.

(25) Parastie noteikumi, kas reglamentē zāļu tirdzniecības atļauju piešķiršanu, būtu jāpiemēro homeopātiskajām zālēm, kas laistas tirgū ar terapeitiskām indikācijām vai veidā, kas var radīt apdraudējumu, kurš jālīdzsvaro ar vēlamo terapeitisko iedarbību. Dalībvalstīm ar homeopātijas tradīciju jo īpaši būtu jāatļauj piemērot īpašus noteikumus, novērtējot pārbaudes un izmēģinājumus, kuru mērķis ir noteikt minēto zāļu drošību un iedarbību, ar nosacījumu, ka tās šos noteikumus dara zināmus Komisijai.

(26) Lai atvieglotu zāļu apriti un novērstu kādā dalībvalstī veiktas kontroles atkārtošanu citā dalībvalstī, būtu jānosaka obligātas prasības ražošanai un importam no trešām valstīm, kā arī attiecīgu atļauju izsniegšanai.

(27) Būtu jānodrošina, lai zāļu ražošanas pārraudzību un kontroli dalībvalstīs veic persona, kas atbilst obligātajiem kvalifikācijas nosacījumiem.

(28) Pirms atļaujas piešķiršanas imūnpreparāta tirdzniecībai vai tādu zāļu tirdzniecībai, kas iegūts no cilvēka asins vai cilvēka plazmas, ražotājam jāpierāda sava spēja nodrošināt partiju viendabīgumu. Pirms atļaujas piešķiršanas tādu zāļu tirdzniecībai, kas iegūts no cilvēka asins vai cilvēka plazmas, ražotājam arī jāpierāda, ka tas nav inficēts ar konkrētiem vīrusiem — ciktāl to atļauj tehnoloģijas attīstības stadija.

(29) Būtu jāsaskaņo nosacījumi, kas reglamentē zāļu piedāvāšanu sabiedrībai.

(30) Šajā sakarā personām, kas pārvietojas Kopienā, ir tiesības ņemt līdzi likumīgi iegādātas zāles samērīgā daudzumā personiskai lietošanai. Tāpat arī personai, kas reģistrēta vienā dalībvalstī, jādod iespēja no citas dalībvalsts saņemt zāles samērīgā daudzumā personiskai lietošanai.

(31) Turklāt atbilstīgi Regulai (EK) Nr. 2309/93 dažām zālēm vajadzīga Kopienas tirdzniecības atļauja. Šajā sakarā jānosaka to zāļu klasifikācija, uz ko attiecas Kopienas tirdzniecības atļaujas. Tāpēc svarīgi ir noteikt kritērijus, uz kuru pamata pieņems Kopienas lēmumus.

(32) Sākumā ir lietderīgi saskaņot pamatprincipus, kas piemērojami zāļu klasifikācijai Kopienā vai attiecīgajā dalībvalstī, pamatojoties uz principiem, kurus šajā jomā jau ir iedibinājusi Eiropas Padome, kā arī Apvienoto Nāciju Organizācijā paveikto saskaņošanu attiecībā uz narkotiskām un psihotropām vielām.

(33) Noteikumi, kas regulē zāļu klasifikāciju piegādes nolūkā, nepārkāpj valsts sociālā nodrošinājuma sistēmu attiecībā uz kompensāciju vai maksu par recepšu zālēm.

(34) Daudzas cilvēkiem paredzētu zāļu vairumtirdzniecības izplatīšanas darbības vienlaikus var attiekties uz vairākām dalībvalstīm.

(35) Jākontrolē visa zāļu izplatīšanas ķēde no to ražošanas vai importēšanas Kopienā līdz piegādei iedzīvotājiem, lai garantētu to, ka minētās zāles glabā, transportē, kā arī rīkojas ar tām piemērotos apstākļos. Prasības, kas jāpieņem šim nolūkam, ievērojami atvie-

▼B

glos bojātu zāļu izņemšanu no tirgus un ļaus efektīvāk cīnīties pret viltotām zālēm.

(36) Visām personām, kas nodarbojas ar zāļu izplatīšanu vairumtirdzniecībā, vajadzētu īpašu atļauju. Farmaceiti un personas, kam atļauts pārdot zāles iedzīvotājiem un kas nodarbojas tikai ar to, būtu jāatbrīvo no minētās atļaujas saņemšanas. Lai kontrolētu visu zāļu izplatīšanas ķēdi, farmaceitiem un personām, kam atļauts pārdot zāles iedzīvotājiem, tomēr ir jāveic uzskaite, norādot darbības ar saņemtajām zālēm.

(37) Uz atļauju piešķiršanu ir jāattiecina daži būtiski nosacījumi, un attiecīgās dalībvalsts pienākums ir nodrošināt minēto nosacījumu izpildi; tā kā katrai dalībvalstij ir jāatzīst citu dalībvalstu piešķirtās atļaujas.

(38) Dažas valstis piemēro dažas sabiedrisko pakalpojumu sniegšanas saistības vairumtirgotājiem, kas piegādā zāles farmaceitiem, un personām, kurām atļauts pārdot zāles iedzīvotājiem. Minētajām dalībvalstīm jāatļauj arī turpmāk piemērot minētās saistības to teritorijā reģistrētiem vairumtirgotājiem. Tām arī jāatļauj piemērot šīs saistības citu dalībvalstu vairumtirgotājiem ar nosacījumu, ka piemērotās saistības nav stingrākas par saistībām, ko tās piemēro saviem vairumtirgotājiem, un ar noteikumu, ka par minēto saistību pamatojumu var uzskatīt sabiedrības veselības aizsardzību un ka tās ir samērojamas ar šādas aizsardzības mērķi.

(39) Būtu jāparedz etiķešu un lietošanas instrukciju noformējuma noteikumi.

(40) Noteikumiem, kas reglamentē zāļu lietotājiem sniedzamo informāciju, būtu jānodrošina maksimāla patērētāju aizsardzība, lai zāles varētu lietot pareizi, balstoties uz pilnīgu un saprotamu informāciju.

(41) Tādu zāļu tirdzniecību, kuru etiķetes un lietošanas instrukcijas atbilst šai direktīvai, nedrīkstētu aizliegt vai kavēt tādu iemeslu dēļ, kas saistīti ar etiķetes vai lietošanas instrukciju.

(42) Šī direktīva neskar to pasākumu piemērošanu, kas pieņemti, ievērojot Padomes 1984. gada 10. septembra direktīvu 84/450/EEK, kura attiecas uz tādu dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu, kas attiecas uz maldinošu reklāmu ([1]).

(43) Visas dalībvalstis ir papildus pieņēmušas īpašus pasākumus attiecībā uz zāļu reklāmu. Šie pasākumi atšķiras. Šīs atšķirības var ietekmēt iekšējā tirgus darbību, jo vienā dalībvalstī izplatītā reklāma var atstāt ietekmi citās dalībvalstīs.

(44) Ar Padomes 1989. gada 3. oktobra Direktīvu 89/552/EEK par dažu tādu televīzijas raidījumu veidošanas un apraides noteikumu koordinēšanu, kas ietverti dalībvalstu normatīvajos un administratīvajos aktos ([2]), ir aizliegts televīzijā reklamēt zāles, kas dalībvalstī, kuras jurisdikcijā ir televīzijas raidītājs, ir pieejamas tikai ar ārsta recepti. Šis princips būtu jāpiemēro vispārēji, attiecinot to arī uz citiem masu saziņas līdzekļiem.

(45) Pat bezrecepšu zāļu reklamēšana iedzīvotājiem varētu ietekmēt sabiedrības veselību, ja tā ir pārmērīga un nepārdomāta. Ja zāļu reklamēšana iedzīvotājiem ir atļauta, tai būtu jāatbilst dažiem būtiskiem kritērijiem, kas būtu jādefinē.

(46) Turklāt ir jāaizliedz bezmaksas zāļu paraugu izplatīšana iedzīvotājiem reklāmas nolūkā.

([1]) OV L 250, 19.9.1984., 17. lpp. Direktīva grozīta ar Direktīvu 97/55/EK (OV L 290, 23.10.1997., 18. lpp.).
([2]) OV L 298, 17.10.1989., 23. lpp. Direktīva grozīta ar Direktīvu 97/36/EK (OV L 202, 30.7.1997., 60. lpp.).

▼B

(47) Zāļu reklamēšana personām, kam ir tiesības tās parakstīt vai pārdot, papildina šīm personām pieejamo informāciju. Tomēr uz šo reklāmu būtu jāattiecina stingri nosacījumi un efektīva uzraudzība, jo īpaši atsaucoties uz Eiropas Padomē veikto darbu.

(48) Zāļu reklāma būtu jāpakļauj efektīvai un atbilstīgai uzraudzībai. Šajā sakarā būtu jāatsaucas uz Direktīvas 84/450/EEK noteiktajiem uzraudzības mehānismiem.

(49) Zāļu izplatītāji ieņem nozīmīgu vietu zāļu reklamēšanā. Tāpēc tiem būtu jāpiemēro daži pienākumi un jo īpaši pienākums atstāt apmeklētajai personai zāļu raksturojumu.

(50) Personām, kam ir tiesības parakstīt zāles, jāatļauj šo darbu veikt objektīvi, neietekmējot tās ar tiešiem vai netiešiem finansiāliem stimuliem.

(51) Ar dažiem ierobežojumiem vajadzētu dot iespēju piegādāt bezmaksas zāļu paraugus personām, kam ir tiesības tās parakstīt vai pārdot, lai viņi var iepazīties ar jaunajām zālēm un iegūt pieredzi, kā ar tām rīkoties.

(52) Personām, kam ir tiesības parakstīt vai pārdot zāles, ir vajadzīga pieeja neitrālam, objektīvam informācijas avotam par tirgū pieejamajām zālēm. Tā kā dalībvalstīm pašām tomēr ir jāpieņem visi vajadzīgie pasākumi šim nolūkam, ņemot vērā savu konkrēto stāvokli.

(53) Visiem uzņēmumiem, kas ražo vai importē zāles, būtu jāizveido mehānisms, lai nodrošinātu, ka visas par zālēm sniegtās ziņas atbilst apstiprinātajiem lietošanas nosacījumiem.

(54) Lai nodrošinātu lietošanā esošo zāļu nepārtrauktu drošību, jānodrošina, lai Kopienas zāļu uzraudzības sistēmas pastāvīgi pielāgotu, ņemot vērā zinātnes un tehnikas attīstību.

(55) Jāņem vērā pārmaiņas, ko zāļu uzraudzības jomā rada definīciju, terminoloģijas un tehnoloģisko sasniegumu starptautiska saskaņošana.

(56) Pieaugošais elektronisko sakaru tīklu izmantojums informācijas sniegšanā par Kopienā pārdodamo zāļu nevēlamām blaknēm ļauj kompetentām iestādēm vienlaikus apmainīties ar informāciju.

(57) Kopienas interesēs ir nodrošināt, lai zāļu uzraudzības sistēmas centralizēti atļautām zālēm un zālēm, kas atļautas saskaņā ar citām procedūrām, būtu konsekventas.

(58) Tirdzniecības atļauju turētājiem būtu jāuzņemas visaptveroša atbildība par to zāļu pastāvīgu uzraudzību, ko tie laiž tirgū.

(59) Šīs direktīvas īstenošanai vajadzīgie pasākumi būtu jāpieņem saskaņā ar Padomes 1999. gada 28. jūnija Lēmumu 1999/468/EK, ar ko nosaka Komisijai piešķirto ieviešanas pilnvaru īstenošanas kārtību [1].

(60) Komisija būtu jāpilnvaro pieņemt visas vajadzīgās pārmaiņas I pielikumā, ņemot vērā zinātnes un tehnikas sasniegumus.

(61) Šai direktīvai nevajadzētu skart dalībvalstu saistības attiecībā uz II pielikuma B daļā norādīto direktīvu pārņemšanas termiņiem,

[1] OV L 184, 17.7.1999., 23. lpp.

▼B

IR PIEŅĒMUŠI ŠO DIREKTĪVU.

I SADAĻA

DEFINĪCIJAS

1. pants

Šajā direktīvā terminiem ir šādas nozīmes:

▼M4

_____

2. *Zāles::*

a) jebkura viela vai vielu salikums, kurš uzrāda īpašības, kas vajadzīgas, lai ārstētu cilvēku slimības vai veiktu to profilaksi, vai

b) jebkura viela vai vielu salikums, ko var izmantot vai ievadīt cilvēkiem vai nu ar mērķi atjaunot, uzlabot vai pārveidot fizioloģiskas funkcijas, izraisot farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību, vai lai noteiktu medicīnisku diagnozi.

▼B

3. *Viela:*

jebkura viela neatkarīgi no izcelsmes, kas var būt:

— cilvēku izcelsmes, piemēram,

cilvēka asinis vai cilvēka asins pagatavojumi;

— dzīvnieku izcelsmes, piemēram,

mikroorganismi, veseli dzīvnieki, orgānu daļas, dzīvnieku sekrēti, toksīni, ekstrakti, asins pagatavojumi;

— augu izcelsmes, piemēram,

mikroorganismi, augi, augu daļas, augu izdalījumi, ekstrakti;

— ķīmiska viela, piemēram,

elementi, dabā sastopamās ķīmiskās vielas un ķīmiskos pārveidojumos vai sintēzē iegūtas ķimikālijas.

4. *Imūnpreparāts:*

jebkuras zāles, ko veido vakcīnas, toksīni, serumi vai alergēni:

a) vakcīnas, toksīni vai serumi jo īpaši attiecas uz:

i) ierosinātājiem, ko izmanto aktīvās imunitātes radīšanā, piemēram, holēras vakcīnu, Kalmeta-Gerēna prettuberkulozes vakcīnu BCG, poliomielīta vakcīnām, baku vakcīnu,

ii) ierosinātājiem, ko izmanto imunitātes stāvokļa noteikšanā, to skaitā jo īpaši tuberkulīnu un PPD tuberkulīniem, toksīniem Šika testam un Dika testam, brucelīnu,

iii) ierosinātājiem, ko izmanto pasīvās imunitātes radīšanā, piemēram, difterijas antitoksīnu, pretbaku globulīnu, pretlimfocītu globulīnu;

b) "alergēni" ir visas zāles, kas paredzētas specifisku iegūtu pārmaiņu noteikšanai vai izraisīšanai imunoloģiskajā atbildē uz alerģijas ierosinātāju.

▼M6

4.a *Uzlabotas terapijas zāles:*

produkts, kas noteikts Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas

▼M6

(EK) Nr. 1394/2007 (2007. gada 13. novembris) par uzlabotas terapijas zālēm 2. pantā ([1]).

▼M4

5. *Homeopātiskās zāles:*

Jebkuras zāles, kas pagatavotas no vielām, kuras dēvē par homeopātiskām izejvielām saskaņā ar homeopātisku ražošanas procesu, kas aprakstīts Eiropas Farmakopejā vai, ja tāda nav, dalībvalstu pašreiz oficiāli lietotajās farmakopejās. Homeopātisko zāļu sastāvā var būt arī vairākas vielas.

▼B

6. *Radiofarmaceitisks preparāts:*

jebkuras zāles, kas, būdamas gatavas lietošanai, satur vienu vai vairākus radionuklīdus (radioaktīvos izotopus), kuri ietverti medicīniskā nolūkā.

7. *Radionuklīdu ģenerators:*

jebkura sistēma, kurā ietilpst noteikts mātes radionuklīds, no kura iegūst meitas radionuklīdu, kas iegūstams ar eluācijas vai citu metodi un ko izmanto radiofarmaceitiskos preparātos.

8. ►M4 *Komplekts* ◄*:*

jebkurš preparāts, kas ir atjaunojams vai savienojams ar radionuklīdiem galīgajā radiofarmaceitiskajā preparātā — parasti pirms tā lietošanas.

9. *Radionuklīdu prekursori:*

visi pārējie radionuklīdi, ko ražo citas vielas radioaktīvajai iezīmēšanai pirms tās lietošanas.

10. *Cilvēka izcelsmes asins vai plazmas zāles:*

valsts vai privātu uzņēmumu rūpnieciski izgatavotas zāles, kuru pamatā ir asins komponenti, to skaitā jo īpaši tādas zāles kā cilvēku albumīns, asinsreces faktori un imunoglobulīni.

11. *Blakne:*

kaitīga un neparedzēta reakcija uz zālēm, kas rodas, cilvēkam pareizi lietojot zāles devas slimības profilaksei, diagnosticēšanai vai terapijai, vai fizioloģisko funkciju atjaunošanai, labošanai vai pārveidošanai.

12. *Īpaši bīstama blakne:*

blakne, kas izraisa nāvi vai kas apdraud dzīvību, vai kas prasa pacienta hospitalizāciju vai stacionārās ārstēšanas pagarināšanu, vai kas izraisa pastāvīgu vai nozīmīgu invaliditāti vai darba nespēju, vai ir iedzimta anomālija/iedzimts defekts.

13. *Neparedzēta blakne:*

blakne, kuras raksturs, smagums vai iznākums neatbilst zāļu raksturojumam.

14. *Regulāri ziņojumi par jaunākajiem datiem attiecībā uz drošību:*

regulārie ziņojumi, kas satur 104. pantā minētos ierakstus.

15. *Pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumi:*

farmakoepidemioloģiski pētījumi vai klīniska izpēte, kuru veic saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem un kuras mērķis ir identificēt vai kvantitatīvi noteikt drošības risku attiecībā uz atļautām zālēm.

16. *Zāļu ļaunprātīga izmantošana:*

pastāvīga vai vienreizēja, apzināta, pārmērīga zāļu lietošana, kas izraisa kaitīgu fizisku vai psiholoģisku iedarbību.

([1]) OV L 324, 10.12.2007., 121. lpp..

▼B

17. *Zāļu izplatīšana vairumtirdzniecībā:*

visas darbības, kurās ietilpst zāļu iegāde, glabāšana, piegāde vai eksportēšana, izņemot zāļu pārdošanu iedzīvotājiem. Minētās darbības veic ražotāji vai to noliktavas, importētāji, citi izplatītāji vairumtirdzniecībā vai farmaceiti un personas, kas ir pilnvarotas vai kam ir tiesības piegādāt zāles attiecīgās dalībvalsts iedzīvotājiem.

18. *Sabiedrisko pakalpojumu pienākums:*

vairumtirgotāju pienākums pastāvīgi garantēt pietiekama zāļu klāsta atbilstību konkrēta ģeogrāfiska apgabala prasībām un piegādāt pieprasītos krājumus ļoti īsā laikā visā attiecīgajā teritorijā.

▼M4

18.a *Tirdzniecības atļaujas turētāja pārstāvis:*

Persona, kas parasti ir vietējais pārstāvis, kuru izraudzījies tirdzniecības atļaujas turētājs, lai tas tiktu pārstāvēts attiecīgajā dalībvalstī.

▼B

19. *Recepte:*

jebkura recepte, ko izraksta speciālists, kura kvalifikācija ļauj to darīt.

▼M4

20. *Zāļu nosaukums:*

Nosaukums, kas var būt vai nu izdomāts nosaukums, ko nedrīkst sajaukt ar plaši pazīstamo nosaukumu, vai plaši pazīstams, vai zinātnisks nosaukums, kurš papildināts ar preču zīmi vai tirdzniecības atļaujas turētāja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu.

▼B

21. *Parastais nosaukums:*

starptautiskais nepatentētais nosaukums, ko ieteikusi Pasaules veselības organizācija, vai, ja tāda nav, pieņemtais parastais nosaukums.

22. *Zāļu koncentrācija:*

darbīgo vielu daudzums kvantitatīvā izteiksmē devas vienībās, tilpuma vai svara vienībās atkarībā no devas veida.

23. *Tiešais iesaiņojums:*

trauks vai cits iesaiņojuma veids, kas ir tiešā saskarē ar zālēm.

24. *Ārējais iesaiņojums:*

iesaiņojums, kurā ievieto tiešo iesaiņojumu.

25. *Etiķetes:*

informācija uz tiešā vai ārējā iesaiņojuma.

26. *Lietošanas instrukcija:*

lapiņa ar lietotājiem paredzētu informāciju, kas pievienota zālēm.

▼M4

27. *Aģentūra:*

Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūra ir izveidota ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 ([1]).

28. *Riski, kas saistīti ar zāļu lietošanu::*

— visi riski, kas attiecas uz zāļu kvalitāti, drošumu vai labvērtību saistībā ar pacientu veselības vai sabiedrības veselības aizsardzību,

([1]) OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.

▼M4

— visi riski, kas saistīti ar nevēlamu ietekmi uz vidi.

28.a *Riska un labuma samērs::*

Zāļu terapeitisko iedarbību labvēlīgs novērtējums, ņemot vērā 28. punkta pirmajā ievilkumā noteiktos riskus.

▼M3

29. *traditsiooniline taimne ravim:*

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

30. *taimne ravim:*

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

31. *taimsed ained:*

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

32. *taimsed valmistised:*

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

▼B

II SADAĻA

DARBĪBAS JOMA

▼M4

2. pants

1. Šo direktīvu piemēro cilvēkiem paredzētām zālēm, kuras paredzēts laist dalībvalstu tirgū un kuras ražotas rūpnieciski vai pagatavotas pēc metodes, kas iekļauj rūpniecisku procesu.

2. Šaubu gadījumā, kad produkts, ņemot vērā visas tā īpašības, atbilst zāļu definīcijai un tāda produkta definīcijai, uz kuru attiecas citi Kopienas tiesību akti, piemēro šīs direktīvas noteikumus.

3. Neatkarīgi no 1. punkta un 3. panta 4. punkta šīs direktīvas IV sadaļu piemēro zālēm, kas paredzētas tikai eksportam un starpproduktiem.

▼B

3. pants

Šo direktīvu nepiemēro:

1) zālēm, kas saskaņā ar recepti izgatavotas aptiekā konkrētam pacientam (pazīstamas kā *formula magistralis*);

2) zālēm, kas izgatavotas aptiekā saskaņā ar farmakopejas receptēm un ko paredzēts nepastarpināti piegādāt pacientiem, kurus apkalpo attiecīgā aptieka (pazīstamas kā *formula officinalis*);

▼M4

3) Zāles, kas paredzētas pētniecībai un izstrādes izpētei, bet neierobežojot Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 4. aprīļa Direktīvu

▼M4

2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālē [1];

▼B

4) starpproduktiem, kas paredzēti turpmākai pārstrādei, ko veic pilnvarots ražotājs;

5) radionuklīdiem slēgtu starojuma avotu veidā;

▼M4

6) Cilvēku izcelsmes nesadalītām asinīm, plazmai vai asins šūnām, izņemot plazmu, kuras pagatavošanā izmantots rūpniecisks process.

▼M6

7) Jebkādām uzlabotas terapijas zālēm, kā noteikts Regulā (EK) Nr. 1394/2007 par uzlabotas terapijas zālēm, kas ir sagatavotas, balstoties uz neierastu procesu un saskaņā ar īpašiem kvalitātes standartiem, un izmantotas slimnīcā tajā pašā dalībvalstī, ārstniecības personai uzņemoties ekskluzīvu profesionālo atbildību, lai nodrošinātu atbilsmi konkrētai receptei pēc pasūtījuma izgatavojamam produktam konkrētam pacientam.

Atļauju šo produktu ražošanai sniedz dalībvalsts kompetentā iestāde. Dalībvalstis nodrošina valstī spēkā esošo izsekojamības un zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības prasību, kā arī šajā punktā minēto īpašo kvalitātes standartu atbilstību Kopienas līmenī noteiktajām prasībām un standartiem attiecībā uz uzlabotas terapijas zālēm, kas jāreģistrē saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004 (2004. gada 31. marts), ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru [2].

▼B

4. pants

1. Šīs direktīvas noteikumos nav atkāpju no Kopienas noteikumiem attiecībā uz medicīniskai izmeklēšanai vai ārstēšanai pakļautu cilvēku aizsardzību no starojuma, nedz arī no Kopienas noteikumiem, ar ko nosaka drošības pamatstandartus iedzīvotāju un darbinieku veselības aizsardzībai no jonizējošā starojuma draudiem.

2. Šī direktīva neskar Padomes 1986. gada 25. jūnija Lēmumu 86/346/EEK, ar ko Kopienas vārdā pieņem Eiropas nolīgumu par apmaiņu ar cilvēku izcelsmes ārstnieciskajām vielām [3].

3. Šīs direktīvas noteikumi neietekmē dalībvalstu iestāžu pilnvaras attiecībā uz zāļu cenu noteikšanu vai to iekļaušanu valsts veselības apdrošināšanas shēmās, pamatojoties uz veselības, ekonomikas un sociālajiem apstākļiem.

4. Šī direktīva neietekmē to attiecīgās valsts tiesību aktu piemērošanu, kas aizliedz vai ierobežo zāles kā kontraceptīvo vai abortu izraisošu līdzekļu pārdošanu, piegādi vai izmantošanu. Dalībvalstis dara Komisijai zināmus attiecīgo valstu tiesību aktus.

▼M6

5. Pamatojoties uz iemesliem, kas nav paredzēti iepriekš minētajos Kopienas tiesību aktos, šī direktīva un neviena no tajā minētajām regulām neietekmē valsts tiesību aktu piemērošanu, kas aizliedz vai ierobežo jebkādu cilvēka vai dzīvnieku īpaša veida šūnu izmantošanu vai tādu zāļu tirdzniecību, piegādi vai izmantošanu, kuras satur šīs šūnas, sastāv no šīm šūnām vai ir iegūtas no tām. Dalībvalstis dara

[1] OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.
[2] OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp. Regulā grozījumi izdarīti ar Regulu (EK) Nr. 1901/2006 (OV L 378, 27.12.2006., 1. lpp.).
[3] OV L 207, 30.7.1986., 1. lpp.

▼M6

zināmus Komisijai attiecīgos valsts tiesību aktus. Komisija dara šo informāciju publiski pieejamu, ievadot to reģistrā.

▼M4

5. pants

1. Saskaņā ar spēkā esošajiem tiesību aktiem, kā arī lai īstenotu īpašas vajadzības, dalībvalsts var neattiecināt šīs direktīvas noteikumus uz zālēm, ko piegādā, izpildot *bona fide* pasūtījumu, kura izdarīšana nav pieprasīta, un kas izgatavotas saskaņā ar pilnvarota veselības aprūpes speciālista specifikācijām un ir paredzētas atsevišķu pacientu lietošanai, tiem uzņemoties tiešu personisku atbildību.

2. Dalībvalstis var uz laiku atļaut vēl nereģistrētu zāļu izplatīšanu, lai novērstu iespējamu vai jau apstiprinātu patogēnu, toksīnu, ķīmisku vielu vai kodolstarojuma izplatīšanos, kas varētu radīt kaitējumu.

3. Neierobežojot 1. punktu, dalībvalstis var paredzēt noteikumus, lai nodrošinātu to, ka tirdzniecības atļauju turētāji, ražotāji un veselības aprūpes speciālisti netiktu pakļauti civiltiesiskai vai administratīvai atbildībai par jebkādām sekām, kuras izraisa zāļu lietojums, kas ir pretējs tam, kāds paredzēts reģistrētajām indikācijām, vai sekām, kuras izraisa nereģistrētu zāļu lietošana, ja šādu lietojumu ieteikusi vai pieprasījusi kompetentā iestāde, ņemot vērā iespējamu vai jau apstiprinātu patogēnu, toksīnu, ķīmisko vielu vai kodolstarojuma izplatīšanos, kas varētu radīt kaitējumu. Šādi noteikumi ir spēkā neatkarīgi no tā vai ir piešķirta Kopienas vai valsts atļauja.

4. Šā panta 3. punkts neskar atbildību par bojātiem produktiem, kāda iestājas saskaņā ar Padomes 1985. gada 25. jūlija Direktīvu 85/374/EEK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu saistībā ar atbildību par bojātiem produktiem ([1]).

▼B

III SADAĻA

LAIŠANA TIRGŪ

1. NODAĻA

Tirdzniecības atļauja

6. pants

▼M5

1. ►M6 ►C1 Zāles nedrīkst laist dalībvalsts tirgū, ja vien minētās dalībvalsts kompetentās iestādes nav izsniegušas tirdzniecības atļauju saskaņā ar šo direktīvu vai atļauja nav piešķirta saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, kas lasāma saistībā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 1901/2006 (2006. gada 12. decembris) par pediatrijā lietojamām zālēm ([2]) un Regulu (EK) Nr. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Kad saskaņā ar pirmo daļu zālēm piešķir sākotnēju tirdzniecības atļauju, katram papildu stiprumam, zāļu formai, lietošanas veidam, noformējumam, kā arī katrai atļaujas modifikācijai un pagarinājumam arī jāpiešķir atsevišķa atļauja saskaņā ar pirmo daļu vai šīs modifikācijas iekļauj sākotnējā tirdzniecības atļaujā. Visas šīs tirdzniecības atļaujas uzskata par visaptverošas tirdzniecības atļaujas daļām, jo īpaši 10. panta 1. punkta piemērošanas nolūkā.

([1]) OV L 210, 7.8.1985., 29. lpp. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 1999/34/EK (OV L 141, 4.6.1999., 20. lpp.).

([2]) OV L 378, 27.12.2006., 1. lpp.

▼M4

1.a Tirdzniecības atļaujas turētājs ir atbildīgs par zāļu tirdzniecību. Pārstāvja izraudzīšanās neatbrīvo tirdzniecības atļaujas turētāju no tā juridiskās atbildības.

▼B

2. Šā panta 1. punktā minētā atļauja ir vajadzīga arī radionuklīdu ģeneratoriem, ►M4 komplektiem ◄, radionuklīdu prekursoru radiofarmaceitiskiem preparātiem un rūpnieciski izgatavotiem radiofarmaceitskiem preparātiem.

7. pants

Tirdzniecības atļauju nevajag radiofarmaceitiskam preparātam, kas izgatavots laikā, kad to lieto persona vai iestāde, kurai saskaņā ar attiecīgās valsts tiesību aktiem apstiprinātā veselības aprūpes iestādē ir atļauts izmantot šādas zāles vienīgi no atļautiem radionuklīdu ģeneratoriem, ►M4 komplektiem ◄ vai radionuklīdu prekursoriem saskaņā ar ražotāja instrukcijām.

8. pants

1. Lai iegūtu atļauju laist zāles tirgū neatkarīgi no Regulas (EEK) Nr. 2309/93 noteiktās procedūras, jāiesniedz pieprasījums attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei.

2. Tirdzniecības atļauju drīkst piešķirt tikai Kopienā reģistrētam pretendentam.

3. Pieprasījumam pievieno šādus datus un dokumentus, ko iesniedz saskaņā ar I pielikumu:

a) pretendenta un, vajadzības gadījumā, ražotāja vārds vai uzņēmuma nosaukums un pastāvīgā adrese;

▼M4

b) zāļu nosaukums;

c) zāļu visu komponentu kvalitatīvie un kvantitatīvie rādītāji, ietverot norādes uz to starptautisko nepatentēto nosaukumu (SNN), kuru iesaka lietot Pasaules Veselības organizācija (PVO), ja zālēm ir starptautisks nepatentēts nosaukums (SNN) vai norāde uz attiecīgo ķīmisko nosaukumu;

ca) zāļu izraisītās iespējamās ietekmes uz vidi novērtējums. Jāveic ietekmes uz vidi novērtējums, un katrā gadījumā atsevišķi jāparedz īpaši pasākumi tās ierobežošanai;

▼B

d) ražošanas metodes apraksts;

e) terapeitiskās indikācijas, kontrindikācijas un blaknes;

f) posoloģija, farmaceitiskā forma, lietošanas paņēmiens un veids un paredzētais glabāšanas laiks;

▼M4

g) to piesardzības un drošības pasākumu pamatojums, kas jāveic, uzglabājot zāles, ievadot tās pacientiem un utilizējot atkritumus, kā arī norāde uz zāļu radīto iespējamo ietekmi uz vidi;

h) ražotāja izmantoto kontroles metožu apraksts;

i) rezultāti, kas iegūti:

— farmaceitiskajos (fizikāli ķīmiskajos, bioloģiskajos vai mikrobioloģiskajos) testos,

— pirmsklīniskajos (toksikoloģiskajos un farmakoloģiskajos) testos,

▼M4

— klīniskajā izpētē;

ia) sīki izstrādāts zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību apraksts un vajadzības gadījumā sīki izstrādāts apraksts riska pārvaldības sistēmai, kuru ieviesis pieteikuma iesniedzējs;

ib) paziņojums par tās klīniskās izpētes atbilstību Direktīvas 2001/20/EK ētiskajām normām, kas veikta ārpus Eiropas Savienības;

j) zāļu apraksta kopsavilkums saskaņā ar 11. pantu, ārējā iepakojuma makets, kas ietver 54. pantā paredzētās ziņas, un zāļu tiešais iepakojums, kas ietver 55. pantā paredzētās ziņas kopā ar lietošanas pamācību saskaņā ar 59. pantu;

▼B

k) dokuments, kas apliecina, ka ražotājam savā valstī ir atļauts ražot zāles;

l) to zāļu tirgū laišanas atļauju kopijas, kas iegūtas citā dalībvalstī vai trešā valstī, kā arī to dalībvalstu saraksts, kurās pašlaik izskata saskaņā ar šo direktīvu iesniegtu atļaujas pieprasījumu. To zāļu apraksta kopijas, ko pretendents piedāvā saskaņā ar 11. pantu vai ko saskaņā ar 21. pantu ir apstiprinājušas dalībvalstu kompetentās iestādes. To lietošanas instrukciju kopijas, ko piedāvā saskaņā ar 59. pantu vai ko saskaņā ar 61. pantu ir apstiprinājušas dalībvalsts kompetentās iestādes. Informācija par jebkuru lēmumu, ar kuru vai nu Kopienā vai trešā valstī ir atteikta atļaujas piešķiršana, un minētā lēmuma pieņemšanas pamatojums.

Šo informāciju regulāri atjaunina;

▼M4

m) zāļu visu lietošanas norādījumu eksemplārs, ko pieliek zālēm, kuras vajadzīgas reti sastopamu slimību ārstēšanai saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes 1999. gada 16. decembra Regulu (EK) Nr. 141/2000 par zālēm retu slimību ārstēšanai un kurām pievienota attiecīga Aģentūras atzinuma kopija ([1]);

n) apliecinājums, ka pieteikuma iesniedzējam pakalpojumus sniedz kvalificēta persona, kura ir atbildīga par zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzību un kurai ir vajadzīgie līdzekļi, lai paziņotu par visām blakusparādībām, par kurām ir aizdomas, ka tās var notikt Kopienā vai kādā trešā valstī.

Dokumentiem un informācijai par farmaceitisko un pirmsklīnisko testu rezultātiem un pirmās daļas i) punktā minēto klīnisko izpēti pievieno sīki izstrādātus kopsavilkumus saskaņā ar 12. pantu.

▼B

9. pants

Radionuklīdu ģeneratora tirdzniecības atļaujas pieprasījumā papildus 8. pantā un 10. panta 1. punktā izklāstītajām prasībām ietver šādu informāciju un datus:

— vispārīgu sistēmas aprakstu kopā ar sīki izstrādātu to sistēmas sastāvdaļu aprakstu, kas var ietekmēt meitas nukleīdu preparāta sastāvu vai kvalitāti,

— kvalitatīvus un kvantitatīvus datus par eluātu vai sublimātu.

▼M4

10. pants

1. Atkāpjoties no 8. panta 3. punkta i) apakšpunkta prasībām un neierobežojot tiesību aktus, kas attiecas uz rūpnieciskā un komerciālā

([1]) OV L 18, 22.1.2000., 1. lpp.

▼M4

īpašuma aizsardzību, nav jāprasa pieteikuma iesniedzējam sniegt pirmsklīnisko testu un klīniskās izpētes rezultātus, ja viņš var pierādīt, ka zāles ir ģenēriskas atsauces (references) zālēm, kam saskaņā ar 6. pantu ir piešķirta atļauja dalībvalstī vai Kopienā vismaz uz astoņiem gadiem.

Ģenēriskas zāles, kam piešķirta atļauja saskaņā ar šo noteikumu, nevar laist tirgū līdz nav pagājuši desmit gadi no sākotnējās atļaujas piešķiršanas atsauces (references) zālēm.

Pirmo daļu piemēro arī tad, ja atsauces (references) zālēm atļauja nav piešķirta dalībvalstī, kurā iesniegts pieteikums par ģenēriskajām zālēm. Šajā gadījumā pieteikuma iesniedzējs pieteikuma veidlapā norāda dalībvalsts nosaukumu, kurā atsauces (references) zāles ir vai bijušas atļautas. Pēc dalībvalsts kompetentās iestādes pieprasījuma dalībvalstij, kurā iesniegts pieprasījums, citas dalībvalsts kompetentā iestāde viena mēneša laikā nosūta apstiprinājumu tam, ka atsauces (references) zāles ir vai bijušas atļautas, pievienojot pilnu atsauces (references) zāļu sastāvu un vajadzības gadījumā citus atbilstošos dokumentus.

Otrajā daļā minēto desmit gadu ilgo laika posmu var pagarināt maksimāli līdz vienpadsmit gadiem, ja pirmo astoņu gadu laikā no šiem desmit gadiem tirdzniecības atļaujas turētājs iegūst atļauju attiecībā uz vienu vai vairākām jaunām terapeitiskām indikācijām, saistībā ar kurām zinātniskās novērtēšanas laikā pirms reģistrēšanas zāles ir izrādījušās ievērojami klīniskas labākas, salīdzinot ar esošajām terapijām.

2. Šajā pantā:

a) "atsauces (references) zāles" ir zāles, kuras reģistrētas 6. panta izpratnē saskaņā ar 8. panta noteikumiem;

b) "ģenēriskās zāles" ir zāles, kurās ir tāds pats aktīvo vielu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs un tāda pati zāļu forma kā atsauces (references) zālēm un kuru bioekvivalence ar atsauces (references) zālēm ir pierādīta attiecīgos bioloģiskās pieejamības pētījumos. Dažādi sāļi, esteri, ēteri, izomēri, izomēru maisījumi, salikumi vai aktīvo vielu atvasinājumi jāuzskata par to pašu aktīvo vielu, ja vien tie būtiski neatšķiras pēc to īpašībām saistībā ar to drošumu un/vai labvērtību. Šādos gadījumos pieteikuma iesniedzējam jāsniedz papildinformācija, kas pierāda atļautās aktīvās vielas dažādu sāļu, esteru vai atvasinājumu drošumu un/vai labvērtību. Par vienu un to pašu zāļu formu var uzskatīt dažādas zāļu formas ar ātru aktīvās vielas atbrīvošanu iekšķīgai lietošanai. Pieteikuma iesniedzējam nav jāveic bioloģiskās pieejamības pētījumi, ja viņš var pierādīt, ka ģenēriskās zāles atbilst attiecīgajiem kritērijiem, kas noteikti atbilstošajās sīki izstrādātajās pamatnostādnēs.

3. Ja zāles neatbilst ģenērisko zāļu definīcijai, kā paredzēts 2. punkta b) apakšpunktā, vai ja ar biopieejamības pētījumiem nevar pierādīt to bioekvivalenci, vai arī ja ir izmaiņas aktīvajā(-ās) vielā(-as), terapeitiskajās indikācijās, stiprumā, zāļu formā vai to lietošanas veidā attiecībā uz atsauces (references) zālēm, jāsniedz attiecīgo pirmsklīnisko testu vai klīniskās izpētes rezultāti.

4. Ja bioloģiskās zāles, kuras ir līdzvērtīgas atsauces (references) bioloģiskajām zālēm, neatbilst ģenērisko zāļu definīcijai, ņemot vērā atšķirības, kas attiecas uz izejvielām vai bioloģisko zāļu un atsauces (references) bioloģisko zāļu ražošanas procesu atšķirībām, par šiem nosacījumiem jāsniedz atbilstīgu pirmsklīnisku testu vai klīniskās izpētes rezultāti. Sniedzamo papilddatu veidam un apjomam jāatbilst attiecīgajiem I pielikumā noteiktajiem kritērijiem un ar tiem saistītajām sīki izstrādātajām pamatnostādnēm. Citu testu un izpētes rezultāti, kas iekļauti atsauces (references) zāļu dokumentos, nav jāsniedz.

5. Ja ir iesniegts pieteikums par medicīnā plaši lietotas vielas jaunu indikāciju, papildus 1. daļā paredzētajiem noteikumiem ir jāpiešķir vienu gadu ilgs nekumulatīvs laika posms saistībā ar ekskluzīvām tiesībām uz datiem ar nosacījumu, ka par jauno indikāciju veicami nozīmīgi pirmsklīniski vai klīniski pētījumi.

▼M4

6. Vajadzīgo pētījumu un izpētes veikšana, lai nodrošinātu 1., 2., 3. un 4. punkta piemērošanu un no tiem izrietošās praktiskās prasības, nav uzskatāma par tādu, kura ir pretrunā ar patenttiesībām vai zāļu papildu aizsardzības sertifikātiem.

10.a pants

Atkāpjoties no 8. panta 3. punkta i) apakšpunkta un neierobežojot tiesību aktus, kas attiecas uz rūpnieciskā un komerciālā īpašuma aizsardzību, pieteikuma iesniedzējam nav jāsniedz pirmsklīnisko testu un klīniskās izpētes rezultāti, ja viņš var pierādīt, ka Kopienā zāļu aktīvās vielas ir medicīnā plaši lietotas vielas vismaz desmit gadus, to labvērtība ir atzīta un drošuma līmenis ir pieņemams, ņemot vērā tos nosacījumus, kas paredzēti I pielikumā. Šādā gadījumā testa un izpētes rezultātus aizstāj ar attiecīgu zinātnisku literatūru.

10.b pants

Ja zāļu sastāvā ir aktīvas vielas, kuras izmanto atļautu zāļu sastāvā, bet kuras šādā salikumā terapijā nav lietotas iepriekš, attiecībā uz šo salikumu jāsniedz jaunu neklīnisku testu vai jaunas klīniskās izpētes rezultāti saskaņā ar 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu, bet nav jāsniedz zinātniskas norādes par katru aktīvo vielu atsevišķi.

10.c pants

Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas atļaujas turētājs var atļaut izmantot farmaceitisko, pirmsklīnisko un klīnisko dokumentāciju, kura ietverta zāļu lietā, lai pārbaudītu turpmākos pieteikumus, kas attiecas uz citām zālēm ar tādu pašu aktīvo vielu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu un tādu pašu zāļu formu.

11. pants

Zāļu apraksta kopsavilkumā jāiekļauj šāda informācija secībā, kas norādīta turpmāk:

1. Zāļu nosaukums, aiz kura norāda to stiprumu un zāļu formu.

2. Aktīvo vielu un palīgvielas komponentu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs, ko svarīgi zināt, lai zāles ievadītu pareizi. Izmanto parasto vispārpieņemto nosaukumu vai ķīmisko aprakstu.

3. Zāļu forma.

4. Klīniskie dati:

4.1. terapeitiskās indikācijas;

4.2. posoloģija un lietošanas paņēmiens pieaugušajiem un – vajadzības gadījumā – bērniem;

4.3. kontrindikācijas;

4.4. īpaši brīdinājumi un piesardzība par lietošanu un imunoloģisko zāļu gadījumā – visi īpašie piesardzības pasākumi, kas jāveic personām, kuras rīkojas ar minētajām zālēm, un ievada tos pacientiem, kā arī visi piesardzības pasākumi, ko veic pacients;

4.5. mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas;

4.6. lietošana grūtniecības un bērna barošanas laikā;

4.7. iedarbība uz spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot iekārtas;

4.8. nevēlamas iedarbības;

▼M4

4.9. pārdozēšana (simptomi, neatliekamās palīdzības procedūras, pretindes).

5. Farmakoloģiskās īpašības:

5.1. farmakodinamiskās īpašības;

5.2. farmakokinētiskās īpašības;

5.3. pirmsklīniskie drošuma dati.

6. Farmaceitiskie dati:

6.1. palīgvielu saraksts;

6.2. galvenie nesavienojamības gadījumi;

6.3. glabāšanas laiks pēc zāļu atjaunošanas vai pēc tiešā iepakojuma pirmās atvēršanas reizes;

6.4. īpaši uzglabāšanas piesardzības pasākumi;

6.5. iepakojuma veids un saturs;

6.6. īpaši piesardzības pasākumi izmantotu zāļu utilizācijai vai atkritumu, kas radušies no zālēm, iznīcināšanai, ja tādi vajadzīgi.

7. Tirdzniecības atļaujas turētājs.

8. Tirdzniecības atļaujas numurs(-i).

9. Pirmās atļaujas vai atļaujas atjaunošanas datums.

10. Atļaujas pārskatīšanas datums.

11. Radiofarmakoloģiskajiem preparātiem – sīki dati par iekšējā starojuma dozimetriju.

12. Radiofarmakoloģiskajiem preparātiem – sīkas papildu norādes par minētā preparāta sagatavošanu tūlītējai lietošanai un tā kvalitātes kontroli un – vajadzības gadījumā – maksimālais uzglabāšanas laiks, kurā visi starppreparāti, piemēram, eluāts vai gatavs farmaceitisks līdzeklis, atbilst to specifikācijām.

Saskaņā ar 10. pantu atļaujās nav jāiekļauj tās atsauces (references) zāļu apraksta kopsavilkuma daļas, kas attiecas uz indikācijām vai dozēšanas veidiem, uz ko attiecina patentu tiesības laikā, kad tika realizētas ģenēriskās zāles.

▼M4

12. pants

1. Pieteikuma iesniedzējs nodrošina, ka pirms kompetentajām iestādēm tiek iesniegti 8. panta 3. punkta pēdējā daļā minētie sīki izstrādātie kopsavilkumi, tos izstrādā un paraksta eksperti, kuriem ir vajadzīgā tehniskā vai profesionālā kvalifikācija, kas jāizklāsta īsā dzīves aprakstā (*curriculum vitae*).

2. Personas, kurām ir 1. punktā minētā tehniskā un profesionālā kvalifikācija, pamato jebkādas zinātniskas literatūras izmantošanu atbilstīgi 10.a pantam un saskaņā ar nosacījumiem, kas izklāstīti I pielikumā.

3. Sīki izstrādāti kopsavilkumi ir daļa no tiem dokumentiem, kurus pieteikuma iesniedzējs iesniedz kompetentajām iestādēm.

▼B

2. NODAĻA

Īpaši noteikumi, kas piemērojami homeopātiskām zālēm

▼M4

13. pants

1. Dalībvalstis nodrošina, ka homeopātiskās zāles, kuras ražotas un laistas tirgū Kopienā, ir reģistrētas vai atļautas saskaņā ar 14., 15. un 16. pantu, izņemot gadījumos, kad šādas zāles ir reģistrētas vai tām piešķirtas atļaujas saskaņā ar valsts tiesību aktiem 1993. gada 31. decembrī vai pirms tam. Reģistrācijas gadījumā piemēro 28. pantu un 29. panta 1. līdz 3. punktu.

2. Dalībvalstis izveido īpašas, vienkāršotas reģistrācijas procedūras 14. pantā minētajām homeopātiskajām zālēm.

▼B

14. pants

1. Īpašu, vienkāršotu reģistrācijas procedūru var attiecināt tikai uz tām homeopātiskajām zālēm, kas atbilst visiem turpmāk minētajiem nosacījumiem:

— tos lieto perorāli vai ārīgi,

— uz zāļu etiķetes vai jebkurā informācijā, kas ar to saistīta, nav konkrētu terapeitisku indikāciju,

— atšķaidījuma pakāpe ir pietiekama, lai garantētu zāļu drošību; zāles jo īpaši nedrīkst saturēt darbīgās vielas, kas pārsniedz vienu 10 000. daļu mātes tinktūras vai 1/100 daļu vismazākās allopātijā izmantojamās devas un kuru klātbūtne allopātiskās zālēs rada pienākumu iesniegt ārsta recepti.

▼M7

Ja jaunas zinātnes atziņas to pamato, Komisija var pielāgot pirmās daļas trešā ievilkuma noteikumus. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼B

Reģistrācijas laikā dalībvalstis nosaka klasifikāciju zāļu izsniegšanai.

2. Kritērijus un noteikumus procedūrai, kas paredzēta 4. panta 4. punktā, 17. panta 1. punktā un 22. līdz 26. pantā, 112., 116. un 125. pantā pēc analoģijas piemēro īpašai, vienkāršotai homeopātisko zāļu reģistrācijas procedūrai, izņemot ārstnieciskās iedarbības pierādījumus.

▼M4

———————

▼B

15. pants

Īpašas, vienkāršotas reģistrācijas pieprasījums var attiekties uz virkni zāļu, kas iegūtas no vienāda homeopātiskā krājuma vai krājumiem. Lai pierādītu attiecīgo produktu farmaceitisko kvalitāti un partiju viendabīgumu, pieprasījumam pievieno šādus dokumentus:

— homeopātiskā krājuma vai krājumu zinātnisko nosaukumu vai citu nosaukumu, kas dots farmakopejā, kopā ar reģistrējamo informāciju par dažādiem lietošanas veidiem, farmaceitiskajām formām un atšķaidījuma pakāpi,

▼M4

— dokumentāciju, kurā aprakstīta homeopātiskā krājuma vai krājumu iegūšana un kontrole un pamatots tā/to homeopātiskais pielietošanas veids, ievērojot atbilstošu bibliogrāfiju,

▼B

— katras farmaceitiskās formas ražošanas un kontroles dokumentu un atšķaidīšanas un potencēšanas paņēmiena aprakstu,

— attiecīgo zāļu ražošanas atļauju,

— to reģistrācijas vai atļauju dokumentu kopijas, kas tām pašām zālēm iegūtas citās dalībvalstīs,

▼M4

— viens vai vairāki reģistrējamo zāļu ārējā un tiešā iepakojuma maketi,

▼B

— datus par zāļu noturību.

16. pants

1. Homeopātiskās zāles, kas nav 14. panta 1. punktā minētās zāles, atļauj un marķē saskaņā ar ►M4 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c un 11. pantu ◄.

2. Dalībvalsts savā teritorijā var ieviest vai saglabāt īpašus noteikumus attiecībā uz homeopātiskajām zālēm, kas nav 14. panta 1. punktā minētās zāles, ►M4 pirmsklīnisko testu ◄ pārbaudēm un klīniskajām izpētēm saskaņā ar attiecīgajā dalībvalstī praktizētās homeopātijas principiem un iezīmēm.

Tādā gadījumā attiecīgā dalībvalsts dara Komisijai zināmus konkrētos spēkā esošos noteikumus.

3. IX sadaļu piemēro homeopātiskajām zālēm, kas nav 14. panta 1. punktā minētās zāles.

▼M3

2.a NODAĻA

Īpaši noteikumi, ko piemēro tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm

16.a pants

1. Augu izcelsmes zālēm, kas atbilst visiem še turpmāk izklāstītajiem kritērijiem, nosaka vienkāršotu reģistrācijas procedūru (še turpmāk – "tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijas procedūra"):

a) to indikācijas atbilst tikai tām tradicionāli lietotajām augu izcelsmes zālēm, kas pēc sastāva un pielietojuma ir paredzētas un izveidotas, lai tās bez ārsta uzraudzības lietotu diagnostikai vai ārstēšanas noteikšanai vai uzraudzībai;

b) tās jālieto vienīgi noteiktā stiprumā un devās;

c) tās pagatavotas perorālai vai ārējai lietošanai un/vai inhalācijai;

d) tām ir beidzies 16.c panta 1. punkta c) apakšpunktā noteiktais tradicionālās lietošanas laiks;

e) ir pietiekami dati par šo zāļu tradicionālo lietošanu; jo īpaši lietotas atbilstīgi noteiktajiem lietošanas nosacījumiem zāles ir nekaitīgas, un zāļu farmakoloģiskās iedarbības vai efektivitātes ticamība ir pamatojama ar ilgstošu lietošanu un pieredzi.

2. Neatkarīgi no 1. panta 30. punkta, ja augu izcelsmes zālēs ir vitamīni vai minerālvielas, par kuru drošību ir dokumentēts pierādījums, zāles joprojām var atbilst 1. punktā noteiktajiem reģistrēšanas kritērijiem, ja vien vitamīnu vai minerālvielu iedarbība tikai papildina augu

▼M3

izcelsmes aktīvo sastāvdaļu iedarbību attiecībā uz noteiktu(-ām) indikāciju(-ām).

3. Tomēr gadījumos, ja kompetentās iestādes nolemj, ka kādas tradicionāli lietotas augu izcelsmes zāles atbilst atļaujas kritērijiem saskaņā ar 6. pantu vai reģistrēšanas kritērijiem saskaņā ar 14. pantu, šīs nodaļas noteikumus nepiemēro.

16.b pants

1. Pieprasījuma iesniedzējs un reģistrācijas apliecības turētājs ir reģistrēts Kopienā.

2. Lai saņemtu tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijas apliecību, attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei iesniedz pieprasījumu.

16.c pants

1. Pieprasījumam pievieno

a) sīkākus datus un dokumentus,

   i) kas minēti 8. panta 3. punkta a) līdz h) apakšpunktā, j) un k) apakšpunktā;

   ii) 8. panta 3. punkta i) apakšpunkta otrajā ievilkumā minēto farmaceitisko testu rezultātus;

   iii) zāļu aprakstu, izņemot 11. panta 4. punktā norādītos datus;

   iv) attiecībā uz 1. panta 30. punktā vai 16.a panta 2. punktā minētajām kombinācijām –16.a panta 1. punkta e) apakšpunktā minēto informāciju par pašu kombināciju; ja atsevišķas aktīvās sastāvdaļas nav pietiekami labi pazīstamas, dati attiecas arī uz atsevišķām aktīvajām sastāvdaļām;

b) visas atļaujas vai reģistrācijas, ko pieprasījuma iesniedzējs saņēmis citā dalībvalstī vai trešā valstī attiecībā uz zāļu laišanu tirgū, un sīkākus datus par lēmumiem atteikt atļauju vai reģistrāciju Kopienā vai kādā trešā valstī, un katra šāda lēmuma iemeslus;

c) bibliogrāfisku vai eksperta pierādījumu par to, ka attiecīgās zāles vai atbilstošais produkts pirms pieprasījuma iesniegšanas dienas vismaz 30 gadu (tostarp vismaz 15 gadu Kopienā) ir lietots medicīniskajā praksē. Pēc tās dalībvalsts pieprasījuma, kurā iesniegts tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijas pieprasījums, Augu izcelsmes zāļu komiteja sagatavo atzinumu par to, vai pierādījumi par zāļu vai atbilstošā produkta ilgstošu lietošanu ir pietiekami. Dalībvalsts iesniedz attiecīgus pieprasījumu pamatojošos dokumentus;

d) bibliogrāfisku pārskatu par drošības datiem un eksperta ziņojumu, un, pēc kompetentās iestādes papildu pieprasījuma, datus, kas vajadzīgi, lai novērtētu zāļu drošību.

Attiecībā uz a) apakšpunktā noteiktajiem datiem un dokumentiem pēc analoģijas piemēro I pielikumu.

2. Atbilstošajam produktam, kas minēts 1. punkta c) apakšpunktā, neatkarīgi no izmantotajām palīgvielām ir tādas pašas aktīvās sastāvdaļas, tāds pats vai līdzīgs pielietojums, tāds pats stiprums un devas un tāds pats vai līdzīgs lietošanas veids kā zālēm, par kurām ir iesniegts pieprasījums.

3. Prasība pierādīt, ka zāles lietotas medicīniskajā praksē 1. punkta c) apakšpunktā minētos 30 gadus, ir izpildīta arī tad, ja zāļu tirdzniecība nav notikusi ar īpašu atļauju. Tāpat tā ir izpildīta, ja šajā laikposmā zāļu sastāvdaļu skaits vai daudzums ir samazināts.

4. Ja kādas zāles ir lietotas Kopienā mazāk nekā 15 gadus, bet citādi tās atbilst vienkāršotās reģistrācijas kritērijiem, tad tā dalībvalsts, kurā

▼M3

iesniegts tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijas pieprasījums, nodod izskatīt jautājumu par šīm zālēm Augu izcelsmes zāļu komitejai. Dalībvalsts iesniedz attiecīgus pieprasījumu pamatojošus dokumentus.

Komiteja lemj, vai pilnībā ievēroti pārējie 16.a pantā minētie vienkāršotās reģistrācijas kritēriji. Ja komiteja uzskata par iespējamu, tā sagatavo 16.h panta 3. punktā minēto Kopienas augu monogrāfiju, ko dalībvalsts ņem vērā, pieņemot galīgo lēmumu.

16.d pants

1. Neierobežojot 16.h panta 1. punktu, reģistrācijai, ko piešķir saskaņā ar 16.a pantu, pēc analoģijas piemēro III sadaļas 4. nodaļu, ja vien

a) ir sagatavota Kopienas augu monogrāfija saskaņā ar 16.h panta 3. punktu vai

b) augu izcelsmes zāle sastāv no 16.f pantā minētajā sarakstā uzskaitītajām augu izcelsmes vielām, preparātiem vai to kombinācijām.

2. Pārējām 16.a pantā minētām augu izcelsmes zālēm katra dalībvalsts, novērtējot tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijas pieprasījumu, pienācīgi ņem vērā reģistrāciju, ko piešķīrusi cita dalībvalsts saskaņā ar šo nodaļu.

16.e pants

1. Tradicionāli lietoto zāļu reģistrāciju atsaka, ja pieprasījums neatbilst 16.a, 16.b vai 16.c pantam vai ja tas atbilst vismaz vienam no šiem nosacījumiem:

a) kvalitatīvais un/vai kvantitatīvais sastāvs neatbilst uzrādītajam;

b) indikācijas neatbilst 16.a panta nosacījumiem;

c) produkts var būt kaitīgas normālos lietošanas apstākļos;

d) dati par tradicionālo lietošanu nav pietiekami, jo īpaši tad, ja farmakoloģiskās iedarbības vai efektivitātes ticamība nav pamatota ar ilgstošu lietošanu un pieredzi;

e) nav pietiekami pierādīta farmaceitiskā kvalitāte.

2. Dalībvalsts kompetentās iestādes pieprasījuma iesniedzējam, Komisijai un visām kompetentajām iestādēm, kas to pieprasa, dara zināmus savus lēmumus atteikt tradicionāli lietoto zāļu reģistrāciju un šāda atteikuma iemeslus.

16.f pants

1. Saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru sagatavo tradicionālajās augu izcelsmes zālēs lietojamo augu izcelsmes vielu, preparātu un to kombināciju sarakstu. Sarakstā par katru augu izcelsmes vielu iekļauj indikāciju, norādīto stiprumu un devas, lietošanas veidu un visas citas ziņas, kas vajadzīgas, lai augu izcelsmes vielu varētu droši lietot kā tradicionālās zāles.

2. Ja tradicionāli lietotu zāļu reģistrācijas pieprasījums attiecas uz kādu 1. punktā minētajā sarakstā iekļautu augu izcelsmes vielu, preparātu vai to kombināciju, 16.c panta 1. punkta b), c) un d) apakšpunktā noteiktie dati nav jāsniedz. Nepiemēro 16.e panta 1. punkta c) un d) apakšpunktu.

3. Ja kāda augu izcelsmes viela, preparāts vai to kombinācija vairs nav iekļauta 1. punktā minētajā sarakstā, tad šo vielu saturošu augu izcelsmes zāļu reģistrāciju, kas veikta saskaņā ar 2. punktu, atsauc, ja

▼M3

vien trīs mēnešu laikā nav iesniegti 16.c panta 1. punktā minētie dati un dokumenti.

16.g pants

1. Tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijai, ko piešķir saskaņā ar šo nodaļu, pēc analoģijas piemēro šīs direktīvas 3. panta 1. un 2. punktu, 4. panta 4. punktu, 6. panta 1. punktu, 12. pantu, 17. panta 1. punktu, 19., 20., 23., 24., 25., 40. līdz 52., 70. līdz 85., 101. līdz 108. pantu, 111. panta 1. un 3. punktu, 112., 116. līdz 118., 122., 123., 125. pantu, 126. panta otro daļu, 127. pantu un Komisijas Direktīvu 91/356/EEK ([1])

2. Papildu 54. līdz 65. panta prasībām katrā marķējumā un katrā lietošanas instrukcijā ir paziņojums par to, ka

a) konkrētais produkts ir tradicionāli lietota augu izcelsmes zāle ar noteiktu(–ām) indikāciju(–ām), kas balstīta vienīgi uz ilgstošu lietošanu, un

b) lietotājam jākonsultējas ar ārstu vai kvalificētu veselības aprūpes darbinieku, ja zāļu lietošanas laikā saglabājas simptomi vai ja rodas lietošanas instrukcijā neparedzētas blakusparādības.

Dalībvalsts var pieprasīt, lai marķējumā un lietošanas instrukcijā norādītu arī attiecīgo tradicionālo lietojumu.

3. Papildu 86. līdz 99. panta prasībām, reklamējot zāles, kas reģistrētas saskaņā ar šo nodaļu, sniedz šādu paziņojumu: "Tradicionāli lietota augu izcelsmes zāle ar noteiktu(–ām) indikāciju(-ām), kas balstīta vienīgi uz ilgstošu lietošanu".

16.h pants

1. Ar šo izveido Augu izcelsmes zāļu komiteju. Komiteja ir Aģentūras daļa, un tās kompetencē ir

a) attiecībā uz vienkāršotu reģistrāciju

— no 16.c panta 1. un 4. punkta izrietošo uzdevumu veikšana,

— no 16.d panta izrietošo uzdevumu veikšana,

— 16.f panta 1. punktā minētā augu izcelsmes vielu, preparātu un to kombināciju saraksta projekta sagatavošana un

— šā panta 3. punktā minēto Kopienas monogrāfiju sagatavošana tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm;

b) attiecībā uz augu izcelsmes zāļu atļaujām – šā panta 3. punktā minēto Kopienas augu monogrāfiju sagatavošana augu izcelsmes zālēm;

c) attiecībā uz jautājumu nodošanu Aģentūrai saskaņā ar III sadaļas 4. nodaļu saistībā ar 16.a pantā minētajām augu izcelsmes zālēm – 32. pantā noteikto uzdevumu veikšana;

d) ja Aģentūrai saskaņā ar III sadaļas 4. nodaļu nodod izskatīt jautājumu par citām zālēm, kas satur augu izcelsmes vielas – vajadzības gadījumā atzinuma sniegšana par augu izcelsmes vielu.

Augu izcelsmes zāļu komiteja veic arī visus citus uzdevumus, ko tai uztic saskaņā ar Kopienas tiesību aktiem.

Attiecīgo koordināciju ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju nodrošina ar procedūru, kas jānosaka Aģentūras izpilddirektoram saskaņā ar Regulas (EEK) Nr. 2309/93 57. panta 2. punktu.

([1]) OV L 193, 17.7.1991., 30. lpp.

▼M3

2. Katra dalībvalsts uz triju gadu termiņu, ko var pagarināt, Augu izcelsmes zāļu komitejā ieceļ vienu locekli un vienu viņa aizstājēju.

Aizstājēji pārstāv Komitejas locekļus viņu prombūtnē un balso viņu vietā. Komitejas locekļus un aizstājējus izraugās, ņemot vērā viņu funkcijas un pieredzi augu izcelsmes zāļu novērtēšanā, un viņi pārstāv valsts kompetentās iestādes.

Komiteja var pieaicināt lielākais piecus papildu locekļus, ko izraugās, ņemot vērā viņu īpašo zinātnisko kompetenci. Šos locekļus ieceļ uz trim gadiem, šo laikposmu var atjaunot, un viņiem nav aizstājēju.

Lai varētu pieaicināt šādus locekļus, Komiteja noskaidro papildu locekļu īpašo zinātnisko papildu kompetenci. Pieaicinātos locekļus izraugās no dalībvalstu vai Aģentūras izvirzītajiem ekspertiem.

Komitejas locekļiem var palīdzēt eksperti īpašās zinātnes vai tehnikas jomās.

3. Augu izcelsmes zāļu komiteja sagatavo Kopienas augu monogrāfijas augu izcelsmes zālēm, ņemot vērā 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļas piemērošanu, kā arī tradicionāli lietotajām augu izcelsmes zālēm. Komiteja atbild arī par citiem uzdevumiem, ko tai uztic saskaņā ar šīs nodaļas noteikumiem un citiem Kopienas tiesību aktiem.

Kad ir sagatavotas Kopienas augu monogrāfijas šā punkta nozīmē, dalībvalstis tās ņem vērā, izskatot pieprasījumus. Ja šādas Kopienas augu monogrāfijas vēl nav sagatavotas, var atsaukties uz citām attiecīgām monogrāfijām, publikācijām vai datiem.

Kad ir sagatavotas jaunas Kopienas augu monogrāfijas, reģistrācijas apliecības turētājs izlemj, vai ir attiecīgi jāpārveido reģistrācijas dokumentācija. Reģistrācijas apliecības turētājs informē attiecīgās dalībvalsts kompetento iestādi par visiem šādiem grozījumiem.

Augu monogrāfijas publicē.

4. Uz Augu izcelsmes zāļu komiteju pēc analoģijas attiecas Regulas (EEK) Nr. 2309/93 vispārīgie noteikumi par Cilvēkiem paredzētu zāļu komiteju.

16.i pants

Komisija līdz 2007. gada 30. aprīlim iesniedz Eiropas Parlamentam un Padomei ziņojumu par šīs nodaļas noteikumu piemērošanu.

Ziņojumā iekļauj novērtējumu par iespēju tradicionāli lietotu zāļu reģistrāciju attiecināt arī uz citām zāļu kategorijām.

▼B

3. NODAĻA

Ar tirdzniecības atļauju saistītās procedūras

▼M4

17. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka atļaujas piešķiršanas procedūra par zāļu laišanu tirgū jāpabeidz maksimāli 210 dienu laikā pēc derīga pieteikuma iesniegšanas.

Tirdzniecības atļauju pieteikumi par tām pašām zālēm divās vai vairākās dalībvalstīs jāiesniedz saskaņā ar 27. līdz 39. pantu.

2. Ja dalībvalsts ievēro, ka citu tirdzniecības atļaujas pieteikumu par tām pašām zālēm jau izskata citā dalībvalstī, attiecīgā dalībvalsts var noraidīt pieteikuma izskatīšanu un informē pieteikuma iesniedzēju par 27. līdz 39. panta piemērošanu.

▼M4

18. pants

Ja saskaņā ar 8. panta 3. punkta 1. apakšpunktu dalībvalsts ir informēta, ka zāles, par kurām iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums attiecīgajā dalībvalstī, ir reģistrētas citā dalībvalstī, tā noraida pieteikumu, ja vien tas nav iesniegts saskaņā ar 27. līdz 39. pantu.

▼B

19. pants

Lai izskatītu pieprasījumu, kas iesniegts saskaņā ar ►M4 8., 10., 10.a, 10.b un 10.c pantu ◄, dalībvalstu kompetentās iestādes:

1) obligāti pārbauda, vai dati, kas iesniegti kopā ar pieprasījumu, atbilst minētajam ►M4 8., 10., 10.a, 10.b un 10.c pantam ◄, un pārbauda, vai ir ievēroti nosacījumi, lai varētu izsniegt atļauju laist tirgū zāles (tirdzniecības atļauju);

2) var iesniegt zāles, to izejvielas un, vajadzības gadījumā, to starpproduktus vai citas sastāvdaļas pārbaudīšanai ►M4 oficiālā zāļu kontroles laboratorijā vai laboratorijā, kuru dalībvalsts izraudzījusi šim nolūkam ◄, lai nodrošinātu to, ka kontroles metodes, ko izmanto ražotājs un kas saskaņā ar 8. panta 3. punkta h) apakšpunktu ir aprakstītas pieprasījumam pievienotajos datos, ir apmierinošas;

3) vajadzības gadījumā var lūgt, lai pretendents papildina pieprasījumam pievienotos datus attiecībā uz ►M4 8. panta 3. punktu, 10., 10.a, 10.b un 10.c pantā ◄ uzskaitītajiem datiem. Ja kompetentā iestāde šo iespēju izmanto, 17. pantā noteikto termiņu pagarina par laikposmu līdz vajadzīgās papildu informācijas iesniegšanai. Tāpat šo termiņu pagarina par laiku, kādu vajadzības gadījumā pretendentam atvēl mutiska vai rakstiska paskaidrojuma sniegšanai.

20. pants

Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka:

a) kompetentās iestādes pārbauda, vai ražotāji un trešo valstu zāļu importētāji spēj ražot atbilstīgi datiem, kas iesniegti, ievērojot 8. panta 3. punkta d) apakšpunktu, un/vai veikt kontroli saskaņā ar paņēmieniem, kas aprakstīti datos, kurus pievieno pieprasījumam saskaņā ar 8. panta 3. punkta h) apakšpunktu;

b) kompetentās iestādes ►M4 gadījumos, kad tie ir pamatoti ◄ var atļaut, lai zāļu ražotājiem un importētājiem no trešām valstīm dažus ražošanas posmus un/vai dažas a) apakšpunktā minētās kontroles veic trešās personas; šādos gadījumos kompetento iestāžu veiktās pārbaudes izdara izraudzītajā iestādē.

21. pants

1. Kad izsniedz tirdzniecības atļauju, attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes informē turētāju par tās apstiprināto zāļu aprakstu.

2. Kompetentās iestādes veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka aprakstā sniegtā informācija atbilst informācijai, ko pieņem tirdzniecības atļaujas izsniegšanas laikā vai vēlāk.

▼M4

3. Kompetentās iestādes bez kavēšanās tirdzniecības atļauju dara publiski pieejamu, sniedzot arī apraksta kopsavilkumu visām zālēm, kuras tās reģistrējušas.

4. Kompetentās iestādes izstrādā dokumentācijas novērtējuma ziņojumu un atsauksmes par attiecīgo zāļu farmaceitisko, pirmsklīnisko testu

▼M4

un klīniskās izpētes rezultātiem. Novērtējuma ziņojumu atjaunina, tiklīdz ir pieejama jauna informācija, kam ir svarīga nozīme attiecīgo zāļu kvalitātes, drošuma vai labvērtības novērtēšanā.

Kompetentās iestādes bez kavēšanās novērtējuma ziņojumu dara publiski pieejamu un pamato savu viedokli pēc tam, kad no tā svītrota jebkāda konfidenciāla rakstura komerciāla informācija. Pamatojumu sniedz katrai iesniegtajai indikācijai atsevišķi.

22. pants

Ārkārtas apstākļos un pēc apspriešanās ar pieteikuma iesniedzēju atļauju var piešķirt, izvirzot pieteikuma iesniedzējam prasību ievērot dažus nosacījumus jo īpaši attiecībā uz zāļu drošumu, kompetento iestāžu informēšanu par visiem starpgadījumiem, kurus izraisījusi zāļu lietošana, un par veicamajiem pasākumiem. Šo atļauju var piešķirt vienīgi objektīvu un pārbaudāmu iemeslu dēļ un tās pamatojumā jābūt vienam no I pielikumā izklāstītajiem iemesliem. Atļaujas derīguma turpināšanās jāsaista ar šo nosacījumu ikgadēju atkārtotu novērtēšanu. Šo nosacījumu saraksts bez kavēšanās jādara publiski pieejams, norādot to pēdējos izpildes termiņus un datumus.

▼B

23. pants

Pēc atļaujas izsniegšanas atļaujas turētājam attiecībā uz 8. panta 3. punkta d) un h) apakšpunktā paredzētajiem ražošanas un kontroles paņēmieniem jāņem vērā zinātnes un tehnikas attīstība un jāveic visas pārmaiņas, kas var būt vajadzīgas, lai zāles varētu ražot un pārbaudīt ar vispārpieņemtiem zinātniskiem paņēmieniem.

Minētās pārmaiņas apstiprina attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde.

▼M4

Atļaujas turētājs nekavējoties sniedz kompetentajai iestādei jebkādu jaunu informāciju, pamatojoties uz kuru varētu izdarīt grozījumus 8. panta 3. punktā, 10., 10.a, 10.b un 11. pantā vai 32. panta 5. punktā, vai I pielikumā minētajā informācijā vai dokumentos.

Jo īpaši tas nekavējoties informē kompetento iestādi par jebkuru aizliegumu vai ierobežojumu, ko ieviesušas jebkuras tās valsts kompetentās iestādes, kurās tiek realizētas cilvēkiem paredzētās zāles, un sniedz jebkādu citu jaunu informāciju, kura var ietekmēt cilvēkiem paredzēto attiecīgo zāļu labumu un risku izvērtējumu.

Lai nodrošinātu riska un labuma samēra regulāru izvērtējumu, kompetentā iestāde var jebkurā laikā pieprasīt tirdzniecības atļaujas turētājam sniegt datus, kas pierāda, ka riska un labuma samērs joprojām ir labvēlīgs.

23.a pants

Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas atļaujas turētājs informē atļaujas izsniedzējas dalībvalsts kompetento iestādi par cilvēkiem paredzēto zāļu realizācijas faktisko datumu šajā dalībvalstī, ievērojot dažādos atļautos zāļu noformējumus.

Atļaujas turētājs arī paziņo kompetentajai iestādei, ja produkts pastāvīgi vai uz laiku netiek laists dalībvalsts tirgū. Šāds paziņojums jāsniedz ne vēlāk kā divus mēnešus, pirms pārtrauc produkta laišanu tirgū, izņemot ārkārtas apstākļus.

Pēc kompetentās iestādes pieprasījuma īpaši saistībā ar zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības sistēmu, tirdzniecības atļaujas turētājam jāsniedz kompetentajai iestādei visi dati, kas attiecas uz zāļu pārdošanas apjomiem, un visi citi tā rīcībā esoši dati, kas attiecas uz izrakstīto zāļu daudzumu.

▼B

24. pants

1. Neierobežojot 4. un 5. punktu, tirdzniecības atļauja ir derīga piecus gadus.

2. Tirdzniecības atļauju var atjaunot pēc pieciem gadiem, pamatojoties uz riska un labumu samēra atkārtotu novērtējumu, ko veic atļaujas izsniedzējas dalībvalsts kompetentās iestādes.

Šajā nolūkā tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz kompetentajai iestādei konsolidētu variantu dokumentācijai, kas attiecas uz kvalitāti, drošumu un labvērtību, iekļaujot visas modifikācijas, kuras ieviestas pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas saskaņā ar 1. punktu vismaz sešus mēnešus pirms tirdzniecības atļaujai izbeidzas derīguma termiņš.

3. Vienu reizi atjaunota, tirdzniecības atļauja ir derīga uz neierobežotu laika posmu, ja vien kompetentā iestāde, pamatojoties uz zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzību, nolemj turpināt atļaujas papildu atjaunošanu vēl uz pieciem gadiem saskaņā ar 2. punktu.

4. Nav derīgas visas atļaujas, kuras trīs gadu ilgā laika posmā pēc to piešķiršanas nav izmantotas atļautā produkta laišanai tirgū atļaujas izsniedzējā dalībvalstī.

5. Ja atļauts produkts, kas pirms tam laists atļaujas izsniedzējas dalībvalsts tirgū, faktiski netiek tirgots trīs secīgu gadu ilgā laika posmā, šim produktam piešķirtās atļaujas derīguma termiņš izbeidzas.

6. Izņēmuma apstākļos un sabiedrības veselības aizsardzības apsvērumu dēļ kompetentā iestāde var piešķirt atbrīvojumus no 4. un 5. punkta izpildes. Šādi atbrīvojumi pienācīgi jāpamato.

▼B

25. pants

Atļauja neietekmē ražotāja un, attiecīgā gadījumā, tirdzniecības atļaujas turētāja civiltiesisko un krimināltiesisko atbildību.

▼M4

26. pants

1. Tirdzniecības atļauja jāatsaka, ja pēc 8., 10., 10.a, 10.b un 10.c pantā uzskaitīto datu un dokumentu pārbaudes ir apstiprinājies, ka:

a) riska un labumu samērs nav labvēlīgs vai

b) pieteikuma iesniedzējs nav pietiekami pamatojis zāļu terapeitisko labvērtību, vai

c) zāļu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs nav atbilstošs deklarētajam.

2. Atļauja jāatsaka arī tad, ja pieteikuma pamatojumam iesniegtie dati un dokumenti nav atbilstoši 8., 10., 10.a, 10.b un 10.c pantam.

3. Pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs ir atbildīgs par iesniegto dokumentu un datu pareizību.

4. NODAĻA

Savstarpējas atzīšanas procedūra un decentralizēta procedūra

27. pants

1. Saskaņā ar šajā nodaļā izklāstītajām procedūrām izveido koordinācijas grupu, lai izskatītu visus jautājumus, kas saistīti ar zāļu tirdzniecības atļaujām vienā vai vairākās dalībvalstīs. Aģentūra nodrošina šīs koordinācijas grupas sekretariāta darbību.

▼M4

2. Koordinācijas grupā ir viens pārstāvis no katras dalībvalsts, kuru ieceļ uz trim gadiem, un šo termiņu var pagarināt. Koordinācijas grupas locekļi var organizēt ekspertu piedalīšanos sanāksmēs.

3. Koordinācijas grupa izstrādā savu reglamentu, kas stājas spēkā pēc tam, kad Komisija sniegusi labvēlīgu atzinumu. Minēto reglamentu dara zināmu atklātībā.

28. pants

1. Lai piešķirtu zāļu tirdzniecības atļauju vairāk nekā vienā dalībvalstī, pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz pieteikums, kas pamatots uz identisku dokumentāciju šajās dalībvalstīs. Dokumentācijā jāiekļauj informācija un dokumenti, kas minēti 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c un 11. pantā. Iesniegtajos dokumentos jāiekļauj arī attiecīgu dalībvalstu saraksts, kurās iesniegts iesniegums.

Pieteikuma iesniedzējs prasa vienu dalībvalsti rīkoties kā "atsauces dalībvalsti" un sagatavot tai zāļu novērtējuma ziņojumu saskaņā ar 2. vai 3. punktu.

2. Ja zālēm pieteikuma iesniegšanas laikā jau ir piešķirta atļauja, attiecīgā dalībvalsts atzīst atsauces dalībvalsts piešķirto tirdzniecības atļauju. Atļaujas turētājs papildus prasa atsauces dalībvalstij vai nu sagatavot novērtējuma ziņojumu par attiecīgajām zālēm, vai vajadzības gadījumā atjaunināt esošo novērtējuma ziņojumu. Atsauces dalībvalsts sagatavo vai atjaunina novērtējuma ziņojumu 90 dienu laikā no derīga pieteikuma saņemšanas. Novērtējuma ziņojums ar apstiprinātu zāļu apraksta kopsavilkumu, marķējumu un lietošanas pamācību jānosūta attiecīgajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam.

3. Ja tirdzniecības atļauja zālēm nav piešķirta pieteikuma iesniegšanas laikā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt atsauces dalībvalstij sagatavot novērtējuma ziņojuma projektu, produkta apraksta kopsavilkuma projektu, kā arī marķējuma un lietošanas pamācības projektu. Atsauces dalībvalsts sagatavo šos dokumentu projektus 120 dienu laikā pēc derīga pieteikuma saņemšanas un nosūta tos attiecīgajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam.

4. Attiecīgās dalībvalstis apstiprina novērtējuma ziņojumu, produkta apraksta kopsavilkumu, kā arī marķējumu un lietošanas pamācību un attiecīgi informē atsauces dalībvalsti 90 dienu laikā pēc 2. un 3. punktā minēto dokumentu saņemšanas. Atsauces dalībvalsts veic uzskaiti par visu pušu vienošanos, slēdz procedūru un attiecīgi informē pieteikuma iesniedzēju.

5. Katra dalībvalsts, kurā saskaņā ar 1. punktu iesniegts pieteikums, 30 dienu laikā pēc vienošanās apstiprināšanas pieņem lēmumu atbilstoši apstiprinātajam novērtējuma ziņojumam, produkta apraksta kopsavilkumam, kā arī apstiprinātam marķējumam un lietošanas pamācībai.

29. pants

1. Ja 28. panta 4. punktā noteiktajā laika posmā dalībvalsts nevar apstiprināt novērtējuma ziņojumu, produkta apraksta kopsavilkumu, marķējumu un lietošanas pamācību, pamatojoties uz potenciālu nopietnu draudu sabiedrības veselības aizsardzībai, tā atsauces dalībvalstij, citām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam sniedz savas nostājas sīki izstrādātu izklāstu. Jautājumus, kuros nav panākta vienošanās, nekavējoties nodod izskatīšanai koordinācijas grupā.

2. Komisijai jāpieņem pamatnostādnes, kurās jānosaka potenciālais nopietnais drauds sabiedrības veselības aizsardzībai.

3. Darbojoties koordinācijas grupā, visas 1. punktā minētās dalībvalstis maksimāli cenšas panākt vienošanos par veicamajām darbībām. Tās nodrošina pieteikuma iesniedzējam iespēju mutiski un rakstveidā darīt

▼M4

zināmu savu viedokli. Ja 60 dienu laikā pēc to jautājumu paziņošanas, kuros nav panākta vienošanās, dalībvalstis panāk vienošanos, atsauces dalībvalsts reģistrē šo vienošanos, slēdz procedūru un attiecīgi informē pieteikuma iesniedzēju. Piemēro 28. panta 5. punktu.

4. Ja dalībvalsts nevar panākt vienošanos 60 dienu ilgā laika posmā, kā noteikts 3. punktā, par to nekavējoties jāinformē Aģentūra, lai piemērotu 32., 33. un 34. pantā noteikto procedūru. Aģentūrai jāsniedz sīki izstrādāts to jautājumu izklāsts, par kuriem dalībvalstis nav panākušas vienošanos, kā arī jāsniedz domstarpību iemesli. Pieteikuma iesniedzējam nosūta kopiju.

5. Tiklīdz pieteikuma iesniedzēju informē par to, ka jautājums ir nodots izskatīšanai Aģentūrai, viņš nekavējoties nosūta Aģentūrai 28. panta 1. punkta pirmajā daļā minētās informācijas un dokumentu kopiju.

6. Šā panta 4. punktā minētajos gadījumos dalībvalstis, kuras ir apstiprinājušas atsauces dalībvalsts novērtējuma ziņojumu, produkta apraksta kopsavilkuma projektu, marķējumu un lietošanas pamācību pēc pieteikuma iesniedzēja pieprasījuma var izsniegt zāļu atļauju, negaidot 32. pantā noteiktās procedūras rezultātu. Šādā veidā piešķirtā atļauja nav ierobežojama saistībā ar procedūras rezultātiem.

30. pants

1. Ja konkrētām zālēm iesniegti divi vai vairāki pieteikumi tirdzniecības atļaujas saņemšanai saskaņā ar 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c un 11. pantu un ja dalībvalstis ir pieņēmušas atšķirīgus lēmumus par šo zāļu atļaušanu vai apturēšanu, vai anulēšanu, dalībvalsts, Komisija vai pieteikuma iesniedzējs, vai tirdzniecības atļaujas turētājs var nodot lietu izskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā, turpmāk tekstā – "Komitejā", lai piemērotu 32., 33. un 34. pantā noteikto procedūru.

2. Lai sekmētu Kopienā reģistrēto zāļu atļauju saskaņošanu, dalībvalstis katru gadu nosūta koordinācijas grupai to zāļu sarakstu, kurām jāizstrādā saskaņots zāļu apraksta kopsavilkums.

Koordinācijas grupa izstrādā sarakstu, ņemot vērā visu dalībvalstu priekšlikumus, un nosūta šo sarakstu Komisijai.

Komisija vai dalībvalstis, vienojoties ar aģentūru un ņemot vērā ieinteresēto pušu viedokļus, var iesniegt šīs zāles izskatīšanai Komitejā saskaņā ar 1. punktu.

31. pants

1. Konkrētos gadījumos, kad skartas Kopienas intereses, dalībvalstis vai Komisija, vai pieteikuma iesniedzējs, vai tirdzniecības atļaujas turētājs var griezties ar lietu Komitejā 32., 33. un 34. pantā paredzētās procedūras piemērošanai pirms jebkura lēmuma pieņemšanas par tirdzniecības atļaujas pieprasījumu vai atļaujas apturēšanu vai anulēšanu, vai citām izmaiņām tirdzniecības atļaujas nosacījumos, kas ir vajadzīgas, jo īpaši ņemot vērā informāciju, kura vākta saskaņā ar IX sadaļu.

Attiecīgā dalībvalsts vai Komisija precizē jautājumu, kas tiek nodots izskatīšanai Komitejā un par to informē pieteikuma iesniedzēju vai tirdzniecības atļaujas turētāju.

Dalībvalstis un pieprasījuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs nosūta Komitejai visu pieejamo informāciju, kas attiecas uz minēto jautājumu.

2. Ja lietas nodošana izskatīšanai Komitejā attiecas uz zāļu asortimentu vai terapijas grupu, Aģentūra var ierobežot procedūru līdz dažām īpašām atļaujas daļām.

▼M4

Šādā gadījumā 35. pantu piemēro šīm zālēm tikai tad, ja uz tām attiecas šajā nodaļā minētās atļaujas procedūras.

32. pants

1. Ja ir norāde uz šajā pantā izklāstīto procedūru, Komiteja izskata attiecīgo jautājumu un sniedz pamatotu atzinumu 60 dienu laikā pēc datuma, kurā tai tika nodota lieta.

Tomēr gadījumos, kas iesniegti Komisijai saskaņā ar 30. un 31. pantu, Komiteja šo laika posmu var pagarināt vēl uz 90 dienām, ņemot vērā attiecīgo pieteikuma iesniedzēju vai tirdzniecības atļauju turētāju viedokļus.

Ja lieta ir steidzama, Komiteja pēc tās priekšsēdētāja priekšlikuma var vienoties par īsāku termiņu.

2. Lietas izskatīšanai Komiteja var iecelt par referentu vienu no saviem locekļiem. Komiteja var arī iecelt neatkarīgus ekspertus, lai tie konsultētu īpašos jautājumos. Ieceļot ekspertus, Komiteja nosaka to uzdevumus un precizē termiņu šo uzdevumu izpildei.

3. Pirms atzinuma sniegšanas Komiteja tās noteiktajā laika posmā dod iespēju pieteikuma iesniedzējam vai tirdzniecības atļaujas turētājam sniegt rakstveida vai mutisku paskaidrojumu.

Komitejas atzinumam jāpievieno zāļu apraksta kopsavilkuma projekts un marķējuma redakcijas projekts un lietošanas pamācības projekts.

Vajadzības gadījumā Komiteja var uzaicināt arī citas personas sniegt tai informāciju par attiecīgo jautājumu.

Komiteja var apturēt 1. punktā minēto termiņu, atļaujot pieteikuma iesniedzējam vai tirdzniecības atļaujas turētājam sagatavot paskaidrojumus.

4. Aģentūra nekavējoties informē attiecīgo pieteikuma iesniedzēju vai tirdzniecības atļaujas turētāju, ja Komitejas atzinums ir tāds, ka:

a) pieteikums nav atbilstošs atļaujas izsniegšanas kritērijiem vai

b) jāveic grozījumi zāļu apraksta kopsavilkumā, ko pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs ierosinājis saskaņā ar 11. pantu, vai

c) atļauja jāpiešķir saskaņā ar dažiem nosacījumiem, ņemot vērā nosacījumus, kas ir būtiski zāļu drošai un efektīvai lietošanai, ietverot zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzību, vai

d) tirdzniecības atļauja jāaptur, jāizmaina vai jāanulē.

Pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs 15 dienu laikā pēc atzinuma saņemšanas var rakstveidā paziņot Aģentūrai par nodomu pieprasīt atzinuma atkārtotu pārskatīšanu. Šādā gadījumā viņš 60 dienu laikā pēc atzinuma saņemšanas nosūta Aģentūrai sīki izstrādātu pieprasījuma pamatojumu.

Komiteja 60 dienu laikā pēc pieprasījuma pamatojuma saņemšanas atkārtoti izvērtē tās atzinumu saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 62. panta 1. punkta ceturto daļu. Slēdziena iemesli jāpievieno šā panta 5. punktā minētajam novērtējuma ziņojumam.

5. Pēc Komitejas galīgā atzinuma pieņemšanas Aģentūra 15 dienu laikā to nosūta dalībvalstīm, Komisijai un pieteikuma iesniedzējam vai tirdzniecības atļaujas turētājam, kā arī ziņojumu, kurā aprakstīts zāļu novērtējums un sniegts slēdzienu pamatojums.

Ja atzinums ir labvēlīgs attiecīgo zāļu tirgū laišanas atļaujas izsniegšanai vai saglabāšanai, atzinumam jāpievieno šādi dokumenti:

a) direktīvas 11. pantā minēto zāļu apraksta kopsavilkuma projekts;

▼M4

b) jebkādi nosacījumi, kas ietekmē atļaujas piešķiršanu 4. punkta c) apakšpunkta izpratnē;

c) sīka informācija par jebkādiem nosacījumiem vai ierobežojumiem, kas ieteikti, pamatojoties uz zāļu drošu un efektīvu lietošanu;

d) ierosinātā redakcija marķējumam un lietošanas pamācībai.

▼B

33. pants

►M4 15 dienu ◄ laikā pēc atzinuma saņemšanas Komisija sagatavo tā lēmuma projektu, kas jāpieņem attiecībā uz pieprasījumu, ņemot vērā Kopienas tiesību aktus.

Ja lēmumprojektā paredzēta tirdzniecības atļaujas piešķiršana, tam pievieno ►M4 32. panta 5. punkta otrajā daļā ◄ minētos dokumentus.

Ja izņēmuma kārtā lēmumprojekts nesaskan ar Aģentūras atzinumu, Komisija tam pievieno arī sīku paskaidrojumu par atšķirību iemesliem.

Lēmumprojektu nosūta dalībvalstīm ►M4 un\vai tirdzniecības atļaujas turētājam ◄.

▼M4

34. pants

1. Komisija pieņem galīgu lēmumu saskaņā ar 121. panta 3. punktā paredzēto procedūru un 15 dienu laikā pēc šīs procedūras pabeigšanas.

2. Pielāgo ar 121. panta 1. punktu izveidotās Pastāvīgās komitejas reglamentu, ņemot vērā uzdevumus, kuri saskaņā ar šo nodaļu uzliek tai saistības.

Šie pielāgojumi ietver šādus noteikumus:

a) izņemot 33. panta trešajā daļā minētajos gadījumos, Pastāvīgās komitejas atzinums jāizsniedz rakstveidā;

b) dalībvalstīm 22 dienu laikā jānosūta rakstveida apsvērumi par Komisijas lēmuma projektu. Tomēr, ja lēmums jāpieņem steidzami, priekšsēdētājs var noteikt īsāku termiņu, ņemot vērā steidzamības pakāpi. Šis termiņš nevar būt īsāks kā piecas dienas, ja vien to neprasa ārkārtēji apstākļi;

c) dalībvalstīm ir tiesības iesniegt rakstveida pieprasījumu par lēmuma projekta izskatīšanu Pastāvīgās komitejas plenārsēdē.

Gadījumā, ja pēc Komisijas atzinuma dalībvalsts rakstveida apsvērumi izraisa jaunus nozīmīgus zinātniskus un tehnoloģiskus jautājumus, kuri nav aplūkoti Aģentūras sniegtajā atzinumā, priekšsēdētājs aptur procedūru un nosūta pieteikumu atpakaļ Aģentūrai turpmākai izskatīšanai.

Pasākumus, kas vajadzīgi šā punkta īstenošanai, Komisija pieņem saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

3. Pirmajā punktā minēto lēmumu adresē visām dalībvalstīm un informācijas nolūkos paziņo tirdzniecības atļaujas turētājam vai pieteikuma iesniedzējam. Attiecīgās dalībvalstis un atsauces dalībvalsts vai nu piešķir, vai anulē tirdzniecības atļauju, vai vajadzības gadījumā izmaina tās nosacījumus, lai tie atbilstu lēmumam 30 dienu laikā pēc tā paziņošanas, un tās atsaucas uz šo lēmumu. Atbilstoši tās informē Komisiju un aģentūru.

▼B

35. pants

1. Visus tirdzniecības atļaujas turētāja pieprasījumus izdarīt pārmaiņas tirdzniecības atļaujā, kas piešķirta saskaņā ar šīs nodaļas

▼B

noteikumiem, iesniedz visām dalībvalstīm, kas iepriekš ir atļāvušas attiecīgās zāles.

Pēc apspriešanās ar Aģentūru Komisija pieņem atbilstīgu kārtību tirdzniecības atļaujas nosacījumu pārmaiņu izskatīšanai.

▼M4

_____

▼M7

Šos pasākumus Komisija pieņem īstenošanas regulas veidā. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, to papildinot, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼B

2. Ja Komisijai iesniedz arbitrāžas prasību, tirdzniecības atļaujā izdarītajām pārmaiņām pēc analoģijas piemēro 32., 33. un 34. pantā paredzēto procedūru.

36. pants

1. Ja dalībvalsts uzskata, ka pārmaiņas tirdzniecības atļaujā, kas piešķirta saskaņā ar šīs nodaļas noteikumiem, vai tās apturēšana vai atsaukšana ir vajadzīga, lai aizsargātu sabiedrības veselību, attiecīgā dalībvalsts tūlīt nosūta jautājumu Aģentūrai 32., 33. un 34. pantā minēto procedūru piemērošanai.

2. Izņēmuma gadījumos, neskarot 31. panta noteikumus, ja iedzīvotāju veselības aizsardzībai būtiska ir steidzama rīcība, dalībvalsts savā teritorijā var apturēt attiecīgo zāļu tirdzniecību un lietošanu līdz galīga lēmuma pieņemšanai. Par savas rīcības iemesliem tā informē Komisiju un citas dalībvalstis ne vēlāk kā nākamajā darba dienā.

37. pants

35. un 36. pantu pēc analoģijas piemēro zālēm, ko dalībvalstis atļāvušas, ievērojot atzinumu, kuru Komiteja sniegusi saskaņā ar Direktīvas 87/22/EEK 4. pantu līdz 1995. gada 1. janvārim.

38. pants

1. Aģentūra publicē gada pārskatu par šajā nodaļā paredzēto procedūru darbību un nosūta minēto pārskatu Eiropas Parlamentam un Padomei zināšanai.

▼M4

2. Vismaz reizi desmit gados Komisija publicē ziņojumu par pieredzi, kas iegūta, darbojoties šajā nodaļā aprakstītajām procedūrām, un ierosina visus grozījumus, kādi var būt vajadzīgi, lai uzlabotu šīs procedūras. Šo ziņojumu Komisija iesniedz Eiropas Parlamentam un Padomei.

39. pants

Direktīvas 29. panta 4., 5. un 6. apakšpunkts un 30. līdz 34. pants nav piemērojams homeopātiskajām zālēm, kuras minētas 14. pantā.

Direktīvas 28. līdz 34. pants nav piemērojams homeopātiskajām zālēm, kuras minētas 16. panta 2. punktā.

▼B

IV SADAĻA

RAŽOŠANA UN IMPORTĒŠANA

40. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka zāļu ražošanai tās teritorijā ir vajadzīga atļauja. Minētā ražošanas atļauja ir vajadzīga, kaut arī zāles ir paredzētas eksportam.

2. Šā panta 1. punktā minētā atļauja vajadzīga tiklab pilnīgai, kā daļējai ražošanai, kā arī dažādiem fasēšanas, iesaiņošanas un noformēšanas procesiem.

Taču minētā atļauja nav vajadzīga izgatavošanai, fasēšanai, iesaiņojuma vai noformējuma maiņai, ja to veic vienīgi mazumtirdzniecībai farmaceiti aptiekās vai personas, kam dalībvalstis devušas likumīgas tiesības to darīt.

3. Šā panta 1. punktā minētā atļauja vajadzīga arī zālēm, ko dalībvalstī importē no trešām valstīm. Šo nodaļu un 118. pantu minētajam importam piemēro tāpat kā ražošanai.

▼M4

4. Dalībvalstis nosūta Aģentūrai 1. punktā minētās atļaujas kopiju. Aģentūra ievada šo informāciju Kopienas datu bāzē, kas minēta 111. panta 6. punktā.

▼B

41. pants

Lai iegūtu ražošanas atļauju, pretendents izpilda vismaz šādas prasības:

a) precizē zāles un farmaceitiskās formas, ko ražos vai importēs, kā arī vietu, kur tos ražos un/vai ražošanu kontrolēs;

b) viņa rīcībā ir telpas, kas ir piemērotas un pietiekami lielas, lai ražotu vai importētu iepriekšminēto, tehniskais aprīkojums un kontroles iespējas, kas atbilst likumīgajām prasībām, ko attiecīgā dalībvalsts saskaņā ar 20. pantu paredz gan zāļu ražošanai un kontrolei, gan glabāšanai;

c) viņa rīcībā ir vismaz viena kvalificēta persona 48. panta nozīmē.

Savā pieprasījumā pretendents sniedz datus, kas pierāda iepriekšminēto.

42. pants

1. Ražošanas atļauju dalībvalsts kompetentā iestāde izsniedz tikai pēc tam, kad savu pārstāvju veiktā izmeklēšanā ir pārliecinājusies par to datu precizitāti, kas sniegti saskaņā ar 41. pantu.

2. Lai nodrošinātu 41. pantā minēto prasību ievērošanu, atļauju var izsniegt ar nosacījumu, ka atļaujas izsniegšanas brīdī vai vēlāk tiek izpildīti konkrēti pienākumi.

3. Atļauju piemēro tikai pieprasījumā norādītajām telpām un tajā pašā pieprasījumā norādītajām zālēm un farmaceitiskajām formām.

43. pants

Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka ražošanas atļaujas izsniegšanas procedūras ilgums nepārsniedz 90 dienu no tās dienas, kurā kompetentā iestāde saņēmusi pieprasījumu.

▼B

44. pants

Ja ražošanas atļaujas turētājs lūdz mainīt jebkurus 41. panta pirmās daļas a) un b) apakšpunktā minētos datus, ar šo lūgumu saistītās procedūras ilgums nepārsniedz 30 dienu. Izņēmuma gadījumos šo laiku var pagarināt līdz 90 dienām.

45. pants

Dalībvalsts kompetentā iestāde pretendentam var pieprasīt papildu ziņas par datiem, kas iesniegti, ievērojot 41. pantu, un par 48. pantā minēto kvalificēto personu. Ja attiecīgā kompetentā iestāde šīs tiesības izmanto, 43. un 44. pantā minētos termiņus pagarina līdz pieprasīto papildu datu iesniegšanai.

46. pants

Ražošanas atļaujas turētājam jāievēro vismaz šādas prasības:

a) viņa rīcībā jābūt personālam, kas atbilst attiecīgajā dalībvalstī pastāvošām likumīgām prasībām attiecībā uz ražošanu un kontroli;

b) atļautās zāles viņam jāpārdod tikai saskaņā ar attiecīgo dalībvalstu tiesību aktiem;

c) viņam iepriekš jāziņo kompetentajai iestādei par visām pārmaiņām, ko viņš vēlas izdarīt datos, kas iesniegti, ievērojot 41. pantu; jebkurā gadījumā kompetento iestādi tūlīt informē, ja neparedzēti nomaina 48. pantā minēto kvalificēto personu;

d) viņam jāļauj attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes pārstāvjiem jebkurā laikā iekļūt viņa telpās;

e) viņam jāļauj 48. pantā minētajai kvalificētajai personai pildīt savus pienākumus, piemēram, nododot tās rīcībā visu vajadzīgo aprīkojumu;

▼M4

f) lai ievērotu zāļu labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes un lai par izejvielām izmantotu tikai aktīvas vielas, kuras ražotas saskaņā ar sīki izstrādātām izejvielu labas ražošanas prakses pamatnostādnēm.

▼M7

Šo punktu piemēro arī attiecībā uz noteiktām palīgvielām, kuru sarakstu un īpašos piemērošanas nosacījumus pieņem Komisija direktīvas veidā. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, to papildinot, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼M4

46.a pants

1. Šajā direktīvā par izejvielām izmantoto aktīvo vielu ražošana ietver gan pilnīgu, gan daļēju to aktīvo vielu ražošanu vai importu, kuras izmanto kā izejvielas, kā noteikts I pielikuma I daļas 3.2.1.1. punkta b) apakšpunktā, kā arī dažāda veida fasēšanu, iepakošanu un noformēšanu, ko veic pirms to iekļaušanas zāļu sastāvā, tostarp atkārtotu iepakošanu vai marķēšanu, ko veic izejvielu izplatītājs.

▼M7

2. Komisija var izdarīt grozījumus 1. punktā, lai to pielāgotu zinātnes un tehnikas attīstībai. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼B

47. pants

▼M7

Šīs direktīvas 46. panta f) punktā minētos labas zāļu ražošanas prakses principus un pamatnostādnes pieņem direktīvas veidā. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, to papildinot, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼B

Komisija publicē sīki izstrādātas pamatnostādnes, kas atbilst minētajiem principiem, un vajadzības gadījumā tās pārskata, ņemot vērā zinātnes un tehnikas sasniegumus.

▼M4

Par izejvielām izmantojamu aktīvu vielu labas ražošanas prakses principi, kas minēti 46. panta f) punktā, jāpieņem sīki izstrādātu pamatnostādņu veidā.

Komisija arī publicē pamatnostādnes par 40. panta 1. punktā minēto atļaujas formu un saturu, par 111. panta 3. punktā paredzētajiem ziņojumiem un par 111. panta 5. punktā noteiktās labas ražošanas prakses apliecinošas atļaujas formu un saturu.

▼B

48. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka saskaņā ar 49. panta nosacījumiem ražošanas atļaujas turētāja rīcībā pastāvīgi un nepārtraukti ir vismaz viena kvalificēta persona, kas jo īpaši atbild par 51. pantā precizēto pienākumu izpildi.

2. Ja atļaujas turētājs personiski atbilst 49. panta nosacījumiem, viņš var pats uzņemties 1. punktā minēto atbildību.

49. pants

1. Dalībvalstis nodrošina to, ka 48. pantā ►M4 ——————— ◄ kvalificētā persona atbilst 2. un 3. punktā norādītajiem obligātajiem kvalifikācijas nosacījumiem.

2. Kvalificētai personai jābūt diplomam, apliecībai vai citam oficiālam kvalifikācijas apliecinājumam, ko iegūst pēc universitātes studiju programmas pabeigšanas vai pēc tāda kursa pabeigšanas, kuru attiecīgā dalībvalsts atzīst par līdzvērtīgu universitātes studiju programmai, un kurš ietver teorētiskas un praktiskas mācības vismaz četru gadu garumā vienā no šādām zinātniskām disciplīnām: farmācija, medicīna, veterinārija, ķīmija, farmakoķīmija un tehnoloģija, bioloģija.

Universitātes studiju minimālais ilgums tomēr var būt trīsarpus gadu, ja tām seko vismaz gadu ilgas teorētiskas un praktiskas mācības, kur ietilpst vismaz sešu mēnešu mācības sabiedrībai pieejamā aptiekā, un ko apstiprina ar universitātes līmeņa eksāmenu.

Ja dalībvalstī līdzās pastāv divas universitātes studiju programmas vai divi kursi, ko valsts atzīst par līdzvērtīgiem, un viens no tiem ilgst četrus gadus, bet otrs — trīs gadus, tad trīsgadu programmu, ar kuru iegūst universitātes studiju programmas vai tās atzītā līdzvērtīgā kursa pabeigšanas diplomu, apliecību vai citu oficiālas kvalifikācijas apliecinājumu, uzskata par atbilstīgu otrajā daļā minētajam nosacījumam par ilgumu, ciktāl šo programmu vai kursu nobeigšanas diplomus, apliecības un citus formālās kvalifikācijas apliecinājumus par līdzvērtīgiem atzīst attiecīgā valsts.

Kursā ietilpst teorētiskas un praktiskas mācības vismaz šādos pamatpriekšmetos:

▼B

— lietišķā fizika,

— vispārējā un neorganiskā ķīmija,

— organiskā ķīmija,

— analītiskā ķīmija,

— farmakoķīmija, to skaitā zāļu analīze,

— vispārējā un lietišķā (medicīniskā) bioķīmija,

— fizioloģija,

— mikrobioloģija,

— farmakoloģija,

— farmācijas tehnoloģija,

— toksikoloģija,

— farmakognozija (augu un dzīvnieku valsts dabisko darbīgo vielu sastāva un iedarbības pētīšana).

Mācībām šajos priekšmetos jābūt tādās proporcijās, lai attiecīgā persona varētu pildīt 51. pantā noteiktos pienākumus.

Ja daži pirmajā daļā minētie diplomi, apliecības vai citi oficiālas kvalifikācijas apliecinājumi neatbilst šajā punktā paredzētajiem kritērijiem, dalībvalsts kompetentā iestāde nodrošina to, ka attiecīgā persona uzrāda apliecinājumu par pietiekamām zināšanām minētajos priekšmetos.

3. Kvalificētajai personai ir vismaz divu gadu praktiska pieredze vienā vai vairākos uzņēmumos, kam ir atļauts ražot zāles, tādās jomās kā zāļu kvalitatīvā analīze, darbīgo vielu kvantitatīvā analīze, kā arī testi un pārbaudes, kas vajadzīgi zāļu kvalitātes nodrošināšanai.

Praktiskās pieredzes laiks var būt vienu gadu mazāks, ja universitātes studiju programma ilgst vismaz piecus gadus, un pusotru gadu mazāks, ja programma ilgst vismaz sešus gadus.

50. pants

1. Personai, kas dalībvalstī darbojas kā 48. pantā minētā persona kopš Direktīvas 75/319/EEK piemērošanas, neievērojot 49. panta noteikumus, ir tiesības turpināt minēto darbošanos ►M4 Kopienā ◄.

2. Personu, kam ir diploms, apliecība vai cits oficiālas kvalifikācijas apliecinājums, kurš piešķirts kādā zinātniskā disciplīnā, pabeidzot universitātes programmu vai kursu, ko attiecīgā dalībvalsts atzīst par līdzvērtīgu, un kurš ļauj tai darboties kā 48. pantā minētajai personai, saskaņā ar attiecīgās valsts tiesību aktiem var — ja tā ir sākusi mācības līdz 1975. gada 21. maijam — uzskatīt par kvalificētu 48. pantā minētās personas pienākumu veikšanai šajā valstī, ar noteikumu, ka tā iepriekš vismaz divus gadus līdz 1985. gada 21. maijam pēc šīs direktīvas izsludināšanas vienā vai vairākos uzņēmumos, kam ir ražošanas atļaujas, ir nodarbojusies ar ražošanas pārraudzību un/vai darbīgo vielu kvalitatīvo un kvantitatīvo analīzi, un vajadzīgo testu un pārbaužu veikšanu 48. pantā minētās personas tiešā pakļautībā, lai nodrošinātu zāļu kvalitāti.

Ja attiecīgā persona ir ieguvusi šā punkta pirmajā daļā minēto praktisko pieredzi līdz 1965. gada 21. maijam, tieši pirms minētās darbības uzsākšanas tai jāiegūst vēl vienu gadu ilga pieredze saskaņā ar pirmajā daļā minētajiem nosacījumiem.

51. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka 48. pantā minētā kvalificētā persona, neskarot tās attiecības ar ražo-

▼B

šanas atļaujas turētāju, attiecībā uz 52. pantā minētajām procedūrām ir atbildīga par turpmākā nodrošināšanu:

a) attiecīgajās dalībvalstīs ražotām zālēm — lai katru zāļu partiju ražotu un kontrolētu, ievērojot attiecīgajā dalībvalstī spēkā esošos tiesību aktus un saskaņā ar tirdzniecības atļaujas prasībām;

▼M4

b) no trešām valstīm ievestām zālēm neatkarīgi no tā, vai zāles ražotas Kopienā, dalībvalstī katrai produkcijas partijai jāveic pilna kvalitatīva analīze, jānodrošina vismaz visu aktīvo vielu kvantitatīvā analīze un visi citi testi vai pārbaudes, kas vajadzīgas, lai nodrošinātu zāļu kvalitāti saskaņā ar tirdzniecības atļaujas prasībām.

▼B

Zāļu partijas, kam dalībvalstī ir izdarītas iepriekšminētās pārbaudes, atbrīvo no pārbaudēm, tās pārdodot citā dalībvalstī, ja tām ir pievienoti kvalificētās personas parakstīti kontroles ziņojumi.

2. Ja zāles importē no trešās valsts, un Kopiena ir panākusi attiecīgas vienošanās ar eksportētāju valsti, lai nodrošinātu to, ka zāļu ražotājs piemēro labas ražošanas prakses standartus, kas ir vismaz līdzvērtīgi Kopienā paredzētajiem standartiem, un to, ka eksportētāja valsts ir veikusi 1. punkta pirmās daļas b) apakšpunktā minētās pārbaudes, kvalificēto personu var atbrīvot no atbildības par minēto pārbaužu veikšanu.

3. Visos gadījumos, jo īpaši ja zāles laiž pārdošanā, kvalificētajai personai žurnālā vai šim nolūkam paredzētā līdzvērtīgā dokumentā ir jāapliecina, ka katra zāļu partija atbilst šā panta noteikumiem; veicot darbības, minētais žurnāls vai līdzvērtīgais dokuments jāpapildina, un tam jāpaliek kompetentās iestādes pārstāvju rīcībā attiecīgās dalībvalsts noteikumos noteiktu laikposmu un jebkurā gadījumā — vismaz piecus gadus.

52. pants

48. pantā minēto kvalificēto personu pienākumu pildīšanu dalībvalstis nodrošina ar piemērotiem administratīviem pasākumiem vai attiecinot uz minētajām personām profesionālās rīcības kodeksu.

Dalībvalstis var paredzēt minētās personas darbības pagaidu pārtraukšanu, ja to sauc pie administratīvas vai disciplināras atbildības par pienākumu nepildīšanu.

53. pants

Šīs sadaļas noteikumus piemēro arī homeopātiskām zālēm.

V SADAĻA

ETIĶETES UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

54. pants

Uz zāļu ārējā iesaiņojuma, vai, ja tāda nav, uz tiešā iesaiņojuma norāda šādus datus:

▼M4

a) zāļu nosaukums, aiz kura norādīts to stiprums un zāļu forma, vajadzības gadījumā sniedzot norādi, vai tās paredzētas zīdaiņiem, bērniem vai pieaugušajiem; ja zāļu sastāvā ir līdz trim aktīvām vielām, jāiekļauj starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN) vai, ja tāda nav, plaši pazīstamais nosaukums;

▼B

b) pārskats par darbīgajām vielām kvalitatīvā un kvantitatīvā izteiksmē devas vienībās vai saskaņā ar lietošanas veidu attiecīgajam tilpumam vai svaram, lietojot to parastos nosaukumus;

c) farmaceitiskā forma un saturs atkarībā no zāļu svara, tilpuma vai devu skaita;

d) to palīgvielu saraksts, kuru atzītā iedarbība ir zināma un kuras iekļautas ►M4 sīki izstrādātos norādījumos ◄, kas publicētas, ievērojot 65. pantu. Ja zāles ir injicējamas, lokālas iedarbības vai acu preparāts, tomēr jānorāda visas palīgvielas;

▼M4

e) lietošanas paņēmiens un, vajadzības gadījumā, lietošanas veids; jāparedz vieta, lai norādītu paredzēto devu;

f) īpašs brīdinājums par to, ka zāles jāglabā bērniem nepieejamā un neaizsniedzamā vietā;

▼B

g) īpašs brīdinājums, ja tas vajadzīgs šīm zālēm;

h) skaidri norādīts derīguma termiņš (mēnesis/gads);

i) īpaši piesardzības pasākumi glabājot, ja tādi ir;

▼M4

j) vajadzības gadījumā īpaši piesardzības pasākumi neizlietoto zāļu vai no zālēm radušos atkritumu utilizācija, kā arī norāde uz jebkuru atbilstošu esošo savākšanas sistēmu;

k) tirdzniecības atļaujas turētāja vārds, uzvārds vai nosaukums un adrese un – vajadzības gadījumā – atļaujas turētāja pārstāvībai iecelts pārstāvja vārds un uzvārds vai nosaukums;

▼B

l) zāļu tirdzniecības atļaujas numurs;

m) ražotāja partijas numurs;

▼M4

n) lietošanas pamācības bezrecepšu zālēm.

▼B

55. pants

1. Direktīvas ►M4 54. pantā ◄ paredzētos datus norāda uz tiešiem iesaiņojumiem, kas nav 2. un 3. punktā minētie iesaiņojumi.

2. Uz tiešiem iesaiņojumiem tablešu plāksnīšu formā, kas ir ievietoti ārējā iesaiņojumā, kurš atbilst 54. un 62. pantā noteiktajām prasībām, norāda vismaz šādus datus:

▼M4

— zāļu nosaukums, kā paredzēts 54. panta a) punktā,

▼B

— šo zāļu tirdzniecības atļaujas turētāja vārdu,

— derīguma termiņu,

— partijas numuru.

3. Uz mazām tiešā iesaiņojuma vienībām, uz kurām nav iespējams norādīt 54. un 62. pantā paredzētos datus, norāda vismaz šādus datus:

▼M4

— zāļu nosaukums, kā noteikts 54. panta a) punktā un – vajadzības gadījumā – lietošanas veids,

▼B

— lietošanas paņēmienu,

▼B

— derīguma termiņu,

— partijas numuru,

— saturu pēc svara, tilpuma vai vienību skaita.

56. pants

54., 55. un 62. pantā minētie dati ir viegli salasāmi, skaidri saprotami un neizdzēšami.

▼M4

56.a pants

Kā noteikts 54. panta a) punktā, zāļu nosaukums uz iepakojuma jāsniedz arī Braila rakstā. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka pēc pacientu organizācijas pieprasījuma iepakojuma lietošanas pamācības informācija ir pieejama veidos, kas paredzēti neredzīgajiem un vājredzīgajiem.

▼B

57. pants

Neatkarīgi no 60. panta dalībvalstis var pieprasīt konkrētu zāļu etiķešu formu lietošanu, paverot iespēju noskaidrot:

— zāļu cenu,

— sociālās nodrošināšanas organizāciju atmaksas nosacījumus,

— tiesisko statusu piegādei pacientam saskaņā ar VI sadaļu;

— atpazīstamību un autentiskumu.

▼M4

Piemērojot šo pantu zālēm, kas atļautas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, dalībvalstis ievēro sīki izstrādātus norādījumus, kuri noteikti šīs direktīvas 65. pantā.

▼B

58. pants

Lietošanas instrukcijas iekļaušana visu zāļu iesaiņojumos ir obligāta, ja vien visa 59. un 62. pantā prasītā informācija jau nav skaidri izklāstīta uz ārējā iesaiņojuma vai uz tiešā iesaiņojuma.

▼M4

59. pants

1. Lietošanas pamācību izstrādā saskaņā ar zāļu apraksta kopsavilkumu; ievērojot turpmāk minēto secību, tajā norāda:

a) zāļu identifikācijai:

   i) zāļu nosaukumu, aiz kura ir to stiprums un zāļu forma, vajadzības gadījumā sniedzot norādi, vai tās paredzētas zīdaiņiem, bērniem vai pieaugušajiem. Vispārpieņemtais nosaukums jāiekļauj tad, ja zāļu sastāvā ir tikai viena aktīva viela un ja to nosaukums ir izdomāts;

   ii) farmaceitiski terapeitisko grupu vai iedarbības veidu pacientam viegli saprotamos vārdos;

b) terapeitiskās indikācijas;

c) tās informācijas uzskaitījumu, kas jāzina pirms zāļu lietošanas:

▼M4

i) kontrindikācijas;

ii) atbilstīgus piesardzības pasākumus, lietojot zāles;

iii) mijiedarbību ar citām zālēm un citus mijiedarbības veidus (piemēram, ar alkoholu, tabaku un pārtiku), kuri var ietekmēt zāļu iedarbību;

iv) īpašus brīdinājumus;

d) vajadzīgus un parastus norādījumus pareizai lietošanai, un jo īpaši:

i) dozēšanu;

ii) lietošanas paņēmienu un – vajadzības gadījumā – lietošanas veidu;

iii) lietošanas biežumu, vajadzības gadījumā norādot attiecīgu laiku, kad zāles var lietot vai kad tās jālieto;

un pēc vajadzības, ievērojot zāļu īpatnības;

iv) ārstēšanas ilgumu, ja tas jāierobežo;

v) rīcību pārdozēšanas gadījumā (piemēram, simptomi, pirmā palīdzība);

vi) iespējamo rīcību, ja viena vai vairākas devas ir izlaistas;

vii) vajadzības gadījumā brīdinājumu par iespējamām sekām, ja zāļu lietošanu pārtrauc;

viii) īpašu ieteikumu attiecīgi konsultēties ar ārstu vai farmaceitu, lai noskaidrotu jebkādas neskaidrības par zāļu lietošanu;

e) to blakusparādību apraksts, kuras var rasties zāļu parastas lietošanas gadījumā un attiecīgi – šādā gadījumā veicamās darbības; noteikti jālūdz, lai pacients savam ārstam vai farmaceitam dara zināmas jebkuras nevēlamās blakusparādības, kas nav minētas lietošanas pamācībā;

f) atsauci uz derīguma termiņu, kas norādīts uz etiķetes, ar:

i) brīdinājumu nelietot zāles pēc šā datuma;

ii) vajadzības gadījumā – īpašus uzglabāšanas piesardzības pasākumus;

iii) vajadzības gadījumā – brīdinājumu par dažām redzamām bojāšanās pazīmēm;

iv) pilnu kvalitatīvo sastāvu (norādot aktīvās vielas un palīgvielas) un kvantitatīvo sastāvu, norādot aktīvās vielas, lietojot vispārpieņemtus nosaukumus visiem zāļu noformējumiem;

v) visos zāļu noformējumos – zāļu formu un saturu pēc to svara, daudzuma un dozēšanas vienībām;

vi) tirdzniecības atļaujas turētāja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu un adresi un – vajadzības gadījumā – dalībvalstīs iecelto pārstāvju vārdu, uzvārdu vai nosaukumu;

vii) ražotāja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu un adresi;

g) ja saskaņā ar 28. līdz 39. pantu zāles attiecīgajās dalībvalstīs atļautas ar atšķirīgiem nosaukumiem, tad atļauto zāļu sarakstu katrā dalībvalstī;

h) datumu, kurā pēdējo reizi ir pārskatīta lietošanas pamācība.

2. Šā panta 1. punkta c) apakšpunktā norādītajā sarakstā:

a) jāņem vērā dažu kategoriju zāļu lietotāju īpašais stāvoklis (bērni, grūtnieces vai sievietes, kas baro bērnu ar krūti, veci cilvēki, cilvēki ar konkrētām patoloģijām);

▼M4

b) vajadzības gadījumā jānorāda iespējamā iedarbība uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai strādāt ar iekārtām;

c) jāuzskaita tās palīgvielas, kuras svarīgi zināt drošai un efektīvai zāļu lietošanai un kuras iekļautas sīki izstrādātajos norādījumos, kas publicēti saskaņā ar 65. pantu.

3. Lietošanas pamācībā norāda rezultātus, kas iegūti apspriedēs ar pacientu mērķa grupām, lai nodrošinātu to, ka lietošanas pamācības ir skaidri salasāmas, precīzas un ērti lietojamas.

▼B

60. pants

Dalībvalstis nedrīkst aizliegt vai kavēt zāļu laišanu tirgū savā teritorijā, pamatojumu saistot ar etiķetes vai lietošanas instrukciju, ja tie atbilst šīs sadaļas prasībām.

61. pants

▼M4

1. Pieprasot tirdzniecības atļauju, iestādēm, kuru kompetencē ir tirdzniecības atļaujas piešķiršana, jāiesniedz viens vai vairāki ārējā un tiešā iepakojuma maketi, pievienojot lietošanas pamācības projektu. Novērtējumu rezultāti, kas iegūti sadarbībā ar pacientu mērķa grupām, arī jāiesniedz kompetentajai iestādei.

▼B

2. Kompetentā iestāde atsaka tirdzniecības atļauju, ja etiķetes vai lietošanas instrukcija neatbilst šīs sadaļas noteikumiem vai ja tie nav saskaņā ar zāļu aprakstā minētajiem datiem.

3. Visas ieteiktās pārmaiņas etiķešu vai lietošanas instrukcijas jomā, uz ko attiecas šī sadaļa un kas nav saistītas ar zāļu aprakstu, iesniedz iestādēm, kuru kompetencē ir atļaut tirdzniecību. Ja kompetentās iestādes 90 dienās pēc pieprasījuma iesniegšanas nav iebildušas pret ieteiktajām pārmaiņām, iesniedzējs var īstenot pārmaiņas.

4. Tas, ka kompetentā iestāde neatsaka tirdzniecības atļauju, ievērojot 2. punktu, vai pārmaiņas etiķetēs vai lietošanas instrukcijā, ievērojot 3. punktu, nemaina ražotāja ►M4 un ◄, tirdzniecības atļaujas turētāja vispārīgo civiltiesisko atbildību.

62. pants

Uz ārējā iesaiņojuma un lietošanas instrukcijas var būt simboli vai piktogrammas, ko lieto, lai precizētu konkrētu 54. pantā un 59. panta 1. punktā minētu informāciju un citu ar zāļu aprakstu saderīgu informāciju, kas ir lietderīga ►M4 pacientam ◄, tomēr nepieļaujot nekādus reklāmas elementus.

63. pants

1. Šīs direktīvas 54., 59. un 62. pantā minētos datus uz etiķetes sniedz tās dalībvalsts oficiālajā valodā vai valodās, kurā zāles laiž tirgū.

Šā punkta pirmā daļa neliedz uzrādīt šos datus vairākās valodās, ar noteikumu, ka visās lietotajās valodās sniedz vienus un tos pašus datus.

▼M4

Konkrētu reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu gadījumā 54. pantā uzskaitītās ziņas pēc pamatota pieprasījuma var sniegt tikai vienā no Kopienas oficiālajām valodām.

▼M4

2. Lietošanas pamācība jāraksta un jānoformē skaidri un saprotami, lai lietotāji varētu attiecīgi rīkoties, vajadzības gadījumā palīdzot veselības aprūpes speciālistiem. Lietošanas pamācībai jābūt skaidri salasāmai tās dalībvalsts oficiālajā valodā vai valodās, kurā zāles laiž tirgū.

Šā punkta pirmā daļa neaizliedz iespiest lietošanas pamācību vairākās valodās ar noteikumu, ka visās lietotajās valodās sniedz vienu un to pašu informāciju.

3. Ja zāles nav paredzētas piegādei tieši pacientam, kompetentās iestādes var piešķirt atbrīvojumu no saistībām par konkrētu ziņu sniegšanu uz marķējuma un lietošanas pamācībā un no lietošanas pamācības sniegšanas tās dalībvalsts valodā vai valodās, kurā zāles tiek laistas tirgū.

▼B

64. pants

Ja nav ievēroti šīs sadaļas noteikumi un attiecīgajai personai nogādāts paziņojums palicis bez ievērības, dalībvalstu kompetentās iestādes var apturēt tirdzniecības atļauju līdz attiecīgo zāļu etiķetes un lietošanas instrukcijas pārveidošanai atbilstīgi šīs sadaļas prasībām.

▼M4

65. pants

Pēc konsultācijām ar dalībvalstīm un attiecīgajām pusēm Komisija izstrādā un publicē sīki izstrādātus norādījumus, jo īpaši attiecībā uz:

a) dažu īpašu brīdinājumu redakciju dažu grupu zālēm;

b) īpašām informācijas vajadzībām saistībā ar bezrecepšu zālēm;

c) datu salasāmību uz etiķetes un lietošanas pamācībā;

d) zāļu identifikācijas un autentiskuma noteikšanas paņēmieniem;

e) to palīgvielu uzskaitījumu, kuriem jābūt norādītiem uz zāļu etiķetes, kā arī šo palīgvielu norādīšanas veidu;

f) saskaņotiem noteikumiem 57. panta īstenošanai.

▼B

66. pants

1. Ārējo kartona kārbu un trauku zālēm, kas satur radionuklīdus, marķē saskaņā ar Starptautiskās Atomenerģijas aģentūras paredzētajiem radioaktīvu materiālu drošas pārvadāšanas noteikumiem. Turklāt etiķetes atbilst 2. un 3. punktā minētajiem noteikumiem.

2. Aizsargvairoga etiķetē norāda 54. pantā minētos datus. Turklāt uz aizsargvairoga etiķetes sniedz pilnu paskaidrojumu par to kodu nozīmi, kas lietoti uz pudelītes, un vajadzības gadījumā attiecīgajam laikam un datumam norāda radioaktivitātes daudzumu devā vai trauciņā un kapsulu skaitu vai šķidrumiem — mililitrus trauciņā.

3. Trauciņa etiķetē norāda šādu informāciju:

— zāļu nosaukumu vai kodu, to skaitā radionuklīda nosaukumu vai ķīmisko simbolu,

— partijas identifikācijas datus un derīguma termiņu,

— starptautisko radioaktivitātes simbolu,

▼M4

— ražotāja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu un adresi,

▼B

— 2. punktā norādīto radioaktivitātes daudzumu.

▼B

67. pants

Kompetentā iestāde nodrošina sīki izstrādātas lietošanas instrukcijas ievietošanu radiofarmaceitisko preparātu, radionuklīdu ģeneratoru, radionuklīdu komplekta vai radionuklīdu prekursoru iesaiņojumā. Minētās instrukcijas tekstu izstrādā saskaņā ar 59. panta noteikumiem. Turklāt instrukcijā iekļauj visus piesardzības pasākumus, kas jāievēro lietotājam un pacientam zāļu izgatavošanas un lietošanas laikā, kā arī īpašus piesardzības pasākumus attiecībā uz iesaiņojuma un tā neizmantotā satura iznīcināšanu.

68. pants

Neskarot 69. panta noteikumus, homeopātiskās zāles marķē saskaņā ar šīs sadaļas noteikumiem un uz etiķetes identificē ar skaidru un salasāmu atsauci uz to homeopātisko raksturu.

69. pants

1. Papildus skaidri norādītiem vārdiem "homeopātiskas zāles" uz 14. panta 1. punktā minēto zāļu etiķetes un pēc vajadzības — uz iesaiņojuma lapiņas norāda šādu un ne citādu informāciju:

▼M4

— zāļu vai zāļu grupas zinātnisko nosaukumu, aiz kura norāda atšķaidījuma pakāpi, izmantojot farmakopejas simbolus, ko lieto saskaņā ar 1. panta 5. punktu; ja homeopātisko zāļu sastāvā ir divu vai vairāku grupu zāles, zāļu grupu zinātniskos nosaukumus uz etiķetes var papildināt ar izdomātu nosaukumu,

▼B

— atļaujas turētāja un, vajadzības gadījumā, ražotāja vārdu un adresi,

— lietošanas paņēmienu un, vajadzības gadījumā, lietošanas veidu,

— skaidri norādītu derīguma termiņu (mēnesis, gads),

— farmaceitisko formu,

— tirdzniecības demonstrējuma saturu,

— īpašus piesardzības pasākumus glabājot, ja tādi ir,

— īpašu brīdinājumu attiecībā uz zālēm — vajadzības gadījumā,

— ražotāja partijas numuru,

— reģistrācijas numuru,

— "homeopātiskas zāles bez apstiprinātām terapeitiskām indikācijām",

▼M4

— brīdinājums par lietotāja konsultēšanos ar ārstu simptomu noturības gadījumā.

▼B

2. Neatkarīgi no 1. punkta dalībvalstis var pieprasīt konkrētu veidu etiķetes izmantošanu, lai norādītu:

— zāļu cenu,

— sociālā nodrošinājuma iestāžu atmaksas nosacījumus.

▼B

VI SADAĻA

ZĀĻU KLASIFIKĀCIJA

70. pants

1. Piešķirot tirdzniecības atļauju, kompetentās iestādes precizē, pie kuras kategorijas zāles pieder:

— zāles, kam vajadzīga ārsta recepte,

— zāles bez ārsta receptes.

Šim nolūkam piemēro 71. panta 1. punktā noteiktos kritērijus.

2. Kompetentās iestādes var noteikt sīkāku iedalījumu zālēm, kas ir izsniedzamas tikai ar ārsta recepti. Tādā gadījumā tās ievēro šādu iedalījumu:

▼M4

a) zāles, kuru iegādei vajadzīga vairākkārt vai vienreiz izmantojama ārsta recepte;

▼B

b) zāles, kuru iegādei vajadzīga īpaša ārsta recepte;

▼M4

c) zāles, kuru izrakstīšanā ir ierobežojumi un kuras paredzētas lietošanai dažās īpašās jomās.

▼B

71. pants

1. Zālēm nepieciešama ārsta recepte, ja:

— pat pareizi lietojot, tās var radīt tiešu vai netiešu apdraudējumu, ja tos lieto bez ārsta uzraudzības, vai

— ja tās bieži un ļoti daudz lieto nepareizi, un tāpēc tie var tieši vai netieši apdraudēt cilvēku veselību, vai

— tās satur vielas vai preparātus, kuru darbība un/vai blaknes jāturpina pētīt, vai

— ja ārsti tos parasti paraksta parenterālai lietošanai.

2. Ja dalībvalstis paredz sīkāku iedalījumu zālēm, kuru iegādei vajadzīga īpaša ārsta recepte, tām ņem vērā šādus faktorus:

— zāļu sastāvā lielākā daudzumā nekā pieļaujams ir viela, kas klasificējama kā narkotiska vai psihotropa viela spēkā esošo starptautisko konvenciju nozīmē, piemēram, Apvienoto Nāciju Organizācijas 1961. un 1971. gada konvencijas nozīmē, vai

— zāles lietojot nepareizi, iespējami nopietni draudi, ka zāles izmantos ļaunprātīgi, pie tā pieradīs vai to izmantos nelikumīgā nolūkā, vai

— zāles satur vielu, ko tādēļ, ka tā ir jauna, vai tās īpatnību dēļ piesardzības nolūkos varētu uzskatīt par piederīgu otrajā ievilkumā minētajai grupai.

3. Ja dalībvalstis paredz sīkāku iedalījumu zālēm, kuru iegādei receptes ir ierobežotas, tās ņem vērā šādus faktorus:

— zāles to farmaceitisko īpašību dēļ vai tādēļ, ka tas ir jauns, vai sabiedrības veselības interesēs ir paredzēts ārstēšanai, ko var veikt tikai slimnīcā,

— zāles izmanto tādu slimību ārstēšanai, kas jādiagnosticē slimnīcā vai iestādēs ar attiecīgu diagnostikas aparatūru, kaut arī lietošana un turpmākā aprūpe var notikt citur, vai

▼B

— zāles ir paredzēts ambulatoriskai ārstēšanai, taču tā lietošana var izraisīt ļoti spēcīgu blakni, kuras dēļ šo zāļu lietošanai vajadzīga recepte, kuru attiecīgi izrakstījis speciālists, un īpaša uzraudzība ārstēšanas laikā.

4. Kompetenta iestāde var nepiemērot 1., 2. un 3. punkta noteikumus attiecībā uz:

a) maksimāli pieļaujamo vienreizējo devu, maksimāli pieļaujamo dienas devu, koncentrāciju, farmaceitisko formu, dažiem iesaiņojuma veidiem; un/vai

b) citiem lietošanas apstākļiem, ko tā noteikusi.

5. Ja kompetenta iestāde zāles neiedala sīkāk, kā minēts 70. panta 2. punktā, tā tomēr ņem vērā šā panta 2. un 3. punktā minētos kritērijus, lai noteiktu, vai zāles ir pieskaitāmas zālēm, kas pieejamas tikai ar recepti.

72. pants

Zāles, kuru iegādei recepti nevajag, ir tie, kuri neatbilst 71. pantā uzskaitītajiem kritērijiem.

73. pants

Kompetentās iestādes sastāda to zāļu sarakstu, kuru iegādei to teritorijā vajag ārsta recepti, vajadzības gadījumā norādot to iedalījuma kategoriju. Šo sarakstu atjaunina katru gadu.

▼M4

74. pants

Ja kompetentajām iestādēm kļūst zināmi jauni fakti, tās pārbauda un – vajadzības gadījumā – veic grozījumus zāļu klasifikācijā, piemērojot 71. pantā izklāstītos kritērijus.

74.a pants

Ja izmaiņas zāļu klasifikācijā atļautas, pamatojoties uz nozīmīgiem pirmsklīniskiem testiem vai klīnisko izpēti, kompetentajai iestādei nav jāizdara norāde uz šo testu vai izpētes rezultātiem, pārbaudot pieteikumu, ko iesniedzis cits pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs, lai veiktu izmaiņas šīs vielas klasifikācijā uz vienu gadu pēc tam, kad sākotnējās izmaiņas ir atļautas.

▼B

75. pants

Katru gadu dalībvalstis Komisijai un pārējām dalībvalstīm dara zināmas pārmaiņas, kas izdarītas 73. pantā minētajā sarakstā.

VII SADAĻA

ZĀĻU IZPLATĪŠANA VAIRUMTIRDZNIECĪBĀ

76. pants

►M4 1. ◄ Neskarot 6. pantu, dalībvalstis veic visus attiecīgos pasākumus, lai nodrošinātu tikai to zāļu izplatīšanu savā teritorijā, par kuriem saskaņā ar Kopienas tiesību aktiem ir izsniegta tirdzniecības atļauja.

▼M4

2. Izplatīšanas vairumtirdzniecībā un uzglabāšanas gadījumā uz zālēm attiecas tirdzniecības atļauja, kas piešķirta saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 vai kuru izsniegušas dalībvalstu kompetentās iestādes saskaņā ar šo direktīvu.

3. Jebkurš izplatītājs, kurš nav tirdzniecības atļaujas turētājs un kurš importē zāles no citas dalībvalsts, paziņo par savu nodomu importēt zāles tirdzniecības atļaujas turētājam un kompetentajai iestādei tajā dalībvalstī, kurā importēs zāles. Paziņojums kompetentajām iestādēm par tām zālēm, kurām atļauja nav piešķirta saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, neierobežo papildu procedūras, kas paredzētas attiecīgās dalībvalsts tiesību aktos.

▼B

77. pants

1. Dalībvalstis veic visus attiecīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka zāļu izplatīšanai vairumtirdzniecībā ir vajadzīga atļauja darbībai zāļu vairumtirdzniecībā, norādot vietu, kur tā ir derīga.

2. Ja personas, kam ir atļauts vai kas ir tiesīgas pārdot zāles iedzīvotājiem, saskaņā ar attiecīgās valsts tiesību aktiem var nodarboties arī ar vairumtirdzniecību, tam ir vajadzīga 1. punktā paredzētā atļauja.

3. Ražošanas atļauja ietver atļauju izplatīt vairumtirdzniecībā zāles, uz ko attiecas ražošanas atļauja. Atļauja darbībai zāļu vairumtirdzniecībā neatbrīvo no pienākuma saņemt ražošanas atļauju un ievērot šajā sakarā izvirzītos nosacījumus, pat ja ražošanai vai importēšanai ir pakārtota nozīme.

4. Pēc Komisijas vai kādas dalībvalsts pieprasījuma dalībvalstis iesniedz visu attiecīgo informāciju par konkrētām atļaujām, ko tās izsniegušas saskaņā ar 1. punktu.

5. Par to personu pārbaudēm, kam atļauts nodarboties ar zāļu vairumtirdzniecību, un viņu telpu pārbaudēm atbild dalībvalsts, kura ir izsniegusi atļauju.

6. Dalībvalsts, kas izsniegusi 1. punktā minēto atļauju, aptur vai atsauc atļauju, ja nav ievēroti atļaujas nosacījumi. Par to tā tūlīt informē pārējās dalībvalstis un Komisiju.

7. Ja dalībvalsts uzskata, ka persona, kurai cita dalībvalsts ir izsniegusi atļauju saskaņā ar 1. punkta nosacījumiem, nepilda vai vairs nepilda atļaujas nosacījumus, tā tūlīt informē Komisiju un citas iesaistītās dalībvalstis. Iesaistītās dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus un informē Komisiju un pirmo dalībvalsti par pieņemtajiem lēmumiem un šo lēmumu pamatojumu.

78. pants

Dalībvalstis nodrošina to, ka izplatīšanas atļaujas pieprasījuma izskatīšanas procedūra nepārsniedz 90 dienu, sākot no dienas, kurā attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde saņem pieprasījumu.

Vajadzības gadījumā kompetentā iestāde var lūgt pretendentu iesniegt visu vajadzīgo informāciju atļaujas nosacījumu sakarā. Ja iestāde izmanto šo iespēju, šā panta pirmajā daļā noteikto termiņu pagarina līdz pieprasīto papildu datu iesniegšanai.

79. pants

Lai saņemtu izplatīšanas atļauju, pretendentiem jāizpilda šādas obligātās prasības:

a) viņiem ir vajadzīgās piemērotas un atbilstīgas telpas, aprīkojums un iekārtas, lai nodrošinātu zāļu pienācīgu saglabāšanu un izplatīšanu;

▼B

b) viņiem ir vajadzīgie darbinieki un jo īpaši kvalificēta persona, kas norādīta kā atbildīgā persona, kuri atbilst attiecīgās dalībvalsts tiesību aktos paredzētajiem nosacījumiem;

c) viņiem jāapņemas pildīt pienākumus, kas uz tiem attiecas saskaņā ar 80. panta noteikumiem.

80. pants

Izplatīšanas atļaujas turētājiem jāizpilda šādas obligātās prasības:

a) viņiem jebkurā laikā jānodrošina 79. panta a) apakšpunktā minēto telpu, aprīkojuma un iekārtu pieejamība personām, kas atbild par to pārbaudīšanu;

b) viņiem jāiegādājas savu zāļu krājumi tikai no tādām personām, kam pašām ir izplatīšanas atļauja vai kas saskaņā ar 77. panta 3. punktu ir atbrīvotas no pienākuma iegūt minēto atļauju;

c) viņiem jāpiegādā zāles tikai tām personām, kam pašām ir izplatīšanas atļauja vai kam ir atļauts, vai kas ir tiesīgas pārdot zāles attiecīgās valsts iedzīvotājiem;

d) viņiem ir vajadzīgs operatīvās rīcības plāns, kas nodrošina zāļu efektīvu izņemšanu no tirgus pēc kompetentās iestādes rīkojuma vai sadarbojoties ar attiecīgo zāļu ražotāju vai tirdzniecības atļaujas turētāju;

e) viņiem jāveic uzskaite vai nu ar pirkšanas/pārdošanas rēķiniem, vai datoru, vai kādā citā veidā, par katru darbību ar saņemtajām vai nosūtītajām zālēm norādot vismaz šādu informāciju:

— datumu,

▼M4

— zāļu nosaukums,

▼B

— saņemto vai nosūtīto daudzumu,

— attiecīgi piegādātāja vai saņēmēja nosaukumu un adresi;

f) viņiem piecus gadus jāglabā e) apakšpunktā minētās uzskaites dati uzrādīšanai kompetentajām iestādēm pārbaudes nolūkā;

g) viņiem jāievēro 84. pantā paredzētie labas zāļu izplatīšanas prakses principi un pamatnostādnes.

▼M4

81. pants

Attiecībā uz zāļu piegādi farmaceitiem un personām, kurām ir atļauts vai kuras ir tiesīgas piegādāt zāles iedzīvotājiem, dalībvalstis neuzliek citas dalībvalsts izsniegtas izplatīšanas atļaujas turētājam pienākumus, un jo īpaši sabiedrisko pakalpojumu pienākumus, kas ir stingrāki par tiem pienākumiem, ko tās uzliek personām, kurām tās ir atļāvušas iesaistīties līdzvērtīgās darbībās.

Zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs un minēto zāļu faktiskie izplatītāji dalībvalsts tirgū atbilstoši savai kompetencei nodrošina pienācīgu un nepārtrauktu zāļu piegādi aptiekām un personām, kurām ir atļauts piegādāt zāles, lai nodrošinātu attiecīgās dalībvalsts pacientu vajadzības.

Turklāt pasākumi, kuri nepieciešami šā panta īstenošanai, jāpamato uz sabiedrības veselības aizsardzības apsvērumiem un tiem jābūt samērīgiem, ņemot vērā šādas aizsardzības mērķi saskaņā ar Līguma noteikumiem, jo īpaši tiem noteikumiem, kuri attiecas uz preču brīvu apriti un konkurenci.

▼B

82. pants

Piegādājot zāles personai, kam atļauts vai kas ir tiesīga pārdot zāles attiecīgās dalībvalsts iedzīvotājiem, pilnvarotajam vairumtirgotājam ir jāpievieno dokuments, kurš ļauj noskaidrot:

— datumu,

▼M4

— zāļu nosaukums un zāļu forma,

▼B

— piegādāto daudzumu,

— piegādātāja un saņēmēja nosaukumu un adresi.

Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka personas, kam atļauts vai kas ir tiesīgas pārdot zāles iedzīvotājiem, spēj sniegt informāciju, kura ļauj izsekot katru zāļu izplatīšanas ceļam.

83. pants

Šīs sadaļas noteikumi neliedz piemērot stingrākas prasības, ko dalībvalstis noteikušas attiecībā uz šādu zāļu izplatīšanu vairumtirdzniecībā:

— narkotiskas vai psihotropas vielas to teritorijā,

— asins izcelsmes zāles,

— imūnpreparāti

— radiofarmaceitiskie preparāti.

▼M4

84. pants

Komisija publicē labas izplatīšanas prakses pamatnostādnes. Šajā nolūkā tā apspriežas ar Cilvēkiem paredzētu zāļu komiteju un Farmācijas komiteju, kas izveidotas ar Padomes Lēmumu 75/320/EEK ([1]).

85. pants

Šo sadaļu piemēro homeopātiskajām zālēm.

▼B

VIII SADAĻA

REKLĀMA

86. pants

1. Šajā sadaļā zāļu reklāma nozīmē jebkāda veida informācijas izplatīšanu, apstaigājot klientus, aģitējot vai pamudinot viņus, nolūkā veicināt zāļu parakstīšanu, piegādi, tirdzniecību vai patērēšanu; tā jo īpaši ietver:

— zāļu reklamēšanu iedzīvotājiem,

— zāļu reklamēšanu personām, kas ir kvalificētas tos parakstīt vai piegādāt,

— zāļu izplatītāju vizītes pie personām, kas ir kvalificētas parakstīt zāles,

— paraugu piegādi,

([1]) OV L 147, 9.6.1975., 23. lpp.

▼B

— pamudinājumu parakstīt vai piegādāt zāles kā dāvanu, piedāvājot vai solot kādu labumu vai balvu naudā vai atvietojamās lietās, izņemot gadījumus, kad zāļu īstā vērtība ir niecīga,

— tādu reklāmas pasākumu sponsorēšanu, kuros piedalās personas, kas ir kvalificētas parakstīt vai piegādāt zāles,

— tādu zinātnisku kongresu sponsorēšanu, kuros piedalās personas, kas ir kvalificētas parakstīt vai piegādāt zāles, un jo īpaši ar to saistīto ceļa un izmitināšanas izdevumu apmaksu minētajām personām.

2. Šī sadaļa neattiecas uz šādiem jautājumiem:

— etiķetes un pievienotās lietošanas instrukcijas, kam piemēro V sadaļas noteikumus,

— sarakste, kam var būt pievienoti materiāli, kas nav reklāma, bet kas vajadzīgi, lai atbildētu uz konkrētu jautājumu par konkrētām zālēm,

— faktiskus datus saturoši informatīvi paziņojumi un uzziņas materiāls, kas attiecas, piemēram, uz iesaiņojuma maiņu, ar narkotikām saistītos vispārīgos piesardzības pasākumos ietilpstoši brīdinājumi par blaknēm, tirdzniecības katalogi un cenrāži, ar noteikumu, ka tajos nav zāļu reklāmas,

▼M4

— informācija par cilvēku veselību vai slimībām, ar noteikumu, ka tajā nav kaut vai netieša norāde uz zālēm.

▼B

87. pants

1. Dalībvalstis aizliedz jebkādā veidā reklamēt zāles, kam saskaņā ar Kopienas tiesību aktiem nav piešķirta tirdzniecības atļauja.

2. Visās zāļu reklāmas daļās jāievēro dati, kas minēti zāļu aprakstā.

3. Zāļu reklāma:

— veicina zāļu racionālu izmantošanu, iepazīstinot ar to objektīvi un nepārspīlējot to īpašības,

— nemaldina.

▼M4

88. pants

1. Dalībvalstis aizliedz reklamēt plašai sabiedrībai zāles, kuras:

a) saskaņā ar VI sadaļu ir pieejamas tikai ar ārsta recepti;

b) kurās ir vielas, kas Apvienoto Nāciju Organizācijas 1961. un 1971. gada Konvencijās noteiktas kā psihotropas vai narkotiskas vielas.

2. Plašai sabiedrībai var reklamēt zāles, kuras to sastāva un mērķa dēļ ir paredzētas un izgatavotas lietošanai bez praktizējoša mediķa līdzdalības diagnozes noteikšanā vai ārstēšanas kursa izvēlē vai ārstēšanas gaitas uzraudzībā, bet – vajadzības gadījumā – apspriežoties ar farmaceitu.

3. Dalībvalstīm ir tiesības aizliegt to teritorijā reklamēt iedzīvotājiem zāles, kuru izmaksas var tikt segtas.

4. Šā panta 1. punktā minēto aizliegumu nepiemēro vakcinācijas kampaņām, kuras organizē attiecīgā nozare un apstiprina dalībvalstu kompetentās iestādes.

5. Šā panta 1. punktā minēto aizliegumu piemēro, neierobežojot Direktīvas 89/552/EEK 14. pantu.

▼M4

6. Dalībvalstis aizliedz nozarei veikt tiešu zāļu izplatīšanu iedzīvotājiem reklāmas nolūkā.

VIIIa SADAĻA

INFORMĀCIJA UN REKLĀMA

88.a pants

Trīs gadu laikā no Direktīvas 2004/726/EK stāšanās spēkā Komisija pēc apspriešanās ar pacientu un patērētāju organizācijām, ārstu un farmaceitu organizācijām, dalībvalstīm un citām ieinteresētajām pusēm iesniedz Eiropas Parlamentam un Padomei ziņojumu par pašreizējo praksi informācijas nodrošināšanā, jo īpaši ar interneta starpniecību, un par riskiem un labumiem attiecībā uz pacientu.

Ņemot vērā iepriekš minēto datu analīzi, Komisija vajadzības gadījumā izvirza priekšlikumus par informācijas stratēģijas noteikšanu, lai nodrošinātu labas kvalitātes, objektīvu, ticamu un reklāmas nolūkiem neparedzētu informāciju par zālēm un citu ārstēšanu un lai risinātu jautājumu par informācijas avota atbildību.

▼B

89. pants

1. Neskarot 88. pantu, visas zāļu reklāmas iedzīvotājiem:

a) veido tā, lai būtu skaidrs, ka ziņa ir reklāma, un lai būtu skaidrs, ka ražojums ir zāles;

b) ietver vismaz šādu informāciju:

— zāļu nosaukums, kā arī parastais nosaukums, ja zāles saturtikai vienu darbīgo vielu,

— informācija, kas vajadzīga zāļu pareizai lietošanai,

— skaidrs, salasāms aicinājums rūpīgi izlasīt norādes attiecīgi vai nu lietošanas instrukcijā vai uz ārējā iesaiņojuma.

▼M4

2. Neatkarīgi no 1. punkta dalībvalstis var nolemt, ka zāļu reklāma plašai sabiedrībai var ietvert tikai zāļu nosaukumu vai to starptautisko nepatentēto nosaukumu, ja šāds nosaukums ir, vai preču zīmi, ja šī reklāma paredzēta vienīgi atgādinājumam.

▼B

90. pants

Zāļu reklāmā iedzīvotājiem neietilpst materiāli, kas:

a) rada iespaidu, ka ārsta padoms vai ķirurģiska operācija nav vajadzīga, jo īpaši piedāvājot diagnozi vai ierosinot ārstēšanu pa pastu;

b) apgalvo, ka zāļu iedarbība ir garantēta, ka tam nav blakņu vai ka to iedarbība ir labāka par citādas ārstēšanas vai citu zāļu iedarbību vai ir tai līdzvērtīga;

c) apgalvo, ka veselību var uzlabot, lietojot konkrētās zāles;

d) apgalvo, ka, nelietojot konkrētās zāles, veselība varētu pasliktināties; šo aizliegumu nepiemēro 88. panta 4. punktā minētajām potēšanās kampaņām;

e) vēršas tikai vai galvenokārt pie bērniem;

▼B

f) atsaucas uz zinātnieku, medicīnas darbinieku vai tādu personu ieteikumiem, kas nepieder minētajām kategorijām, bet savas popularitātes dēļ varētu veicināt zāļu lietošanu;

g) apgalvo, ka zāles ir pārtikas produkts, kosmētikas līdzeklis vai cits plaša patēriņa produkts;

h) apgalvo, ka zāļu drošības vai iedarbības pamatā ir tā dabiskums;

i) aprakstot vai sīki izklāstot kādu slimības vēsturi, varētu novest pie kļūdainas pašdiagnozes noteikšanas;

j) nepiedienīgi, satraucoši vai maldinoši reklamē atlabšanu;

k) nepiedienīgi, satraucoši vai maldinoši attēlo, kā slimība vai ievainojums pārvērš cilvēka ķermeni vai kā zāles iedarbojas uz cilvēka ķermeni vai tā daļām.

▼M4

_____

▼B

91. pants

1. Visās zāļu reklāmās personām, kas ir kvalificētas parakstīt vai piedāvāt šīs zāles, ietilpst:

— būtiska informācija, kas atbilst zāļu aprakstam,

— zāļu vieta piedāvājuma klasifikācijā.

Dalībvalstis var arī prasīt, lai šādā reklāmā būtu norādīta pārdošanas cena vai dažādo tirdzniecības vienību aptuvenā cena, kā arī nosacījumi, kas vajadzīgi, lai sociālā nodrošinājuma iestādes atmaksātu izdevumus.

▼M4

2. Neatkarīgi no 1. punkta dalībvalstis var nolemt, ka zāļu reklāma personām, kas ir kvalificētas tās parakstīt vai piedāvāt, var ietvert tikai zāļu nosaukumu vai zāļu starptautisko nepatentēto nosaukumu, ja tāds ir, vai preču zīmi, ja šī reklāma paredzēta vienīgi atgādinājumam.

▼B

92. pants

1. Zāļu dokumentācijā, ko kā daļu no minēto zāļu reklāmas nodod personām, kuras ir kvalificētas to parakstīt vai piedāvāt, ir vismaz dati, kas uzskaitīti 91. panta 1. punktā, un datums, kad tā izstrādāta vai pēdējo reizi pārskatīta.

2. Visa informācija 1. punktā minētajā dokumentācijā ir precīza, nenovecojusi, pārbaudāma un pietiekami pilnīga, lai saņēmējs pats varētu spriest par attiecīgo zāļu ārstniecisko vērtību.

3. Citātus, kā arī tabulas un citus uzskates materiālus no medicīnas žurnāliem vai citiem zinātniskiem izdevumiem, ko lieto 1. punktā minētajā dokumentācijā, ataino pareizi, norādot precīzu informācijas avotu.

93. pants

1. Firma, kas nodarbina zāļu izplatītājus, viņus atbilstīgi apmāca, un viņiem ir pietiekama zinātniskā sagatavotība, lai viņi spētu sniegt precīzu un pēc iespējas pilnīgāku informāciju par reklamētajām zālēm.

2. Katrā apmeklējumā zāļu izplatītāji apmeklētajām personām sniedz vai dara tām pieejamu visu piedāvāto zāļu aprakstus un, ja to ļauj dalībvalsts tiesību akti, sīkākas ziņas par cenu un 91. panta 1. punktā minētās atmaksas nosacījumiem.

▼B

3. Zāļu izplatītāji nodod 98. panta 1. punktā minētajam zinātniskajam dienestam visu informāciju par viņu reklamēto zāļu lietošanu, jo īpaši norādot uz visām blaknēm, par ko tiem ziņojušas apmeklētās personas.

94. pants

1. Ja zāles reklamē personām, kas ir kvalificētas tās parakstīt vai piedāvāt, tām nedrīkst piegādāt, piedāvāt vai piesolīt dāvanas vai labumus naudas izteiksmē vai atvietojamās lietās, ja vien tās nav lētas un ir saistītas ar medicīnas vai farmācijas praksi.

▼M4

2. Tirdzniecības veicināšanas pasākumos devīgums vienmēr stingri jāierobežo, pakļaujot to galvenajam mērķim, un to nedrīkst attiecināt uz personām, kuras nav veselības aprūpes speciālisti.

▼B

3. Personas, kas ir kvalificētas parakstīt vai piedāvāt zāles, ne lūdz, ne pieņem pamudinājumus, kas ir aizliegti saskaņā ar 1. punktu vai ir pretrunā 2. punktam.

4. Šā panta 1., 2. un 3. punkts neietekmē dalībvalstīs esošos pasākumus vai tirdzniecības praksi attiecībā uz cenām, peļņu un atlaidēm.

▼M4

95. pants

Direktīvas 94. panta 1. punkta noteikumi neaizliedz devīguma tiešu vai netiešu izrādīšanu pasākumos, kurus rīko vienīgi profesionālā un zinātniskā nolūkā; šāds devīgums vienmēr stingri jāierobežo, pakļaujot to notikuma galvenajam zinātniskajam mērķim; to nedrīkst attiecināt uz personām, kuras nav veselības aprūpes speciālisti.

▼B

96. pants

1. Izņēmuma kārtā zāļu bezmaksas paraugus piegādā tikai personām, kas ir kvalificētas tos parakstīt, un ievērojot šādus nosacījumus:

a) katra recepšu zāļu paraugu skaits gadā ir ierobežots;

b) visas paraugu piegādes notiek pēc zāļu parakstītāja rakstiska lūguma, kas ir datēts un apliecināts ar parakstu;

c) tie, kas piegādā paraugus, uztur atbilstīgu kontroles un uzskaites sistēmu;

▼M4

d) katrs paraugs nevar būt lielāks kā mazākais tirdzniecības vienības noformējums.

▼B

e) uz katra parauga ir rakstīts "zāļu bezmaksas paraugs — nav paredzēts pārdošanai" vai cits teksts ar tādu pašu jēgu;

f) visiem paraugiem pievieno zāļu apraksta kopiju;

g) nedrīkst piegādāt zāļu paraugus, kas satur psihotropas vai narkotiskas vielas starptautisku konvenciju nozīmē, piemēram, Apvienoto Nāciju Organizācijas 1961. un 1971. gada konvencijas nozīmē.

2. Dalībvalstis var noteikt arī citus ierobežojumus dažu zāļu paraugu izplatīšanai.

▼B

97. pants

1. Dalībvalstis nodrošina piemērotas un efektīvas metodes zāļu reklāmas uzraudzīšanai. Minētās metodes, kuru pamatā var būt iepriekšējas pārbaudes sistēma, jebkurā gadījumā ietver tiesību normas, ar ko personas vai organizācijas, kurām saskaņā ar attiecīgās valsts tiesību aktiem ir leģitīmas intereses aizliegt jebkuru reklāmu, kas nesader ar šo sadaļu, var celt prasību tiesā pret attiecīgo reklāmu vai griezties ar šo reklāmu administratīvā iestādē, kas ir kompetenta izskatīt sūdzības vai ierosināt attiecīgās lietas izskatīšanu tiesā.

2. Saskaņā ar 1. punktā minētajām tiesību normām dalībvalstis piešķir tiesām vai administratīvām iestādēm pilnvaras, kas gadījumos, kad tās uzskata šādus pasākumus par vajadzīgiem, ņemot vērā visu iesaistīto personu intereses un jo īpaši sabiedrības intereses, tām ļauj:

— likt pārtraukt maldinošu reklāmu vai sākt attiecīgās lietas izskatīšanu tiesā, lai panāktu reklāmas pārtraukšanu,

— ja maldinoša reklāma vēl nav nodota atklātībai, bet tam nenovēršami ir jānotiek — aizliegt reklāmas nodošanu atklātībai vai sākt attiecīgās lietas izskatīšanu tiesā, lai panāktu, ka aizliedz reklāmas nodošanu atklātībai,

pat nepierādot reklamētāja faktiski nodarītos zaudējumus vai kaitējumus, nodomu vai nolaidību.

3. Dalībvalstis paredz otrajā daļā minēto pasākumu veikšanu paātrinātā kārtā, panākot vai nu pagaidu atrisinājumu vai galīgo rezultātu.

Katra dalībvalsts pati nolemj, kuru no divām pirmajā daļā minētajām iespējām izvēlēties.

4. Lai likvidētu sekas, ko rada maldinoša reklāma, par kuras pārtraukšanu ir pieņemts galīgs lēmums, dalībvalstis var piešķirt tiesām vai administratīvajām iestādēm pilnvaras, kas tām ļauj:

— pieprasīt šā lēmuma pilnīgu vai daļēju nodošanu atklātībā tādā formā, kādu tās uzskata par piemērotu,

— papildus pieprasīt nodot atklātībai labojumu.

5. Šā panta 1. līdz 4. punkts pieļauj zāļu reklāmas brīvprātīgu kontroli, ko veic pašregulācijas iestādes, kā arī šo iestāžu iesaistīšanu, ja lietas izskatīšana šajās iestādēs ir iespējama papildus 1. punktā minētajai izskatīšanai tiesās vai administratīvās iestādēs.

98. pants

1. Tirdzniecības atļaujas turētājs savā uzņēmumā nodibina zinātnisku dienestu, kas atbild par informāciju saistībā ar zālēm, ko tas laiž tirgū.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs:

— tur pieejamus vai nosūta iestādēm vai organizācijām, kas atbild par zāļu reklāmas uzraudzību, visu uzņēmuma sagatavoto reklāmu paraugu kopā ar paziņojumu, kurā norādītas personas, kam reklāma adresēta, reklāmas izplatīšanas veids un izplatīšanas sākuma datums,

— nodrošina to, ka viņa uzņēmuma veiktā zāļu reklāma atbilst šīs sadaļas prasībām,

— pārbauda, vai viņa uzņēmumā nodarbinātie zāļu izplatītāji ir atbilstīgi apmācīti un pilda pienākumus, ko tiem uzliek 93. panta 2. un 3. punkts,

— sniedz vajadzīgo informāciju un palīdzību iestādēm vai organizācijām, kas atbild par zāļu reklāmas uzraudzību, lai tās varētu pildīt savus pienākumus,

▼B

— nodrošina tūlītēju un pilnīgu to lēmumu ievērošanu, ko pieņēmušas iestādes vai organizācijas, kas atbild par zāļu reklāmas uzraudzību.

▼M4

3. Dalībvalstis neaizliedz sadarbību zāļu kopīgā reklamēšanā, kuru veic tirdzniecības atļaujas turētājs un viena vai vairākas tā izraudzītas sabiedrības.

▼B

99. pants

Dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu šīs sadaļas noteikumu piemērošanu, un jo īpaši nosaka sodus, ko uzliek, ja tiek pārkāpti šīs sadaļas izpildei pieņemtie noteikumi.

▼M4

100. pants

Šīs sadaļas noteikumus attiecina uz 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu reklāmu, izņemot 87. panta 1. punktā minētās homeopātiskās zāles.

Tomēr šo zāļu reklāmā var izmantot tikai 69. panta 1. punktā norādīto informāciju.

▼B

IX SADAĻA

FARMAKOLOĢISKĀ UZRAUDZĪBA

101. pants

Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai rosinātu ārstus un citus medicīnas speciālistus informēt kompetentās iestādes par varbūtējām blaknēm.

▼M4

Dalībvalstis var noteikt īpašas prasības ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par ziņošanu attiecībā uz domājamām īpaši nopietnām vai neparedzētām blakusparādībām.

102. pants

Dalībvalstī darbojas zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības sistēma, lai nodrošinātu atbilstīgu un saskaņotu reglamentējošu lēmumu pieņemšanu attiecībā uz Kopienā atļautām zālēm, ņemot vērā iegūto informāciju par zāļu blakusparādībām parastas lietošanas apstākļos. Šī sistēma jāizmanto, lai vāktu zāļu uzraudzībai noderīgu informāciju, jo īpaši saistībā ar blakusparādībām cilvēkos, kā arī lai sniegtu šīs informācijas zinātnisku novērtējumu.

Dalībvalstis nodrošina saskaņā ar šo sistēmu savāktās piemērotās informācijas paziņošanu citām dalībvalstīm un Aģentūrai. Informācija jāievada datu bāzē, kas minēta Regulas (EK) Nr. 726/2004 57. panta 1. punkta otrās daļas 1. punktā, tai jābūt pastāvīgi pieejamai visām dalībvalstīm un tā nekavējoties jādara zināma plašai sabiedrībai.

Šajā sistēmā ņem vērā arī citu pieejamo informāciju par zāļu nepareizu un ļaunprātīgu izmantošanu, kas var ietekmēt labumu un risku novērtējumu.

▼M4

102.a pants

To līdzekļu pārvaldība, kas paredzēti darbībām, kuras saistītas ar zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzību, sakaru tīklu darbību un tirgus uzraudzību, ir pastāvīgā kompetento iestāžu uzraudzībā, lai nodrošinātu to neatkarību.

▼B

103. pants

Tirdzniecības atļaujas turētāja rīcībā pastāvīgi un nepārtraukti irattiecīgi kvalificēta persona, kas atbild par farmakoloģiskouzraudzību.

▼M4

Kvalificētā persona pastāvīgi dzīvo Kopienā un ir atbildīga par turpmāko.

▼B

a) tādas sistēmas izveidošanu un uzturēšanu, kas nodrošina to, ka informācija par visām varbūtējām blaknēm, kas darīta zināma uzņēmuma darbiniekiem un zāļu izplatītājiem, tiek savākta un salīdzināta, lai tā būtu pieejama vismaz vienā Kopienas vietā;

b) 104. pantā minēto ziņojumu gatavošanu kompetentajām iestādēm tādā formā, kādu var noteikt minētās iestādes, un saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajiem ieteikumiem;

c) pilnīgas un tūlītējas atbildes sniegšanu, to skaitā informācijas sniegšanu par attiecīgo zāļu realizācijas apjomu vai recepšu skaitu, uz kompetentas iestādes lūgumu nodrošināt vajadzīgo papildu informāciju zāļu sniegto labumu un radītā apdraudējuma novērtēšanai;

d) jebkuras citas tādas informācijas sniegšanu kompetentajām iestādēm, kura attiecas uz zāļu sniegtā labuma vai radītā apdraudējuma novērtējumu, to skaitā atbilstīgas informācijas sniegšanu par drošības pētījumiem pēc atļaujas piešķiršanas.

▼M4

104. pants

1. Tirdzniecības atļaujas turētājs veic ierakstus ar sīkām ziņām par visām Kopienā vai trešā valstī konstatētām domājamām blakusparādībām.

Izņemot ārkārtas apstākļus, par šādām blakusparādībām paziņo elektroniska ziņojuma veidā un saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajām pamatnostādnēm.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājam jāpieprasa reģistrēt visas domājamās nopietnās blakusparādības, par kurām to informē veselības aprūpes speciālists, un nekavējoties par tām ziņo tās dalībvalsts kompetentajai iestādei, kuras teritorijā noticis starpgadījums, ne vēlāk kā 15 dienu laikā pēc informācijas saņemšanas.

3. Tirdzniecības atļaujas turētājam jāpieprasa reģistrēt un ziņot par visām citām domājamām nopietnām blakusparādībām, kuras saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajām pamatnostādnēm atbilst ziņošanas kritērijiem un par kurām tam vajadzētu būt informētam, un nekavējoties, bet jebkurā gadījumā ne vēlāk kā 15 dienu laikā pēc informācijas saņemšanas, dara tās zināmas dalībvalsts kompetentajai iestādei, kuras teritorijā minētais starpgadījums noticis.

4. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajām pamatnostādnēm tas nekavējoties ziņo par visām domājamām nopietnajām neparedzētajām blakusparādībām un par visām infekcijas izraisītāja domājamām pārnešanām ar zāļu starpniecību trešās valsts teritorijā, lai Aģentūra un kompetentās dalībvalstu iestādes, kurās

▼M4

zāles ir atļautas, ir informētas par tām ne vēlāk kā 15 dienu laikā pēc informācijas saņemšanas.

5. Atkāpjoties no 2., 3. un 4. punkta un attiecībā uz tām zālēm, kuras iekļautas Direktīvā 87/22/EEK vai kurām jāpiemēro procedūras, kuras noteiktas šīs direktīvas 28. un 29. pantā, vai uz kurām attiecas procedūras, kas paredzētas šīs direktīvas 32., 33. un 34. pantā, tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina arī to, ka par visām domājamām nopietnām blakusparādībām, kādas novērotas Kopienā, tiek ziņots tādā veidā, lai tas būtu pieejams atsauces dalībvalstij vai jebkurai kompetentajai iestādei, kura pārstāv atsauces dalībvalsti. Atsauces dalībvalsts uzņemas pienākumu veikt šādu blakusparādību analīzi un uzraudzību.

6. Ja vien kā tirdzniecības atļaujas piešķiršanas nosacījums nav noteiktas citas prasības vai sekojoši, kā paredzēts 106. panta 1. punkta pamatnostādnēs, ziņojumi par visām blakusparādībām jāiesniedz kompetentajām iestādēm kā regulāri ziņojumi par jaunākajiem drošības datiem vai nu nekavējoties pēc pieprasījuma, vai vismaz ik pēc sešiem mēnešiem pēc atļaujas saņemšanas un līdz laišanai tirgū. Regulāri ziņojumi par jaunākajiem drošības datiem jāiesniedz nekavējoties pēc pieprasījuma vai vismaz ik pēc sešiem mēnešiem pirmo divu gadu laikā pēc sākotnējās laišanas tirgū un reizi gadā turpmāko divu gadu laikā. Pēc tam ziņojumi jāiesniedz ik pēc trim gadiem vai nekavējoties pēc pieprasījuma.

Regulārajos ziņojumos par jaunākajiem drošības datiem ietver zāļu radītā riska un labuma samēra zinātnisku novērtējumu.

▼M7

7. Komisija var izdarīt grozījumus 6. punktā, ņemot vērā tā piemērošanas laikā iegūto pieredzi. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼M4

8. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas tirdzniecības atļaujas turētājs var pieprasīt grozījumus 6. punktā minētajiem termiņiem saskaņā ar Komisijas Regulā (EK) Nr. 1084/2003 ([1]) paredzēto procedūru.

9. Tirdzniecības atļaujas turētājs nedrīkst sniegt informāciju par atļauto zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzību plašai sabiedrībai, iepriekš vai vienlaicīgi par to neziņojot kompetentajai iestādei.

Jebkurā gadījumā tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka šāda informācija ir sniegta objektīvi un tā nav maldinoša.

Dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka tirdzniecības atļaujas turētājam, kurš pārkāpj šādas saistības, uzliek efektīvus, samērīgus un preventīvus sodus.

105. pants

1. Aģentūra sadarbībā ar dalībvalstīm un Komisiju izveido datu apstrādes tīklu, lai atvieglotu apmaiņu ar zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības informāciju par Kopienā realizētajām zālēm, ļaujot visām kompetentajām iestādēm apmainīties ar informāciju vienlaicīgi.

2. Izmantojot 1. punktā paredzēto tīklu, dalībvalstis nodrošina to, ka ziņojumi par to teritorijā novērotām domājamām nopietnām blakusparādībām nekavējoties, bet jebkurā gadījumā vēlākais 15 dienu laikā pēc šāda paziņojuma saņemšanas ir pieejami Aģentūrai un citām dalībvalstīm.

3. Dalībvalstis nodrošina to, ka ziņojumi par to teritorijā novērotām domājamām nopietnām blakusparādībām nekavējoties, bet jebkurā gadī-

([1]) OV L 159, 27.6.2003., 1. lpp.

▼M4

jumā vēlākais 15 dienu laikā pēc paziņojuma saņemšanas ir pieejami tirdzniecības atļaujas turētājam.

106. pants

1. Lai atvieglotu informācijas apmaiņu par zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzību Kopienā, Komisija pēc apspriešanās ar Aģentūru, dalībvalstis un ieinteresētās puses izstrādā pamatnostādnes par to, kā apkopojami, pārbaudāmi un iesniedzami ziņojumi par blakusparādībām, tostarp par tehniskajām prasībām attiecībā uz zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības informācijas elektronisku apmaiņu saskaņā ar starptautiski atzītiem formātiem, un publicē atsauci uz starptautiski pieņemtu medicīnas terminoloģiju.

Rīkojoties saskaņā ar pamatnostādnēm, tirdzniecības atļaujas turētāji, ziņojot par blakusparādībām, izmanto starptautiski pieņemtu medicīnas terminoloģiju.

Šīs pamatnostādnes jāpublicē Eiropas Kopienas Zāļu reglamentācijas noteikumu 9. sējumā, un tajos ņem vērā zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības jomā veikto starptautiskās saskaņošanas darbu.

2. Lai interpretētu 1. panta 11. līdz 16. punktā minētās definīcijas un šajā sadaļā izklāstītos principus, tirdzniecības atļaujas turētājs un kompetentās iestādes atsaucas uz 1. punktā minētajām pamatnostādnēm.

107. pants

1. Ja pēc zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības datu novērtēšanas dalībvalsts uzskata, ka tirdzniecības atļauja jāaptur, jāanulē vai jāizmaina saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajām pamatnostādnēm, tā par to nekavējoties informē Aģentūru, citas dalībvalstis un tirdzniecības atļaujas turētāju.

2. Ja jāveic steidzami pasākumi sabiedrības veselības aizsardzības nolūkā, attiecīgā dalībvalsts var apturēt zāļu tirdzniecības atļauju ar noteikumu, ka tā informē Aģentūru, Komisiju un citas dalībvalstis ne vēlāk kā nākamajā darba dienā.

Ja Aģentūra saskaņā ar 1. punktu ir informēta par atļaujas apturēšanu un anulēšanu vai arī saskaņā ar šā punkta pirmo daļu, Komiteja sagatavo atzinumu termiņā, kas jānosaka, pamatojoties uz jautājuma steidzamību. Modifikāciju gadījumā Komiteja sagatavo atzinumu pēc dalībvalsts pieprasījuma.

Pamatojoties uz šo atzinumu, Komisija var pieprasīt visām dalībvalstīm, kurās zāles tiek realizētas, nekavējoties veikt pagaidu pasākumus.

▼M7

Lēmumu par galīgajiem pasākumiem attiecībā uz konkrēto ražojumu pieņem saskaņā ar 121. panta 3. punktā minēto vadības procedūru.

108. pants

Komisija pieņem jebkādus grozījumus, kas var būt vajadzīgi, lai atjauninātu 101. līdz 107. panta noteikumus nolūkā ņemt vērā zinātnes un tehnikas attīstību. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼B

X SADAĻA

ĪPAŠI NOTEIKUMI ZĀLĒM, KAS IEGŪTAS NO CILVĒKA ASINS UN PLAZMAS

▼M1

109. pants

Cilvēka asins un cilvēka plazmas savākšanai un testēšanai piemēro Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2002/98/EK (2003. gada 27. janvāris), ar kuru nosaka kvalitātes un drošības standartus attiecībā uz cilvēka asins un asins komponentu savākšanu, testēšanu, apstrādi, uzglabāšanu un izplatīšanu, kā arī groza Direktīvu 2001/83/EK ([1]).

▼B

110. pants

Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai veicinātu cilvēka asins vai plazmas pašpietiekamību Kopienā. Šajā nolūkā tās veicina asins un plazmas brīvprātīgu bezmaksas nodošanu un veic vajadzīgos pasākumus, lai attīstītu to zāļu ražošanu un lietošanu, kas iegūti no brīvprātīgi un bez maksas nodotām asinīm un plazmas. Dalībvalstis informē Komisiju par šiem pasākumiem.

XI SADAĻA

UZRAUDZĪBA UN SANKCIJAS

111. pants

▼M4

1. Attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde nodrošina atbilstību tiesiskajām prasībām, kas reglamentē zāļu lietošanu, veicot atkārtotas pārbaudes un vajadzības gadījumā veicot pārbaudes, par kurām nav paziņots, un attiecīgā gadījumā pieprasot Oficiālajai zāļu kontroles laboratorijai vai šādam mērķim izraudzītai laboratorijai veikt paraugu testus.

Kompetentās iestādes var arī veikt pārbaudes, par kurām nav paziņots, par izejvielām izmantojamu aktīvu vielu ražotāju telpās vai tirdzniecības atļaujas turētāju telpās, kad vien tās uzskata, ka ir pamats turēt aizdomās par labas ražošanas prakses to principu un pamatnostādņu neievērošanu, kuras minētas 47. pantā. Šīs pārbaudes var arī veikt pēc dalībvalsts, Komisijas vai Aģentūras pieprasījuma.

Lai pārbaudītu atbilstības sertifikāta iegūšanai iesniegto datu atbilstību Eiropas Farmakopejas monogrāfijai, nomenklatūru un kvalitātes normu standartizācijas iestāde tās konvencijas izpratnē, kas attiecas uz Eiropas Farmakopejas izstrādāšanu ([2]) (Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts), var Komisijai vai Aģentūrai pieprasīt šādu pārbaudi, ja attiecīgā izejviela iekļauta Eiropas Farmakopejas monogrāfijā.

Attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes var veikt izejvielu ražotāju pārbaudi pēc paša ražotāja īpaša pieprasījuma.

Šīs pārbaudes jāveic amatpersonām, kuras pārstāv kompetentās iestādes, kam ir piešķirtas pilnvaras:

a) pārbaudīt zāļu vai par izejvielām izmantojamu aktīvu vielu ražošanas vai tirdzniecības uzņēmumus un visas laboratorijas, kuras izmanto tirdzniecības atļaujas turētājs, lai veiktu pārbaudes saskaņā ar 20. pantu;

([1]) OV L 33, 8.2.2003., 30. lpp.
([2]) OV L 158, 25.6.1994., 19. lpp.

▼M4

b) ņemt paraugus, to skaitā, lai veiktu neatkarīgus testus Oficiālā zāļu kontroles laboratorijā vai laboratorijā, kuru dalībvalsts izraudzījusi šādam mērķim;

c) izskatīt visus dokumentus attiecībā uz pārbaudāmo objektu, ievērojot 1975. gada 21. maijā dalībvalstīs spēkā esošos noteikumus, kas uzliek ierobežojumus šīm pilnvarām attiecībā uz ražošanas metodes aprakstu;

d) pārbaudīt tirdzniecības atļaujas turētāja vai visas tirdzniecības atļaujas turētāja nodarbināta uzņēmuma telpas, uzskaiti un dokumentus, lai veiktu IX sadaļā un jo īpaši 103. un 104. pantā aprakstītās darbības.

▼B

2. Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka imūnpreparātu ražošanā izmantotie ražošanas procesi ir pienācīgi apstiprināti un nodrošina partiju viendabīgumu.

▼M4

3. Pēc katras 1. punktā minētās pārbaudes kompetento iestādi pārstāvošās amatpersonas ziņo, vai ražotājs ievēro 47. pantā paredzētos labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes vai – vajadzības gadījumā – prasības, kas izklāstītas 101. līdz 108. pantā. Šādu ziņojumu saturu dara zināmu ražotājam vai tirdzniecības atļaujas turētājam, pie kura veikta pārbaude.

4. Neierobežojot jebkādas vienošanās, kas var būt noslēgtas starp Kopienu un trešām valstīm, dalībvalsts, Komisija vai Aģentūra var pieprasīt, lai trešā valstī reģistrētam ražotājam veic pārbaudi, kas minēta 1. punktā.

5. Ja pārbaudes rezultāti liecina, ka ražotājs ievēro Kopienas tiesību aktos paredzētās labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes, 90 dienu laikā pēc 1. punktā minētās pārbaudes veikšanas ražotājam izsniedz labas ražošanas prakses apliecinošu sertifikātu.

Ja pārbaudes veic kā sertifikācijas procedūras daļu Eiropas Farmakopejas monogrāfijām, jāievieš sertifikāts par monogrāfiju ievērošanu.

6. Dalībvalstis iekļauj to izsniegtos labas ražošanas prakses sertifikātus Kopienas datu bāzē, kuru Kopienas vārdā pārvalda Aģentūra.

7. Ja 1. punktā veiktās pārbaudes rezultāts liecina, ka ražotājs nav ievērojis labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes, kas noteiktas Kopienas tiesību aktos, informācija jāiekļauj Kopienas datu bāzē, kā noteikts 6. punktā.

▼B

112. pants

Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs un vajadzības gadījumā ražošanas atļaujas turētājs iesniedz apliecinājumus par gatavo zāļu un/vai tā sastāvdaļu veikto kontroli un ražošanas procesa starpposmā veikto kontroli saskaņā ar 8. panta 3. punkta h) apakšpunktā paredzētajām metodēm.

113. pants

Lai īstenotu 112. pantu, dalībvalstis var pieprasīt, lai imūnpreparātu ražotāji iesniegtu kompetentai iestādei visu to kontroles ziņojumu kopijas, ko saskaņā ar 51. pantu parakstījusi kvalificētā persona.

114. pants

1. Ja dalībvalsts to uzskata par vajadzīgu sabiedrības veselības interesēs, tā var pieprasīt, lai persona, kam ir atļauja tirgot:

▼B

— dzīvās vakcīnas,

— imūnpreparātus, ko izmanto bērnu vai citu riska grupu primārajā imunizācijā,

— imūnpreparātus, ko izmanto sabiedrības veselības imunizācijas programmās,

— jaunus imūnpreparātus vai imūnpreparātus, kas ražoti, izmantojot jauna vai mainīta veida tehnoloģijas, vai tehnoloģiju, kura ir jauna konkrētajam ražotājam, pārejas laikposmā, ko parasti precizē tirdzniecības atļaujā,

pirms laišanas tirgū iesniegtu paraugus no katras neiesaiņotu zāļu un/vai iesaiņotu zāļu partijas pārbaudei ►M4 oficiālā zāļu kontroles laboratorijā vai laboratorijā, kuru dalībvalsts izraudzījusi šim mērķim ◄, izņemot gadījumus, kad partija ir ražota citā dalībvalstī un attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde iepriekš ir pārbaudījusi attiecīgo partiju un atzinusi, ka tā atbilst apstiprinātajām specifikācijām. Dalībvalstis nodrošina visu minēto pārbaužu pabeigšanu 60 dienās pēc paraugu saņemšanas.

2. Ja dalībvalsts tiesību akti to paredz sabiedrības veselības interesēs, kompetentās iestādes var pieprasīt, lai cilvēka asins vai plazmas izcelsmes zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs pirms laišanas tirgū iesniegtu paraugus no katras neiesaiņotu zāļu un/vai iesaiņotu zāļu partijas pārbaudei ►M4 oficiālā zāļu kontroles laboratorijā vai laboratorijā, kuru dalībvalsts izraudzījusi šim mērķim ◄, izņemot gadījumus, kad attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde iepriekš ir pārbaudījusi attiecīgo partiju un atzinusi, ka tā atbilst apstiprinātajām specifikācijām. Dalībvalstis nodrošina visu minēto pārbaužu pabeigšanu 60 dienās pēc paraugu saņemšanas.

115. pants

Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka cilvēka asins vai plazmas izcelsmes zāļu izgatavošanā izmantotie ražošanas un attīrīšanas procesi ir pienācīgi apstiprināti, nodrošina partiju viendabīgumu un, garantē konkrētu vīrusu infekciju neesamību, ciktāl to atļauj tehnoloģijas attīstības stadija. Šajā sakarā ražotāji kompetentajām iestādēm dara zināmu metodi, ko lieto, lai samazinātu vai iznīcinātu patogēno vīrusu infekcijas, ko iespējams pārnest ar cilvēku izcelsmes asins vai plazmas zālēm. Kompetentā iestāde var iesniegt neiesaiņoto un/vai iesaiņoto zāļu paraugus pārbaudei valsts laboratorijā vai šim nolūkam norīkotā laboratorijā, izskatot pieprasījumu saskaņā ar 19. pantu, vai pēc tirdzniecības atļaujas izsniegšanas.

▼M4

116. pants

Kompetentās iestādes aptur, anulē, atsauc vai izmaina tirdzniecības atļauju, ja tiek uzskatīts, ka zāles ir kaitīgas, tās lietojot saskaņā ar parastajiem lietošanas apstākļiem, vai ja tām nav terapeitiskās labvērtības vai riska un labuma riska samērs nav labvēlīgs parastajos lietošanas apstākļos, vai to kvalitatīvais vai kvantitatīvais sastāvs nav atbilstošs deklarētajam. Zālēm nav ārstnieciskas labvērtības, ja ir apliecinājies, ka ar šīm zālēm nevar iegūt ārstnieciskus rezultātus.

Atļauja jāaptur, jāanulē, jāatsauc, jāatsauc vai jāizmaina arī tad, ja dati, kas apliecina pieteikumu, kā paredzēts 8. pantā vai 10., 10.a, 10.b, 10.c un 11. pantā, ir nepareizi vai nav grozīti saskaņā ar 23. pantu, vai ja nav veiktas 112. pantā minētās kontroles.

▼B

117. pants

▼M4

1. Neierobežojot 116. pantā paredzētos pasākumus, dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu zāļu piegādes aizliegšanu un zāļu izņemšanu no tirgus, ievērojot to, ka:

a) zāles ir kaitīgas, tās lietojot saskaņā ar parastajiem lietošanas apstākļiem, vai

b) tām nav ārstnieciskas labvērtības vai

c) labuma un riska samērs nav labvēlīgs atļautajos lietošanas apstākļos, vai

d) to kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs nav atbilstošs deklarētajam, vai

e) nav veikta zāļu un/vai sastāvdaļu kontrole un ražošanas procesa starpposma kontrole vai nav izpildīta kāda cita prasība vai pienākums, kas ir saistīts ar ražošanas atļaujas piešķiršanu.

▼B

2. Kompetentā iestāde var attiecināt aizliegumu par zāļu piegādi vai atsaukšanu no tirgus tām zāļu partijām, kas ir strīdus objekts.

118. pants

1. Kompetentā iestāde aptur vai atsauc tirdzniecības atļauju preparātu kategorijai vai visiem preparātiem, ja vairs netiek pildīta kāda no 41. pantā paredzētajām prasībām.

2. Papildus 117. pantā norādītajiem pasākumiem kompetentā iestāde var apturēt trešo valstu zāļu ražošanu vai importēšanu vai apturēt vai atsaukt konkrētas kategorijas preparātu vai visu preparātu ražošanas atļauju, ja nav ievēroti 42., 46., 51. un 112. panta noteikumi.

▼M4

119. pants

Šīs sadaļas noteikumi attiecas uz homeopātiskām zālēm.

▼B

XII SADAĻA

PASTĀVĪGĀ KOMITEJA

▼M7

120. pants

Komisija pieņem grozījumus, kas nepieciešami, lai I pielikumu pielāgotu zinātnes un tehniskas attīstībai. Šo pasākumu, kas paredzēts, lai grozītu nebūtiskus šīs direktīvas elementus, pieņem saskaņā ar 121. panta 2.a punktā minēto regulatīvo kontroles procedūru.

▼M4

121. pants

1. Komisijai tās darbā, pielāgot tehnikas attīstībai direktīvas par tehnisku šķēršļu atcelšanu zāļu tirdzniecības nozarē, palīdz Cilvēkiem paredzēto zāļu pastāvīgā komiteja, turpmāk – "Pastāvīgā komiteja".

2. Ja ir atsauce uz šo punktu, tad piemēro Lēmuma 1999/468/EK 5. un 7. pantu, ņemot vērā minētā lēmuma 8. panta noteikumus.

Lēmuma 1999/468/EK 5. panta 6. punktā noteiktais termiņš ir trīs mēneši.

▼M7

2.a Ja ir atsauce uz šo punktu, piemēro Lēmuma 1999/468/EK 5.a panta 1. līdz 4. punktu un 7. pantu, ņemot vērā tā 8. pantu.

▼M4

3. Ja ir atsauce uz šo punktu, tad piemēro Lēmuma 1999/468/EK 4. un 7. pantu, ņemot vērā minētā lēmuma 8. panta noteikumus.

Lēmuma 1999/468/EK 4. panta 3. punktā noteiktais termiņš ir viens mēnesis.

▼M7

4. Pastāvīgās komitejas reglamentu dara publiski pieejamu.

▼B

XIII SADAĻA

VISPĀRĪGI NOTEIKUMI

▼M4

122. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka attiecīgās kompetentās iestādes dara cita citai zināmu informāciju, kas vajadzīga, lai garantētu, 40. un 77. pantā noteikto prasību izpildi par atļaujām un par 111. panta 5. punktā minētajiem sertifikātiem vai par tirdzniecības atļaujām.

2. Pēc pamatota pieprasījuma saņemšanas dalībvalstis nekavējoties dara zināmus 111. panta 3. punktā minētos ziņojumus citas dalībvalsts kompetentajām iestādēm.

3. Saskaņā ar 111. panta 1. punktu izdarītie secinājumi ir spēkā esoši visā Kopienā.

Tomēr ārkārtējos gadījumos, ja sabiedrības veselības aizsardzības interesēs dalībvalstij nav pieņemami secinājumi, kas izdarīti pēc 111. panta 1. punktā noteiktajām pārbaudēm, šī dalībvalsts par to nekavējoties informē Komisiju un Aģentūru. Aģentūra informē citas attiecīgās dalībvalstis.

Kad Komisiju informē par šādām viedokļu atšķirībām, apspriedusies ar attiecīgajām dalībvalstīm, tā var pieprasīt, lai inspektors, kurš veica sākotnējo pārbaudi, veiktu jaunu pārbaudi; inspektoru var pavadīt vēl divi inspektori no dalībvalstīm, kuras nav domstarpībās iesaistītās puses.

▼B

123. pants

1. Katra dalībvalsts veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu Aģentūras tūlītēju informēšanu par lēmumiem, ar ko atļauj tirdzniecību, atsaka vai atsauc tirdzniecības atļauju, atceļ lēmumu par tirdzniecības atļaujas atsacīšanu vai atsaukšanu, aizliedz piegādāt zāles vai atsauc tās no tirgus, kā arī par šo lēmumu pamatojumiem.

2. Tirdzniecības atļaujas turētāja pienākums ir tūlīt informēt attiecīgās dalībvalstis par jebkuru darbību, ko tas veic, lai apturētu zāļu tirgošanu vai atsauktu zāles no tirgus, un par attiecīgās darbības pamatojumu, ja minētā darbība ir saistīta ar zāļu iedarbību vai sabiedrības veselības aizsardzību Dalībvalstis nodrošina to, ka šī informācija nonāk Aģentūras uzmanības lokā.

3. Dalībvalstis nodrošina to, ka atbilstīga informācija par darbību, kas uzsākta, ievērojot 1. un 2. punktu, un kas var ietekmēt sabiedrības veselības aizsardzību trešās valstīs, tūlīt nonāk Pasaules Veselības organizācijas uzmanības lokā.

4. Katru gadu Komisija publicē Kopienā aizliegto zāļu sarakstu.

▼B

124. pants

Dalībvalstis cita citai dara zināmu visu informāciju, kas vajadzīga, lai garantētu Kopienā ražotu un tirgotu homeopātisko zāļu kvalitāti un drošību, un jo īpaši 122. un 123. pantā minēto informāciju.

125. pants

Visos šajā direktīvā minētajos lēmumos, ko pieņem dalībvalsts kompetentā iestāde, ir sniegts lēmuma pamatojuma sīks izklāsts.

Minētos lēmumus dara zināmus attiecīgajai personai, informējot arī par kompensāciju, kas tai pieejama saskaņā ar spēkā esošajiem tiesību aktiem, un termiņu, kas atvēlēts šīs iespējas izmantošanai.

▼M4

Lēmumi par tirdzniecības atļauju piešķiršanu vai anulēšanu jādara publiski pieejami.

▼B

126. pants

Zāļu tirdzniecības atļauju atsaka, aptur vai atsauc tikai saskaņā ar šajā direktīvā noteikto pamatojumu.

Nevienu lēmumu, ar ko aptur zāļu ražošanu vai importēšanu no trešām valstīm, aizliedz zāļu piegādi vai atsauc zāles no tirgus, nevar pieņemt citādi kā tikai ar 117. un 118. pantā noteikto pamatojumu.

▼M4

126.a pants

1. Tirdzniecības atļaujas neesamības gadījumā vai gadījumā, kad nav izskatīts pieteikums par zālēm, kuras saskaņā ar šo direktīvu atļautas citā dalībvalstī, dalībvalsts pamatotu sabiedrības veselības aizsardzības apsvērumu dēļ var atļaut attiecīgās zāles laist tirgū.

2. Ja dalībvalsts izmanto šādu iespēju, tā nosaka pasākumus, kas vajadzīgi, lai nodrošinātu šīs direktīvas prasību izpildi, jo īpaši to prasību izpildi, kuras minētas V, VI, VIII, IX un XI sadaļā.

3. Pirms šādas atļaujas piešķiršanas dalībvalsts:

a) paziņo tirdzniecības atļaujas turētājam dalībvalstī, kurā attiecīgās zāles ir atļautas, par priekšlikumu piešķirt attiecīgajām zālēm atļauju saskaņā ar šo pantu un

b) pieprasa, lai attiecīgās valsts kompetentā iestāde iesniegtu 21. panta 4. punktā minētā novērtējuma ziņojuma kopiju un attiecīgo zāļu spēkā esošu tirdzniecības atļauju.

4. Komisija izveido sabiedrībai pieejamu to zāļu reģistru, kuras atļautas saskaņā ar 1. punktu. Dalībvalstis paziņo Komisijai, kad jebkādas zāles ir atļautas vai vairs nav atļautas, ievērojot 1. punktu un norādot atļaujas turētāja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu vai uzņēmuma nosaukumu un pastāvīgo adresi. Komisija attiecīgi veic grozījumus zāļu reģistrā un dara šo reģistru pieejamu tās tīmekļa vietnē.

5. Ne vēlāk kā 2008. gada 8. aprīlī Komisija iesniedz ziņojumu Eiropas Parlamentam un Padomei par šā noteikuma piemērošanu ar mērķi ierosināt visus vajadzīgos grozījumus.

126.b pants

Neatkarības un caurskatāmības garantēšanas nolūkā dalībvalstis nodrošina, ka kompetentās iestādes personāla darbinieki, kuri ir atbildīgi par atļauju piešķiršanu, referenti un eksperti un kuri saistīti ar zāļu atļaušanu

▼M4

un uzraudzību, nav finansiāli vai citādi ieinteresēti farmācijas nozarē, jo tas varētu ietekmēt to objektivitāti. Šīs personas sniedz savu finansiālo interešu gada deklarācijas.

Turklāt dalībvalstis nodrošina, ka kompetentās iestādes dara publiski pieejamu savu un to komiteju reglamentu, sanāksmju darba kārtību un sanāksmju protokolus, kam pievienoti pieņemtie lēmumi, balsojumu rezultāti un to skaidrojums, iekļaujot mazākuma viedokli.

▼B

127. pants

1. Pēc ražotāja, eksportētāja vai importētājas trešās valsts iestāžu pieprasījuma dalībvalstis apliecina, ka zāļu ražotājam ir ražošanas atļauja. Izsniedzot minēto apliecinājumu, dalībvalstis ievēro šādus nosacījumus:

a) tās ņem vērā spēkā esošos Pasaules Veselības organizācijas administratīvos noteikumus;

b) eksportam paredzētām zālēm, kas jau ir atļautas to teritorijā, tās iesniedz saskaņā ar 21. pantu apstiprināto zāļu aprakstu.

2. Ja ražotājam nav tirdzniecības atļaujas, viņš iesniedz iestādēm, kas atbild par 1. punktā minētā apliecinājuma izsniegšanu, paziņojumu ar paskaidrojumu, kāpēc nav pieejama tirdzniecības atļauja.

▼M4

127.a pants

Ja zāles jāatļauj saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 un Zinātniskā komiteja savā atzinumā atsaucas uz ieteiktajiem nosacījumiem vai ierobežojumiem attiecībā uz zāļu drošu un efektīvu lietojumu, kā noteikts minētās regulas 9. panta 4. punkta c) apakšpunktā, saskaņā ar šīs direktīvas 33. un 34. pantā paredzēto procedūru jāpieņem dalībvalstīm adresēts lēmums par šo nosacījumu vai ierobežojumu īstenošanu.

127.b pants

Dalībvalstis nodrošina atbilstošas savākšanas sistēmas neizlietotajām zālēm vai tām zālēm, kurām beidzies derīguma termiņš.

▼B

XIV SADAĻA

NOBEIGUMA NOTEIKUMI

128. pants

Direktīvas 65/65/EEK, 75/318/EEK, 75/319/EEK, 89/342/EEK, 89/343/EEK, 89/381/EEK, 92/25/EEK, 92/26/EEK, 92/27/EEK, 92/28/EEK un 92/73/EEK, ko groza II pielikuma A daļā minētās direktīvas, atsauc, neskarot dalībvalstu pienākumus, kas tām jāpilda attiecībā uz II pielikuma B daļā norādītajiem īstenošanas termiņiem.

Atsauces uz atceltajām direktīvām uzskata par atsaucēm uz šo direktīvu, un tās lasa saskaņā ar korelācijas tabulu III pielikumā.

129. pants

Šī direktīva stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Kopienu Oficiālajā Vēstnesī.*

▼B

130. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

▼M2

I PIELIKUMS

ANALĪZES, FARMAKOTOKSIKOLOĢIJAS UN KLĪNISKIE STANDARTI UN PROTOKOLI ATTIECĪBĀ UZ ZĀĻU TESTĒŠANU

SATURA RĀDĪTĀJS

Ievads un vispārīgie principi . . . . .

I daļa: Standartizētas tirdzniecības atļaujas dokumentācijas prasības . . . . .

1. 1.modulis: Administratīva informācija . . . . .

1.1. Satura rādītājs . . . . .

1.2. Pieteikuma veidlapa . . . . .

1.3. Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija . . . . .

1.3.1. Zāļu apraksts . . . . .

1.3.2. Marķējums un lietošanas instrukcija . . . . .

1.3.3. Maketi un paraugi . . . . .

1.3.4. Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti . . . . .

1.4. Informācija par ekspertiem . . . . .

1.5. Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem . . . . .

1.6. Vides riska novērtējums . . . . .

2. 2.modulis: Kopsavilkumi . . . . .

2.1. Kopējais satura rādītājs . . . . .

2.2. Ievads . . . . .

2.3. Vispārējais kvalitātes kopsavilkums . . . . .

2.4. Pirmsklīniskās izpētes pārskats . . . . .

2.5. Klīniskās izpētes pārskats . . . . .

2.6. Pirmsklīniskās izpētes kopsavilkums . . . . .

2.7. Klīniskās izpētes kopsavilkums . . . . .

3. 3.modulis: Ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā informācija par zālēm, kas satur ķīmiski un/vai bioloģiski aktīvas vielas . . . . .

3.1. Forma un noformējums . . . . .

3.2. Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības . . . . .

3.2.1. Aktīvā(–ās) viela(–as) … . . . . .

3.2.1.1. Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām . . . . .

3.2.1.2. Aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanas process … . . . . .

3.2.1.3. Aktīvās(–o) vielas(–u) raksturojums . . . . .

3.2.1.4. Aktīvās(–o) vielas(–u) kontrole . . . . .

3.2.1.5. References standarti vai materiāli . . . . .

3.2.1.6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma . . . . .

3.2.1.7. Aktīvās(–o) vielas(–u) stabilitāte . . . . .

3.2.2. Gatavās zāles . . . . .

3.2.2.1. Gatavo zāļu apraksts un sastāvs . . . . .

3.2.2.2. Farmaceitiskā izstrāde . . . . .

3.2.2.3. Gatavo zāļu ražošanas process . . . . .

3.2.2.4. Palīgvielu pārbaude . . . . .

3.2.2.5. Gatavo zāļu pārbaude . . . . .

3.2.2.6. References standarti vai materiāli . . . . .

3.2.2.7. Gatavo zāļu iepakojums un noslēgšanas sistēma . . . . .

3.2.2.8. Gatavo zāļu stabilitāte . . . . .

4. 4. modulis: Ziņojumi par pirmsklīnisko izpēti . . . . .

4.1. Forma un noformējums . . . . .

4.2. Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības . . . . .

4.2.1. Farmakoloģija . . . . .

▼M2

4.2.2. Farmakokinētika . . . .

4.2.3. Toksikoloģija . . . .

5. 5.modulis: Ziņojumi par klīnisko izpēti . . . .

5.1. Forma un noformējums . . . .

5.2. Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības . . . .

5.2.1. Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem . . . .

5.2.2. Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kuros izmanto cilvēka biomateriālus . . . .

5.2.3. Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem . . . .

5.2.4. Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem . . . .

5.2.5. Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem . . . .

5.2.5.1. Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums . . . .

5.2.5.2. Ziņojumi par tādu nekontrolētas klīniskās izpētes datu analīzi, kuri atteicas uz vairāk nekā vienu pētījumu un citi ziņojumi par klīnisko izpēti . . . .

5.2.6. Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū . . . .

5.2.7. Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti . . . .

II. daļa: Īpašas tirdzniecības atļaujas dokumentācija un prasības . . . .

1. Plaša lietošana medicīnā . . . .

2. Ļoti līdzīgas zāles . . . .

3. Īpašos gadījumos vajadzīgie papildu dati . . . .

4. Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles . . . .

5. Zāles ar nemainīgu sastāvu . . . .

6. Dokumentācija pieteikumiem ārkārtas apstākļos . . . .

7. Jauktie tirdzniecības atļaujas apstākļos . . . .

III. daļa: Specifiskas zāles . . . .

1. Bioloģiskas izcelsmes zāles . . . .

1.1. No plazmas iegūtās zāles . . . .

1.2. Vakcīnas . . . .

2. Radiofarmaceitiskie produkti un prekursori . . . .

2.1. Radiofarmaceitiskie produkti . . . .

2.2. Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai . . . .

3. Homeopātiskās zāles . . . .

4. Augu izcelsmes zāles . . . .

5. Zāles reti sastopamu slimību ārstēšanai . . . .

IV. daļa: Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāles . . . .

1. Gēnu (cilvēka un ksenogēnu) terapijas zāles . . . .

1.1. Gēnu terapijas zāļu dažādība . . . .

1.2. Īpašas prasības attiecībā uz 3. moduli . . . .

2. Somatisko šūnu (cilvēka un ksenogēnu) terapijas zāles . . . .

3. Īpašas prasības gēnu terapijas un šūnu terapijas (cilvēka un ksenogēnu) zālēm saistībā ar 4. un 5. moduli .

3.1. 4. modulis . . . .

3.2. 5. modulis . . . .

3.2.1. Farmakoloģijas un iedarbīguma pētījumi ar cilvēkiem . . . .

3.2.2. Drošība . . . .

4. Īpašas prasības ksenotransplantācijas zālēm . . . .

▼M2

Ievads un vispārīgie principi

1) Datus un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, ievērojot 8. pantu un 10. panta 1. punktu, iesniedz saskaņā ar šajā pielikumā noteiktajām prasībām un ņemot vērā metodiskos norādījumus, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 2. sējuma B daļā "Paziņojums pieteikumu iesniedzējiem, cilvēkiem paredzētas zāles, dokumentācijas saturs un noformēšana, kopējs tehniskais dokuments (KTD)".

2) Datus un dokumentus iesniedz piecos moduļos. 1. modulī ietver Eiropas Kopienas specifiskos administratīvos datus; 2. modulī ietver kvalitātes, pirmsklīniskās izpētes un klīniskās izpētes kopsavilkumu; 3. modulī ietver ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko informāciju; 4. modulī ietver ziņojumus par pirmsklīnisko izpēti un 5. modulī – ziņojumus par klīnisko izpēti. Šeit ir noteikta vienota forma visiem SSK ([1]) reģioniem (Eiropas Kopiena, Amerikas Savienotās Valstis, Japāna). Šos piecus moduļus iesniedz, stingri ievērojot formu, saturu un numurēšanas sistēmu, kas sīki izklāstīti 2. sējuma B daļā iepriekšminētajā Paziņojumā pieteikumu iesniedzējiem.

3) Eiropas Kopienas KTD noformējums ir attiecināms uz visu veidu tirdzniecības atļaujas pieteikumiem neatkarīgi no piemērojamās procedūras (t. i., centralizētā, savstarpējas atzīšanas vai valsts) un no tā, vai tie ir pilnīgi vai saīsināti pieteikumi. Tas attiecināms arī uz visu veidu produktiem, tostarp jaunām ķīmiskām vielām, radiofarmaceitiskiem produktiem, no plazmas iegūtām zālēm, vakcīnām, augu izcelsmes zālēm utt.

4) Komplektējot tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, pieteikuma iesniedzēji ņem vērā arī zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētu zāļu kvalitāti, drošību un iedarbīgumu, kā to pieņēmusi Patentēto zāļu komiteja (*CPMP*) un publicējusi Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūra (*EMEA*), kā arī pārējās Kopienas farmaceitiskās pamatnostādnes, ko Komisija publicējusi dažādos "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" sējumos.

5) Uz dokumentācijas kvalitātes daļu (ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko) attiecināmas visas Eiropas Farmakopejas monogrāfijas, tostarp vispārīgās monogrāfijas, un vispārīgās sadaļas.

6) Ražošanas process atbilst prasībām Komisijas Direktīvā 91/356/EEK, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto zāļu ražošanas prakses principus un pamatnostādnes ([2]), kā arī labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādnēm, ko publicējusi Komisija "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 4. sējumā.

7) Pieteikumā iekļauj visu informāciju, kas attiecas uz konkrēto zāļu novērtēšanu, neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Jo īpaši sniedz visu attiecīgo informāciju par šo zāļu nepabeigtiem vai pārtrauktiem farmakotoksikoloģiskiem vai klīniskiem testiem vai izpēti un/vai pabeigtu izpēti par terapeitiskajām indikācijām, uz kurām neattiecas pieteikums.

8) Eiropas Kopienā veiktajai klīniskajai izpētei jāatbilst prasībām, kas noteiktas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm ([3]). Lai, izskatot pieteikumu, ņemtu vērā klīnisko izpēti, kas veikta ārpus Eiropas Kopienas zālēm, kuras paredzēts izmantot Eiropas Kopienā, to plāno, veic un par to ziņo atbilstoši labas klīniskās prakses un ētikas principiem, pamatojoties uz principiem, kas ir līdzvērtīgi Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem. Tos veic saskaņā ar ētiskajiem principiem, kas ir noteikti, piemēram, Helsinku Deklarācijā.

([1]) Starptautiskā konference par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto farmaceitisko produktu reģistrācijai.
([2]) OV L 193, 17.7.1991., 30. lpp.
([3]) OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.

▼M2

9) Pirmsklīniskos (farmakotoksikoloģiskos) pētījumus veic saskaņā ar labas laboratorijas prakses noteikumiem, kas noteikti Padomes Direktīvā 87/18/EEK par normatīvo un administratīvo aktu saskaņošanu attiecībā uz labas laboratorijas prakses piemērošanas principiem un pārbaudēm saistībā ar to piemērošanu ķīmisko vielu testos [1] un Padomes Direktīvā 88/320/EEK par labas laboratoriju prakses (LLP) pārbaudi un apstiprināšanu [2].

10) Dalībvalstis nodrošina, lai visus pētījumus ar dzīvniekiem veiktu saskaņā ar Padomes Direktīvu 86/609/EEK (1986. gada 24. novembris) par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz to dzīvnieku aizsardzību, kurus izmanto izmēģinājumiem un citiem zinātniskiem mērķiem.

11) Lai pārraudzītu ieguvumu un riska novērtējumu, visu jauno informāciju, kas nav sākotnējā pieteikumā, kā arī visu farmakoloģiskās uzraudzības informāciju iesniedz kompetentajai iestādei. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas visas izmaiņas dokumentācijas datos iesniedz kompetentajām iestādēm saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 1084/2003 [3] un (EK) Nr. 1085/2003 [4] prasībām vai, attiecīgā gadījumā, saskaņā ar valsts noteikumiem, kā arī ar prasībām, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 9. sējumā.

Šo pielikumu sadala četrās dažādās daļās:

— I daļā aprakstītas pieteikuma formas, zāļu apraksta, marķējuma, lietošanas instrukcijas un noformējuma prasības standarta pieteikumiem (1. līdz 5. modulis).

— II daļā noteiktas atkāpes "Īpašiem pieteikumiem", t. i., medicīnā plaši lietotām zālēm, ļoti līdzīgām zālēm, zālēm ar nemainīgu saturu, līdzīgām bioloģiskas izcelsmes zālēm, ārkārtas apstākļiem un jaukta tipa pieteikumiem (daļēji bibliogrāfiski un daļēji pašu veikti pētījumi).

— III daļā noteiktas "Īpašas prasības pieteikumiem" par bioloģiskas izcelsmes zālēm (plazmas pamatlieta; vakcīnas antigēnu pamatlieta), radiofarmaceitiskiem produktiem, homeopātiskām zālēm, augu izcelsmes zālēm un zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai.

— IV daļa attiecas uz "Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zālēm" – un tajā noteiktas īpašas prasības par gēnu terapijas zālēm (izmantojot cilvēku autologu vai alogēnu sistēmu vai ksenogēnu sistēmu) – un gan cilvēka, gan dzīvnieku izcelsmes šūnu terapijas zālēm, kā arī ksenogēnu transplantācijas zālēm.

I DAĻA

STANDARTIZĒTAS TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJAS PRASĪBAS

1. 1. MODULIS. ADMINISTRATĪVA INFORMĀCIJA

1.1. Satura rādītājs

Sniedz visaptverošu iesniegtā tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 1. līdz 5. moduļa satura rādītāju.

1.2. Pieteikuma veidlapa

Zāles, uz kurām attiecas pieteikums, identificē, norādot nosaukumu un aktīvās(–o) vielas(–u) nosaukumu, kā arī zāļu formu, lietošanas veidu, stiprumu un galīgo noformējumu, arī iepakojumu.

Uzrāda pieteikuma iesniedzēja nosaukumu un adresi, ražotāju nosaukumus un adreses un objektus, kas iesaistīti dažādos ražošanas posmos, arī galaprodukta ražotāju un aktīvās(–o) vielas(–u) ražotāju(–us), un attiecīgā gadījumā – ievedēja nosaukumu un adresi.

Pieteikuma iesniedzējs norāda pieteikuma veidu, kā arī iesniegtos paraugus, ja tādi ir.

Administratīvo datu pielikumā iekļauj 40. pantā noteiktās ražošanas atļaujas kopijas un to valstu sarakstu, kuras piešķīrušas atļauju, dalīb-

[1] OV L 15, 17.1.1987., 29. lpp.
[2] OV L 145, 11.6.1988., 35. lpp.
[3] OV L 159, 27.6.2003., 1. lpp.
[4] OV L 159, 27.6.2003., 24. lpp.

▼M2

valstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. pantu, un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums.

Kā norādīts pieteikuma veidlapā, pieteikuma iesniedzēji, *inter alia*, sniedz sīku informāciju par zālēm, uz kurām attiecas pieteikums, pieteikuma juridisko pamatu, paredzamo tirdzniecības atļaujas turētāju un ražotāju(–us), kā arī informāciju par to, kāds ir status zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, zinātnisku informāciju un pediatrijas attīstības programmu.

1.3. **Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija**

1.3.1. *Zāļu apraksts*

Pieteikuma iesniedzējs piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar 11. pantu.

1.3.2. *Marķējums un lietošanas instrukcija*

Sniedz piedāvāto marķējuma tekstu tiešajam un ārējam iepakojumam, kā arī lietošanas instrukcijai. Teksts ir saskaņā ar visiem obligātajiem punktiem, kas uzskaitīti V sadaļā par cilvēkiem paredzēto zāļu marķēšanu (63. pants) un par lietošanas instrukcijām (59. pants).

1.3.3. *Maketi un paraugi*

Pieteikuma iesniedzējs sniedz attiecīgo zāļu tiešā un ārējā iepakojuma, etiķešu un lietošanas instrukciju paraugus un/vai maketus.

1.3.4. *Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti*

Pieteikuma veidlapas administratīvo datu pielikumā attiecīgā gadījumā iekļauj dalībvalstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. un 21. pantu, un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums, ja tādas ir.

1.4. **Informācija par ekspertiem**

Saskaņā ar 12. panta 2. punktu ekspertiem jāsniedz sīki izstrādāti novērojumu ziņojumi par dokumentiem un datiem, kuri veido tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, un jo īpaši par 3., 4. un 5. moduli (attiecīgi ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija, pirmsklīniskās izpētes dokumentācija un klīniskās izpētes dokumentācija). Ekspertiem jāpievērš uzmanība kritiskajiem punktiem, kas saistīti ar zāļu kvalitāti un pētījumiem, kuri veikti ar dzīvniekiem un cilvēkiem, kā arī jānorāda visi novērtējumam svarīgie dati.

Šīs prasības izpilda, sniedzot vispārēju kvalitātes kopsavilkumu, pirmsklīniskās izpētes pārskatu (dati no pētījumiem, kas veikti ar dzīvniekiem) un klīniskās izpētes pārskatu, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 2. modulim. Ekspertu parakstītu deklarāciju kopā ar īsu informāciju par viņu izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi sniedz 1. modulī. Ekspertiem vajadzīga piemērota tehniskā vai profesionālā kvalifikācija. Jāatspoguļo eksperta un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

1.5. **Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem**

Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem ir sniegtas šā pielikuma II daļā.

1.6. **Vides riska novērtējums**

Attiecīgā gadījumā tirdzniecības atļauju pieteikumos iekļauj riska novērtējuma pārskatu, kurā novērtēts iespējamais vides risks zāļu lietošanas un/vai apglabāšanas dēļ, un sniedz priekšlikumus attiecīga marķējuma noteikumiem. Jāpievērš uzmanība vides riskam, kas saistīts ar tādu zāļu izlaišanu vidē, kas satur ĢMO (ģenētiski modificētus organismus) tādā nozīmē, kāda noteikta 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/18/EK (2001. gada 12. marts) par ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē un Padomes Direktīvas 90/220/EEK atcelšanu ([1]), vai kas no tiem sastāv.

Informāciju, kas attiecas uz vides risku, pievieno 1. moduļa papildinājumā.

([1]) OV L 106, 17.4.2001., 1. lpp.

▼M2

Informāciju sniedz saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK noteikumiem, ņemot vērā visas Komisijas publicētās metodiskas norādes saistībā ar minētās direktīvas īstenošanu.

Informācijā ietilpst:

— ievads;

— rakstveida piekrišanas vai piekrišanu kopijas par ĢMO apzinātu izplatīšanu vidē izpētes un attīstības nolūkā saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK B daļu;

— Direktīvas 2001/18/EK II līdz IV pielikumā noteiktā informācija, arī ĢMO atklāšanas un identificēšanas metodes un kods, un visa vides riska novērtēšanai svarīgā papildu informācija par ĢMO vai produktu;

— vides risku novērtējuma (VRN) ziņojums, kas sagatavots, pamatojoties uz Direktīvas 2001/18/EK III un IV pielikumā noteikto informāciju un saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK II pielikumu;

— ņemot vērā iepriekšminēto informāciju un VRN, slēdziens, kurā ieteikta atbilstoša riska pārvaldības stratēģija, kurā ietverts plāns attiecīgo ĢMO un produktu uzraudzībai pēc laišanas tirgū un norādīti visi īpašie dati, kuriem jābūt iekļautiem zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā;

— attiecīgi sabiedrības informēšanas pasākumi.

Ietver arī autora parakstu ar datumu, informāciju par autora izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi, un paziņojumu par autora attiecībām ar pieteikuma iesniedzēju.

2. 2. MODULIS: KOPSAVILKUMI

Šī moduļa mērķis ir apkopot ķīmiskos, farmaceitiskos un bioloģiskos datus, pirmsklīniskās izpētes datus un klīniskās izpētes datus, kas sniegti tirdzniecības atļaujas dokumentācijas 3., 4. un 5. modulī, kā arī sniegt šīs direktīvas 12. pantā aprakstītos ziņojumus/pārskatus.

Uzmanību pievērš kritiskajiem punktiem un analizē tos. Sniedz faktu kopsavilkumus, arī tabulas veidā. Ziņojumos sniedz savstarpējas norādes uz tabulām vai uz informāciju, kas ietverta 3. moduļa galvenajā dokumentācijā (ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija), 4. moduļa galvenajā dokumentācijā (pirmsklīniskās izpētes dokumentācija) un 5. moduļa galvenajā dokumentācijā (klīniskās izpētes dokumentācija).

Informāciju, kas ietverta 2. modulī, sniedz, ievērojot formu, saturu un numerācijas sistēmu, kas norādīta 2. sējumā Paziņojumā pieteikumu iesniedzējiem. Pārskati un kopsavilkumi atbilst turpmāk norādītajiem pamatprincipiem un pamatprasībām.

2.1. **Kopējais satura rādītājs**

2. modulī iekļauj 2. līdz 5. modulī iesniegtās zinātniskās dokumentācijas satura rādītāju.

2.2. **Ievads**

Sniedz informācija par to zāļu farmakoloģisko klasi, darbības veidu un paredzēto klīnisko izmantošanu, kurām pieprasa tirdzniecības atļauju.

2.3. **Vispārējais kvalitātes kopsavilkums**

Vispārējā kvalitātes kopsavilkumā sniedz pārskatu par ķīmiskajiem, farmaceitiskajiem un bioloģiskajiem datiem.

Uzsver galvenos kritiskos parametrus un ar kvalitāti saistītos jautājumus, kā arī pamatojumu gadījumos, kad netiek ievērotas attiecīgās pamatnostādnes. Šajā dokumentā ievērota attiecīgo 3. modulī sniegto detalizēto datu joma un izklāsts.

2.4. **Pirmsklīniskās izpētes pārskats**

Nepieciešams integrēts un kritisks zāļu pirmsklīniskās izpētes ar dzīvniekiem/*in vitro* novērtējums. Iekļauj testēšanas stratēģijas un atkāpju no attiecīgajām pamatnostādnēm izklāstu un pamatojumu.

Izņemot bioloģiskas izcelsmes zālēm, iekļauj piemaisījumu un sadalīšanās produktu un to iespējamās farmakoloģiskās un toksikoloģiskās

▼M2

iedarbības novērtējumu. Jāizskata visas hilaritātes, ķīmiskās formas un piemaisījumu sastāva atšķirības starp pirmsklīniskajā izpētē izmantoto savienojumu un tirgū laižamajām zālēm.

Jānovērtē bioloģiskas izcelsmes zāļu pirmsklīniskajā izpētē un klīniskajā izpētē izmantotā materiāla un pārdodamo zāļu salīdzināmība.

Visas jaunās palīgvielas ir īpaši jānovērtē drošības ziņā.

Nosaka zāļu īpašības atbilstoši pirmsklīniskajai izpētei, kā arī izskata iegūtos datus par zāļu drošību paredzētajā klīniskajā izmantojumā cilvēkiem.

2.5. **Klīniskās izpētes pārskats**

Klīniskās izpētes pārskats paredzēts, lai sniegtu klīniskajā kopsavilkumā un 5. modulī iekļauto klīnisko datu kritisku analīzi. Paredz zāļu klīniskās izstrādes metodi, arī kritisku pētījuma plānu, un ar pētījumiem saistītos lēmumus un pētījumu veikšanu.

Sniedz īsu pārskatu par iegūtajiem klīniskajiem datiem, tostarp par būtiskiem ierobežojumiem, kā arī ieguvumu un risku novērtējumu, pamatojoties uz klīnisko pētījumu secinājumiem. Vajadzīgs skaidrojums par to, kā iegūtie dati par iedarbīgumu un drošību pamato paredzēto devu un mērķindikācijas, kā arī novērtējums par to, kā zāļu apraksts un citi paņēmieni optimizēs ieguvumus un pārvaldīs riskus.

Izskata iedarbīguma un drošības jautājumus, kas radušies zāļu izstrādes laikā, kā arī neatrisinātos jautājumus.

2.6. **Pirmsklīniskās izpētes kopsavilkums**

Ar dzīvniekiem/*in vitro* veikto farmakoloģijas, farmakokinētikas un toksikoloģijas pētījumu rezultātus sniedz kā faktu rakstveida un tabulas veida kopsavilkumus, ko iesniedz šādā secībā:

— ievads,

— rakstveida kopsavilkums par farmakoloģiju,

— kopsavilkums par farmakoloģiju tabulas veidā,

— rakstveida kopsavilkums par farmakokinētiku,

— kopsavilkums par farmakokinētiku tabulas veidā,

— rakstveida kopsavilkums par toksikoloģiju,

— kopsavilkums par toksikoloģiju tabulas veidā.

2.7. **Klīniskās izpētes kopsavilkums**

Sniedz detalizētu faktu kopsavilkumu par zāļu klīnisko informāciju, kas iekļauta 5. modulī. Tajā iekļauj visu biofarmaceitisko pētījumu, klīniskās farmakoloģijas pētījumu un klīniskā iedarbīguma un drošības pētījumu rezultātus. Vajadzīgs atsevišķo pētījumu konspekts.

Apkopoto informāciju par klīnisko izpēti iesniedz šādā secībā:

— kopsavilkums par biofarmaceitiskajiem pētījumiem un saistītajām analīzes metodēm,

— klīnisko farmakoloģijas pētījumu kopsavilkums,

— kopsavilkums par klīnisko iedarbīgumu,

— kopsavilkums par klīnisko drošību,

— atsevišķo pētījumu konspekts.

3. 3. MODULIS: ĶĪMISKĀ, FARMACEITISKĀ UN BIOLOĢISKĀ INFORMĀCIJA PAR ZĀLĒM, KAS SATUR ĶĪMISKI UN/VAI BIOLOĢISKI AKTĪVAS VIELAS

3.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 3. moduļa izklāsts ir šāds.

— Satura rādītājs

— Datu kopums

— *Aktīvā viela*

▼M2

Vispārīga informācija

— Nomenklatūra

— Struktūra

— Vispārīgas īpašības

Ražošana

— Ražotājs(–i)

— Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts

— Izejvielu kontrole

— Kritisko posmu un starpposmu kontrole

— Procesa validācija un/vai novērtējums

— Ražošanas procesa uzlabošana

Raksturojums

— Struktūras un citu raksturīgo pazīmju izskaidrojums

— Piemaisījumi

Aktīvās vielas kontrole

— Specifikācija

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Sēriju analīzes

— Specifikācijas pamatojums

References standarti vai materiāli

Iepakojuma noslēgšanas sistēma

Stabilitāte

— Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti

— Pēcapstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības

— Dati par stabilitāti

— *Gatavās zāles*

Zāļu apraksts un sastāvs

Farmaceitiskā izstrāde

— Zāļu sastāvdaļas

  — Aktīvā viela

  — Palīgvielas

— Zāles

  — Preparāta izstrāde

  — Devas palielināšana

  — Fizikālķīmiskās un bioloģiskās īpašības

— Ražošanas procesa uzlabošana

— Iepakojuma noslēgšanas sistēma

— Mikrobioloģiskās īpašības

— Saderība

Ražošana

— Ražotājs(–i)

— Sērijas sastāvs

— Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts

▼M2

— Kritisko posmu un starpposmu kontrole

— Procesa validācija un/vai novērtējums

Palīgvielu kontrole

— Specifikācijas

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Specifikāciju pamatojums

— Cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielas

— Jaunas palīgvielas

Gatavo zāļu kontrole

— Specifikācija(–as)

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Sēriju analīzes

— Piemaisījumu raksturojums

— Specifikācijas(–u) pamatojums

References standarti vai materiāli

Iepakojuma noslēgšanas sistēma

Stabilitāte

— Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti

— Pēcapstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības

— Dati par stabilitāti

— *Papildinājumi*

— Aprīkojums un iekārtas (tikai bioloģiskas izcelsmes zālēm)

— Iespējamā ierosinātāja drošības novērtējums

— Palīgvielas

— *Eiropas Kopienas papildu informācija*

— Zāļu procesa validācijas shēma

— Medicīnas ierīce

— Atbilstības

— Zāles, kuras satur vai kuru ražošanas procesā izmanto dzīvnieku un/vai cilvēka izcelsmes izejvielas (TSE procedūra)

— Literatūras atsauces

3.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

1) Sniedzamajos ķīmiskajos, farmaceitiskajos un bioloģiskajos datos iekļauj šādu attiecīgo informāciju par aktīvo(–ajām) vielu(–ām) un par gatavajām zālēm: izstrāde, ražošanas process, raksturojums un īpašības, kvalitātes kontroles darbības un prasības, stabilitāte, kā arī gatavo zāļu sastāva un noformējuma apraksts.

2) Sniedz divas galvenās informācijas paketes attiecīgi par aktīvo(–ajām) vielu(–ām) un par gatavajām zālēm.

3) Šajā modulī papildus sniedz detalizētu informāciju par izejvielām un jēlvielām, kuras izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanā, un par palīgvielām, kuras iekļauj gatavajās zālēs.

4) Visas procedūras un metodes, kuras izmanto aktīvās vielas un gatavo zāļu ražošanā un kontrolē, sīki apraksta, lai tās varētu atkārtot testos, kurus veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma.

▼M2

Visas testa procedūras atbilst jaunākajām zinātnes atziņām un ir validētas. Tiek sniegti validācijas pētījumu rezultāti. Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās testu procedūras, šo aprakstu aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(–ām) un vispārējo(–ējām) nodaļu(–ām).

5) Eiropas Farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visām tajā iekļautajām vielām, preparātiem un zāļu formām. Attiecībā uz citām vielām katra dalībvalsts var prasīt, lai tiktu ievērota tās nacionālā farmakopeja.

Tomēr tad, ja Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā minētais materiāls ir pagatavots ar tādu metodi, kuras dēļ tajā var palikt piemaisījumi, uz kuriem neattiecas farmakopejas monogrāfija, jābūt norādītiem šiem piemaisījumiem un to maksimālajiem pieļaujamajiem daudzumiem un jābūt aprakstītai piemērotai testa procedūrai. Ja specifikācija, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, varētu nebūt pietiekama, lai nodrošinātu vielas kvalitāti, kompetentās iestādes var pieprasīt no tirdzniecības atļaujas turētāja piemērotākas specifikācijas. Kompetentās iestādes informē iestādes, kas ir atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepilnību un par papildus izmantotajām specifikācijām.

Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās analītiskās procedūras, šo aprakstu katrā attiecīgajā sadaļā aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(–ām) un vispārējo(–ām) nodaļu(–ām).

6) Ja izejvielas un jēlvielas, aktīvā(–ās) viela(–as) vai palīgviela(–as) nav aprakstītas ne Eiropas Farmakopejā, ne dalībvalsts farmakopejā, var akceptēt atbilstību monogrāfijai kādas trešās valsts farmakopejā. Šādos gadījumos pieteikuma iesniedzējs iesniedz monogrāfijas eksemplāru kopā ar monogrāfijā ietverto analītisko procedūru validējumu un attiecīgā gadījumā – tulkojumu.

7) Ja aktīvā viela un/vai jēlviela un izejviela(–as) vai palīgviela(–as) ir iekļauta(–as) kādā Eiropas Farmakopejas monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt atbilstības sertifikātu, kuru uzrāda attiecīgajā šā moduļa sadaļā, ja to piešķīris Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts. Jāuzskata, ka šie Eiropas Farmakopejas monogrāfijas atbilstības sertifikāti aizstāj attiecīgos atbilstošo šajā modulī aprakstīto iedaļu datus. Ražotājs pieteikuma iesniedzējam sniedz rakstveida apstiprinājumu, ka ražošanas process nav mainīts kopš Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts izdevis atbilstības sertifikātu.

8) Par noteiktu aktīvo vielu aktīvās vielas ražotājs vai pieteikuma iesniedzējs var vienoties, ka informāciju par:

i) ražošanas procesa sīku aprakstu;

ii) kvalitātes kontroli ražošanas laikā; un

iii) procesa validāciju,

ko aktīvās vielas ražotājs iesniedz atsevišķā dokumentā kā aktīvās vielas pamatlietu tieši kompetentajām iestādēm.

Tomēr šajā gadījumā ražotājs sniedz pieteikuma iesniedzējam visas ziņas, kas iesniedzējam var būt vajadzīgas, lai varētu uzņemties atbildību par attiecīgajām zālēm. Ražotājs rakstiski apstiprina pieteikuma iesniedzējam to, ka viņš nodrošina visu sēriju atbilstību paraugam un ka viņš bez pieteikuma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifikācijas. Kompetentajām iestādēm iesniedz dokumentus un ziņas, kas pamato pieteikumu attiecībā uz šādām izmaiņām; minētos dokumentus un ziņas iesniedz arī pieteikuma iesniedzējam, izskatot aktīvās vielas pamatlietas atklāto daļu.

9) Īpaši pasākumi, kas saistīti ar dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas nepieļaušanu (atgremotāju izcelsmes materiāli): pieteikuma iesniedzējam jāpierāda katrā ražošanas procesa posmā izmantoto materiālu atbilstība “Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm” un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija

▼M2

publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*. Atbilstību minētajiem Norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot Eiropas Zāļu kvalitātes direktorātā sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai, vai arī sniedzot zinātniskus datus, kas šo atbilstību pamato.

10) Par iespējamajiem ierosinātājiem sniedz informāciju, kurā novērtēts iespējamo vīrusu vai nevīrusu ierosinātāju piemaisījumu risks, kā noteikts attiecīgajās pamatnostādnēs, kā arī attiecīgajā Eiropas Farmakopejas vispārīgajā monogrāfijā un vispārīgajā nodaļā.

11) Pietiekami sīki apraksta zāļu ražošanas procesa posmos un pārbaudēs izmantojamās speciālās iekārtas un aprīkojumu.

12) Attiecīgā gadījumā un ja nepieciešams, sniedz *CE* marķējumu, kas prasīts Kopienas tiesību aktos par medicīnas ierīcēm.

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem atsevišķajiem elementiem.

3.2.1. *Aktīvā(–ās) viela(–as)*

3.2.1.1. Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām

a) Sniedz informāciju par aktīvās vielas nomenklatūru, arī ieteikto starptautisko nepatentēto nosaukumu (SNN), Eiropas Farmakopejas nosaukumu, attiecīgā gadījumā ķīmisko(–os) nosaukumu(–us).

Norāda struktūrformulu, arī relatīvo un absolūto stereoķīmiju, molekulformulu un relatīvo molekulmasu. Biotehnoloģiskām zālēm piemērotos gadījumos norāda shematisko aminoskābju sekvenci un relatīvo molekulmasu.

Sniedz sarakstu ar aktīvās vielas fizikālķīmiskajām un citām attiecīgām īpašībām, kā arī bioloģiskas izcelsmes zālēm norāda bioloģisko aktivitāti.

b) Šajā pielikumā "izejvielas" nozīmē visus materiālus, no kā ražo vai ekstrahē aktīvo vielu.

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm "izejvielas" nozīmē visas bioloģiskas izcelsmes vielas, piemēram, mikroorganismus, vai nu augu vai dzīvnieku izcelsmes orgānus un audus, cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes šūnas vai šķidrumus (arī asins vai plazmu), un šūnu biotehnoloģisko uzbūvi (šūnu substrāti, kas ir rekombinanti vai nav, arī cilmes šūnas).

Bioloģiskās izcelsmes zāles ir preparāts, kurā aktīvā viela ir bioloģiska viela. Bioloģiskas izcelsmes viela ir tāda, kuru ražo vai ekstrahē no bioloģiska avota un kuras raksturojumam un kvalitātes noteikšanai jāveic fizikālos, ķīmiskos un bioloģiskos testus, kā arī jākontrolē ražošanas process. Par bioloģiskas izcelsmes zālēm uzskata: imunoloģiskas zāles un no cilvēka asins un plazmas iegūtas zāles, kas definētas attiecīgi 1. panta 4. un 10. punktā; zāles, uz kurām attiecas Regulas (EEK) Nr. 2309/93 pielikuma A daļa; šā pielikuma IV daļā definētās uzlabotās terapeitiskās iedarbības zāles.

Citas vielas, ko izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanā vai ekstrahēšanā, bet no kurām tieši šo aktīvo vielu neiegūst, piemēram, reaģenti, barotnes, teļu embrionālais serums, piedevas, hromatogrāfijā izmantojamās bufervielas utt., sauc par jēlvielām.

3.2.1.2. Aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanas process

a) Aktīvās vielas ražošanas procesa apraksts nosaka pieteikuma iesniedzēja saistības attiecībā uz aktīvās vielas ražošanu. Lai pienācīgi aprakstītu ražošanas procesu un procesa vadību, sniedz atbilstošu informāciju, kas noteikta Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.

b) Uzskaita visus aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Uzskaita jēlvielas, kā arī dokumentē to kvalitāti un kontroli.

▼M2

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

c) Uz bioloģiskas izcelsmes zālēm attiecas šādas papildu prasības.

Tiek aprakstīta un dokumentēta izejmateriālu izcelsme un vēsture.

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas novēršanai pieteikuma iesniedzējam jāpierāda, ka aktīvā viela atbilst "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Ja izmanto šūnu bankas, tad jāatspoguļo tas, ka šūnu īpašības palikušas nemainītas pirms un pēc ražošanā lietotās pasāžas.

Ar testiem pārbauda, vai sējmateriālos, šūnu bankās, serumu vai plazmas fondos un citos bioloģiskas izcelsmes materiālos un, ja iespējams, materiālos, no kuriem tie iegūti, nav iespējamo slimības ierosinātāju.

Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, ja papildu apstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija.

Vakcīnas ražošanu cik iespējams balsta uz sējmateriālu sēriju sistēmu un uz izveidotajām šūnu bankām. Bakteriālajām un vīrusu vakcīnām infekcijas izraisītāja raksturīgās pazīmes pierāda sējmateriālā. Dzīvām vakcīnām sējmateriālā papildus pierāda vājināšanās raksturīgo pazīmju stabilitāti; ja ar šo pierādījumu nepietiek, vājināšanās raksturīgās pazīmes pierāda arī ražošanas posmā.

Zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, saskaņā ar šī pielikuma III daļas noteikumiem apraksta un dokumentē izejvielas izcelsmi, kritērijus un savākšanas, transportēšanas un uzglabāšanas procedūras.

Apraksta ražošanas iekārtas un aprīkojumu.

d) Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par katrā kritiskajā posmā veiktajiem testiem un pieņemšanas kritērijiem, par starpsavienojumu kvalitāti un kontroli un procesa validāciju un/vai novērtējumu.

e) Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, kad turpmāka pārstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija iedaļā par vīrusu drošības novērtējumu.

f) Apraksta un izskaidro tās nozīmīgās izmaiņas, kas aktīvās vielas izstrādes laikā izdarītas attiecībā uz ražošanas procesu un/vai ražošanas vietu.

3.2.1.3. Aktīvās(–o) vielas(–u) raksturojums

Sniedz datus par aktīvās(–o) vielas(–u) struktūru un citām raksturīgajām pazīmēm.

Sniedz apstiprinājumu par aktīvās(–o) vielas(–u) struktūru, pamatojoties uz fizikālķīmiskajām un/vai imūnķīmiskajām un/vai bioloģiskajām metodēm, un sniedz arī informāciju par piemaisījumiem.

3.2.1.4. Aktīvās(–o) vielas(–u) kontrole

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām, ko izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) regulārai kontrolei, pamatojot šo specifikāciju izvēli, kā arī par analīzes metodēm un to validāciju.

Atspoguļo atsevišķu izstrādes laikā ražotu sēriju pārbaužu rezultātus.

3.2.1.5. References standarti vai materiāli

Nosaka un sīki apraksta references preparātus un references standartus. Attiecīgā gadījumā izmanto Eiropas Farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu.

▼M2

3.2.1.6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(–u) aprakstu un to specifikācijas.

3.2.1.7. Aktīvās(–o) vielas(–u) stabilitāte

a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.

b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju.

c) Iesniedz pēcatļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

3.2.2. *Gatavās zāles*

3.2.2.1. Gatavo zāļu apraksts un sastāvs

Iesniedz gatavo zāļu aprakstu un norāda to sastāvu. Informācijā ietver zāļu formas un sastāva aprakstu, norādot visus gatavo zāļu komponentus, to daudzumu vienībā, to, kādas ir funkcijas šādiem komponentiem:

— kas veido aktīvo(–ās) vielu(–as),

— palīgvielu komponentiem neatkarīgi no to īpašībām vai lietotā daudzuma, tostarp krāsvielām, konservantiem, palīgvielām, stabilizatoriem, biezinātājiem, emulgatoriem, aromatizētājiem un aromātiskajām vielām utt.,

— tādu zāļu ārējā apvalka komponentiem, kas paredzētas pacientam norīšanai vai citādai lietošanai, (cietās kapsulas, mīkstās kapsulas, supozitoriji, apvalkātas tabletes, tabletes plēves iepakojumā u. c.),

— šīm ziņām pievieno visus attiecīgos datus par iepakojuma veidu un, attiecīgā gadījumā, par tā aizvēršanas veidu, kopā ar datiem par zāļu lietošanas un ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar zālēm.

Neatkarīgi no citu 8. panta 3. punkta c) apakšpunkta noteikumu piemērošanas "parastā terminoloģija" zāļu komponentu aprakstīšanai ir:

— attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas Farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, –galvenais nosaukums attiecīgās monogrāfijas augšdaļā, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju,

— attiecībā uz citām vielām – Pasaules Veselības organizācijas ieteiktais starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN) vai, ja tā nav, zinātniskais nosaukums; vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām,

— attiecībā uz krāsvielām – apzīmējums ar kodu E, kas tam piešķirts Padomes Direktīvā 78/25/EEK (1977. gada 12. decembris) par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz zālēm pievienojamām krāsvielām ([1]) un/vai Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 94/36/EK (1994. gada 30. jūnijs) par krāsvielām, kuras lieto pārtikas produktos ([2]).

Lai norādītu gatavo zāļu aktīvās(–o) vielas(–u) "kvantitatīvo sastāvu", atkarībā no attiecīgās zāļu formas jāprecizē katras aktīvās vielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits – vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.

Aktīvās vielas savienojumu vai atvasinājumu veidā apzīmē kvantitatīvi, norādot kopējo masu un vajadzības gadījumā – molekulas aktīvās vienības vai vienību masu.

Zālēm, kurās ir tāda aktīvā viela, uz kuru pirmo reizi attiecas tirdzniecības atļaujas pieteikums jebkurā dalībvalstī, tādas aktīvās vielas kvantitatīvo novērtējumu, kas ir sāls vai hidrāts, sistemātiski izsaka ar molekulas aktīvās vienības vai vienību masu. Visām vēlāk atļautajām zālēm dalībvalstīs to kvantitatīvo sastāvu attiecībā uz vienu un to pašu aktīvo vielu norāda vienā un tajā pašā veidā.

([1]) OV L 11, 14.1.1978., 18. lpp.
([2]) OV L 237, 10.9.1994., 13. lpp.

▼M2

Bioloģiskās aktivitātes vienības izmanto vielām, kam nevar definēt molekulāro formulu. Ja Pasaules veselības organizācija ir noteikusi starptautisku bioloģiskās aktivitātes vienību, tad lieto to. Ja nav noteikta Starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, tad bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti, attiecīgā gadījumā izmantojot Eiropas Farmakopejas vienības.

3.2.2.2. Farmaceitiskā izstrāde

Šajā nodaļā sniedz informāciju par zāļu izstrādes pētījumiem, kas veikti, lai noteiktu, ka dozējuma veids, sastāvs, ražošanas process, iepakojuma noslēgšanas sistēma, mikrobioloģiskās īpašības un lietošanas instrukcija atbilst paredzētajam lietojumam, kas norādīts tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā.

Šajā nodaļā aprakstītie pētījumi atšķiras no regulārajiem kontroles testiem, kas veikti saskaņā ar specifikācijām. Nosaka un apraksta preparāta un procesa īpašību kritiskos parametrus, kas var ietekmēt sērijas reproducējamību, zāļu darbību un zāļu kvalitāti. Attiecīgā gadījumā par papildu datiem atsaucas uz attiecīgajām tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 4. moduļa (ziņojumi par pirmsklīnisko izpēti) un 5. moduļa (ziņojumi par klīnisko izpēti) nodaļām.

a) Dokumentē aktīvās vielas saderību ar palīgvielām, kā arī aktīvās vielas galvenos fizikālķīmiskos rādītājus, kas var ietekmēt gatavā produkta darbību vai dažādu aktīvo vielu saderību savienojumos.

b) Dokumentē palīgvielu izvēli, jo sevišķi attiecībā uz to attiecīgajām funkcijām un koncentrāciju.

c) Sniedz gatavā produkta izstrādes aprakstu, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu.

d) Devas palielināšana vienmēr jāpamato.

e) Raksturo un dokumentē visus parametrus, kas attiecas uz gatavā produkta darbību, ciktāl tas attiecas uz fizikālķīmiskajām un bioloģiskajām īpašībām.

f) Norāda ražošanas procesa izvēli un optimizāciju, kā arī atšķirības starp ražošanas procesu(–iem), ko izmanto, ražojot galvenās klīniskās sērijas, un procesu, kuru izmanto, ražojot paredzētās gatavās zāles.

g) Dokumentē iepakojuma un noslēgšanas sistēmas piemērotību gatavā produkta glabāšanai, pārvadāšanai un izmantošanai. Var būt vajadzība apsvērt zāļu un iepakojuma iespējamo mijiedarbību.

h) Nesterilo un sterilo produktu dozējuma veida mikrobioloģiskās īpašības atbilst Eiropas Farmakopejai, un tās dokumentē, kā noteikts Eiropas Farmakopejā.

i) Lai sniegtu lietderīgu informāciju par marķējumu, dokumentē gatavā produkta saderību ar atjaunošanas šķīdinātāju(–iem) vai dozatoriem.

3.2.2.3. Gatavo zāļu ražošanas process

a) Ražošanas metodes aprakstu, kas atbilstīgi 8. panta 3. punkta d) apakšpunktam jāpievieno tirdzniecības atļaujas saņemšanas pieteikumam, sagatavo tādu, lai tas sniegtu pietiekamu pārskatu par izmantoto operāciju būtību.

Tālab tajā iekļauj vismaz:

— norādi uz dažādiem ražošanas posmiem, tostarp procesa vadību un attiecīgajiem pieņemšanas kritērijiem, lai varētu veikt novērtējumu attiecībā uz to, vai zāļu formas ražošanā lietotais process varētu izraisīt nevēlamas pārmaiņas komponentos,

— ja ražošana ir nepārtraukta – pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu gatavā produkta viendabīgumu,

— ražošanas procesa validācijai izmantoto eksperimentālo pētījumu rezultātus, ja izmanto nestandarta ražošanas metodi vai ja tiem ir izšķirīga nozīme attiecībā uz zālēm,

— sterilām zālēm – informāciju par izmantotajiem sterilizēšanas procesiem un/vai aseptiskām procedūrām,

▼M2

— sīku informāciju par sērijas sastāvu.

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

b) Iekļauj datus par produkta kontroles testiem, kas var tikt veikti ražošanas procesa starpposmā, lai nodrošinātu ražošanas procesa atbilstību.

Šiem testiem ir svarīga nozīme, pārbaudot zāļu atbilstību formulai, ja izņēmuma kārtā pieteikuma iesniedzējs piedāvā pārbaudīt gatavās zāles ar analīzes metodi, kas neietver visu aktīvo vielu noteikšanu (vai visu palīgvielu komponentu pārbaudi, kam piemēro tādas pašas prasības kā aktīvajām vielām).

Tas pats attiecas uz gadījumiem, kad gatavo zāļu kvalitātes kontrole ir atkarīga no procesa kontroles testiem ražošanas gaitā, jo īpaši ja zāles galvenokārt definē pēc to izgatavošanas metodes.

c) Iesniedz validācijas pētījumu aprakstu, dokumentāciju un rezultātus par ražošanas procesā izmantotajiem kritiskajiem posmiem vai kritiskajām noteikšanām.

3.2.2.4. Palīgvielu kontrole

a) Uzskaita visus palīgvielas(–u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Krāsvielas visos gadījumos atbilst Direktīvu 78/25/EEK un/vai 94/36/EK prasībām. Krāsvielas turklāt atbilst grozītajā Direktīvā 95/45/EK noteiktajiem tīrības kritērijiem.

b) Sīki izklāsta katras palīgvielas specifikācijas un tās pamato. Apraksta un pienācīgi validē analītiskās procedūras.

c) Īpašu uzmanību pievērš cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielām.

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas novēršanai pieteikuma iesniedzējam jāpierāda arī attiecībā uz palīgvielām, ka zāles tiek ražotas saskaņā ar "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Atbilstību minētajiem Norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai par transmisīvajām sūkļveida encefalopātijām, vai arī sniedzot zinātniskus datus, ar ko šo atbilstību pamato.

d) Jaunas palīgvielas

Par palīgvielu(–ām), ko zālēs izmanto pirmo reizi vai ja zāļu lietošanas veids ir jauns, atbilstoši iepriekš aprakstītajai formai, ko izmanto aktīvajai vielai, sniedz sīku informāciju par palīgvielu ražošanu, raksturojumu un kontroli, sniedzot savstarpējas norādes uz drošības datiem, kas iegūti gan pirmsklīniskajā, gan klīniskajā izpētē.

Iesniedz dokumentu ar sīku ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko informāciju. Šo informāciju noformē tāpat, kā 3. moduļa nodaļu par aktīvo(–ajām) vielu(–ām).

Informāciju par jaunu(–ām) palīgvielu(–ām) var iesniegt kā atsevišķu dokumentu atbilstoši iepriekšējās rindkopās aprakstītajai formai. Ja pieteikuma iesniedzējs nav jaunās palīgvielas ražotājs, minēto atsevišķo dokumentu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam, lai to iesniegtu kompetentajai iestādei.

Dokumentācijas 4. modulī sniedz papildu informāciju par toksicitātes pētījumiem ar jauno palīgvielu.

Informāciju par klīniskajiem pētījumiem sniedz 5. modulī.

▼M2

3.2.2.5. Gatavo zāļu kontrole

Gatavo zāļu kontroles mērķiem zāļu sērijā ietilpst visas zāļu formas vienības, kas izgatavotas no vienāda sākotnējā materiāla daudzuma un ar ko ir veiktas vienādas ražošanas un/vai sterilizēšanas darbības, vai – ja ražošanas process ir nepārtraukts – visas vienības ir ražotas noteiktā laikā.

Ja nav attiecīga pamatojuma, tad gatavās produkcijas aktīvās vielas satura maksimālā pieļaujamā novirze ražošanas laikā nepārsniedz ± 5 %.

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām, (izlaide un glabāšanas laiks) pamatojumu par to izvēli, norāda analīzes metodes un to validāciju.

3.2.2.6. References standarti vai materiāli

Nosaka un sīki apraksta references preparātus un references standartus, kas izmantoti gatavo zāļu testēšanā, ja šī informācija nav sniegta iedaļā par aktīvo vielu.

3.2.2.7. Gatavo zāļu iepakojums un noslēgšanas sistēma

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(–u) aprakstu un to specifikācijas, identificējot arī visus primārā iepakojuma materiālus. Specifikācijās iekļauj aprakstu un identifikāciju. Attiecīgā gadījumā iekļauj farmakopejā neiekļautas metodes (ar validāciju).

Par nefunkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz tikai īsu aprakstu. Par funkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz papildu informāciju.

3.2.2.8. Gatavo zāļu stabilitāte

a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.

b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju; attiecībā uz vakcīnām vajadzības gadījumā sniedz informāciju par kopējo stabilitāti.

c) Iesniedz pēcatļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

4. 4. MODULIS: ZIŅOJUMI PAR PIRMSKLĪNISKO IZPĒTI

4.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 4. moduļa izklāsts ir šāds:

— Satura rādītājs

— Ziņojumi par pētījumiem

— Farmakoloģija

  — *Primārā farmakodinamika*

  — Sekundārā farmakodinamika

  — Farmakodrošība

  — Farmakodinamiskā mijiedarbība

— *Farmakokinētika*

  — Analīzes metodes un validācijas ziņojumi

  — Absorbcija

  — Izplatīšanās

  — Vielmaiņa

  — Izvadīšana no organisma

  — Farmakokinētiskā mijiedarbība (pirmsklīniskā izpēte)

  — Citi farmakokinētiskie pētījumi

— *Toksikoloģija*

▼M2

— Vienas devas toksicitāte

— Atkārtotas devas toksicitāte

— Genotoksicitāte

— *In vitro*

— *In vivo* (iekļaujot toksikokinētikas novērtējumus)

— Kancerogenitāte

— Ilglaicīgi pētījumi

— Īslaicīgi vai vidēji ilgi pētījumi

— Citi pētījumi

— Reproduktīvā toksicitāte un toksicitātes ontoģenēze

— Auglība un agrīnā embrionālā attīstība

— Embrija/augļa attīstība

— Prenatālā un postnatālā attīstība

— Pētījumi, kuros zāļu deva tiek dota pēcnācējiem (dzīvnieku mazuļiem) un/vai tie tiek novērtēti papildus

— *Vietējā panesamība*

— *Citi toksicitātes pētījumi*

— Antigenitāte

— Imūntoksicitāte

— Mehānismu izpēte

— Atkarība

— Metabolīti

— Piemaisījumi

— Pārējie

— Literatūras atsauces

4.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem atsevišķajiem elementiem.

1) Farmakoloģiskajiem un toksikoloģiskajiem testiem jāparāda:

a) zāļu potenciālā toksicitāte un jebkura bīstamā vai nevēlamā toksiskā iedarbība, kas var rasties, cilvēkiem tās lietojot saskaņā ar ieteiktajiem nosacījumiem; tā jānovērtē saistībā ar attiecīgo patoloģisko stāvokli;

b) zāļu farmakoloģiskās īpašības gan kvalitatīvā, gan kvantitatīvā saistībā ar lietojumu, kāds ieteikts cilvēkiem. Visiem rezultātiem jābūt ticamiem un vispārēji piemērojamiem. Ja vien iespējams, eksperimenta metodes izstrādāšanā un rezultātu novērtēšanā attiecīgā gadījumā lieto matemātikas un statistikas metodes.

Turklāt informācija par zāļu ārstniecisko un toksikoloģisko potenciālu jāsniedz klīnicistiem.

2) Šā moduļa prasības var pielāgot atsevišķām bioloģiskām zālēm, piemēram, imunoloģiskām zālēm un no cilvēka asins vai plazmas iegūtām zālēm; tādēļ pieteikuma iesniedzējs pamato izdarīto testu programmu.

Izstrādājot testu programmu, ņem vērā šādas prasības:

plāno visus testus, kam vajadzīga zāļu atkārtota lietošana, ņemot vērā antivielu iespējamo indukciju un mijietekmi;

paredz reproduktīvo funkcijas, embrija/augļa un perinatālās toksicitātes, mutagēnu potenciāla un kancerogēnu potenciāla pārbaudi. Ja par iemeslu uzskata citus komponentus, kas nav aktīvā viela(–as), šo vielu izņemšanas validācija var aizstāt izpēti.

▼M2

3) Pēta pirmo reizi farmācijā lietotas palīgvielas toksikoloģiju un farmakokinētiku.

4) Ja zāļu glabāšanas laikā iespējama ievērojama sadalīšanās, izskata sadalīšanās produktu toksikoloģiju.

4.2.1. *Farmakoloģija*

Farmakoloģijas pētījumā izmanto divas atšķirīgas pieejas.

— Pirmkārt, pienācīgi pēta un apraksta ar iecerēto terapeitisko lietošanu saistītās darbības. Ja iespējams, izmanto atzītas un validētas noteikšanas gan *in vivo*, gan *in vitro*. Jaunas eksperimentālas metodes jāapraksta tik sīki, lai tās varētu atkārtot. Rezultātus izsaka kvantitatīvi, izmantojot, piemēram, devas – iedarbības līknes, laika – iedarbības līknes u. c. Ja vien iespējams, tos salīdzina ar datiem, kas attiecas uz vielu vai vielām, kuru terapeitiskā iedarbība ir līdzīga.

— Otrkārt, pieteikuma iesniedzējs pēta vielas iespējamo nevēlamo farmakodinamisko iedarbību uz fizioloģiskajām funkcijām. Šos pētījumus veic ar paredzēto un lielāku terapeitiskās devas iedarbību. Eksperimentālās metodes, ja vien tās nav standarta procedūras, jāraksturo tik sīki, lai tās varētu atkārtot, un pētniekam jānosaka, vai tās ir derīgas. Pēta visas tādu reakciju iespējamās pārmaiņas, kas varētu rasties, vielu atkārtoti lietojot.

Farmakoloģisko pieņēmumu vai terapeitiskās iedarbības indikāciju dēļ var būt vajadzīgi steidzami aktīvo vielu kombināciju testi attiecībā uz zāļu farmakodinamisko mijiedarbību. Pirmajā gadījumā farmakodinamikas pētījums parāda mijiedarbības, kuru dēļ kombināciju ir vērts izmantot ārstēšanā. Otrajā gadījumā, ja kombinācijas zinātnisko pamatojumu meklē terapeitisko eksperimentu ceļā, izpētē nosaka, vai sagaidāmo kombinācijas iedarbību var parādīt ar dzīvniekiem, un ir vismaz jāizpēta visu blakņu nozīmīgums.

4.2.2. *Farmakokinētika*

Farmakokinētika nozīmē aktīvās vielas un tās metabolītu darbības organismā izpēti un attiecas uz šo vielu absorbcijas, izplatīšanās, vielmaiņas (biotransformācijas) un izdalīšanas pētījumiem.

Minēto dažādo posmu izpēti var veikt galvenokārt ar fizikālām, ķīmiskām vai, iespējams, bioloģiskām metodēm, kā arī novērojot pašas vielas faktisko farmakodinamisko darbību.

Informācija par izplatīšanos un izvadīšanu ir vajadzīga visos gadījumos, kad minētie dati ir obligāti vajadzīgi, lai noteiktu devas cilvēkiem, kā arī attiecībā uz ķīmijterapeitiskām vielām (antibiotikas u. c.) un vielām, kuru lietojums atkarīgs no to nefarmakodinamiskās iedarbības (piem., vairāki diagnostikas reaģenti u. c.).

Var veikt arī *in vitro* pētījumus ar tādu priekšrocību, ka salīdzinājumam ar dzīvnieku materiālu tiek izmantots cilvēku materiāls (t. i., olbaltumvielu saistīšana, vielmaiņa, zāļu mijiedarbība).

Vajadzīga visu farmakoloģiski aktīvo vielu farmakokinētiskā izpēte. Gadījumos, kad veido jaunas kombinācijas no zināmām vielām, kas ir pētītas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, farmakokinētiskie pētījumi var nebūt vajadzīgi, ja toksicitātes testi un terapeitiskie eksperimenti pamato šo pētījumu neveikšanu.

Farmakokinētisko programmu plāno, lai varētu salīdzināt datus par dzīvniekiem un cilvēkiem un to attiecīgi ekstrapolēt.

4.2.3. *Toksikoloģija*

a) Vienas devas toksicitāte

Vienas devas toksicitātes tests ir tādu toksisko reakciju kvalitatīvs un kvantitatīvs pētījums, ko var izraisīt zālēs ietilpstošās aktīvās vielas vai vielu vienreizēja lietošana tādās proporcijās un tādā fizikālķīmiskajā stāvoklī, kādā tās faktiski sastopamas zālēs.

Vienas devas toksiskuma tests jāveic saskaņā ar attiecīgajām Aģentūras publicētajām pamatnostādnēm.

b) Atkārtotas devas toksicitāte

▼M2

Atkārtotas devas toksicitātes testi paredzēti tādu fizioloģisku un/vai anatomopatoloģisku pārmaiņu atklāšanai, ko rada pārbaudāmās aktīvās vielas vai aktīvo vielu kombinācijas atkārtota lietošana, un lai noteiktu, kā šīs pārmaiņas ir saistītas ar devām.

Vispār ir vēlams veikt divus testus: īslaicīgu, kas ilgst divas līdz četras nedēļas, un ilglaicīgu. Ilglaicīgā testa ilgums ir atkarīgs no klīniskās izmantošanas nosacījumiem. Tās nolūks ir aprakstīt iespējamo kaitīgo ietekmi, kam klīniskajos pētījumos jāpievērš uzmanība. Ilgums ir noteikts attiecīgajās Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.

c) Genotoksicitāte

Mutagēnā un klastogēnā potenciāla izpētes nolūks ir atklāt izmaiņas, kādas viela var izraisīt indivīdu vai šūnu ģenētiskajā materiālā. Mutagēnas vielas var apdraudēt veselību, jo mutagēna iedarbība rada risku, kas ierosina cilmes šūnu līnijas mutāciju ar iespējamiem pārmantotiem traucējumiem, kā arī somatisku mutāciju risku, arī tādu, kas izraisa vēzi. Visām jaunām vielām šie pētījumi ir obligāti.

d) Kancerogenitāte

Parasti ir vajadzīgi testi, kas atklāj kancerogēnu iedarbību.

1. Šādus pētījumus veic ar visām zālēm, kuras pacientam paredzēts klīniski lietot ilgāku laiku vai nu nepārtraukti, vai atkārtoti ik pa laikam.

2. Šādus pētījumus ieteicams veikt ar zālēm, ja to iedarbība, iespējams, ir kancerogēna, piem., preparātiem no tās pašas klases vai ar līdzīgu struktūru, vai ja kancerogenitāte pierādīta atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

3. Ar nepārprotami genotoksiskiem savienojumiem pētījumi nav jāveic, jo tos uzskata par starpsugu kancerogēniem, kas apdraud cilvēkus. Ja šādas zāles ir paredzēts lietot cilvēkiem pastāvīgi, var būt nepieciešams veikt ilglaicīgu pētījumu, lai noteiktu agrīno tumorogēno iedarbību.

e) Reproduktīvā toksicitāte un toksicitātes ontoģenēze

Ar attiecīgiem testiem veic iespējamās vīriešu un sieviešu reproduktīvās funkcijas pasliktināšanās, kā arī kaitīgās ietekmes uz pēcnācējiem izpēti.

Šajos testos ietilpst pētījumi par iedarbību uz pieaugušu vīriešu un sieviešu reproduktīvo funkciju, toksiskās un teratogēnās iedarbības pētījumi visās cilvēka attīstības stadijās no ieņemšanas līdz dzimumgatavībai, kā arī pētījumi par attiecīgo zāļu latento iedarbību, sievietei tās lietojot grūtniecības laikā.

Ja šos testus neveic, tas pienācīgi jāpamato.

Atkarībā no zāļu paredzētā lietojuma attiecībā uz lietošanu bērniem var būt nepieciešami papildu pētījumi par bērnu attīstību.

Embrija/augļa toksicitātes pētījumus parasti veic divām zīdītāju sugām, no tām viena nav grauzēju suga. Vismaz vienai sugai veic perinatālos un postnatālos pētījumus. Ja zināms, ka zāļu metabolisms konkrētā sugā ir līdzīgs kā cilvēkam, vēlams izvēlēties šo sugu. Vēlams arī, lai viena suga būtu tā pati, kas izmantota atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

Plānojot pētījumu, ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniedz pieteikumu.

f) Vietējā panesamība

Vietējās panesamības pētījumu mērķis ir noteikt, vai tās ķermeņa vietas, kas var saskarties ar zālēm, tās lietojot klīniski, panes zāles (gan aktīvās vielas, gan palīgvielas). Testu stratēģija ir tāda, ka jebkuru mehānisko iedarbību, kas ir zāļu lietošanai, vai tikai fizikālķīmisko darbību nodala no toksikoloģiskās vai farmakodinamiskās iedarbības.

Vietējās panesamības pētījumus veic ar preparātu, ko izstrādā lietošanai cilvēkiem, kontroles grupas(–u) ārstēšanā izmantojot saist-

▼M2

vielas un/vai palīgvielas. Vajadzības gadījumā izmanto pozitīvas kontroles/references vielas.

Vietējās panesamības testu plāns (sugu izvēle, ilgums, lietošanas biežums un veids, devas) ir atkarīgs no pētāmās problēmas un klīniskās lietošanas paredzētajiem apstākļiem. Attiecīgā gadījumā novērš lokālus bojājumus.

Pētījumus ar dzīvniekiem var aizstāt ar validētiem *in vitro* testiem ar nosacījumu, ka testu rezultātu kvalitāte un drošības novērtējuma lietderīgums ir salīdzināmi.

Ķīmiskajām vielām, ko aplicē uz ādas (piem., dermāli, rektāli, vaginā li), novērtē iespējamo jutīgumu veicinošo aspektu vismaz pēc vienas no pašlaik pieejamajām testu sistēmām (jūrascūciņām vai limfmezglos).

5. 5. MODULIS: ZIŅOJUMI PAR KLĪNISKO IZPĒTI

5.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 5. moduļa izklāsts ir šāds.

— Klīnisko pētījumu ziņojumu satura rādītājs

— Visu klīnisko pētījumu uzskaitījums tabulā

— Ziņojumi par klīnisko izpēti

— Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem

  — *Ziņojumi par biopieejamības pētījumiem*

    — Salīdzinoši ziņojumi par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem

    — Ziņojumi par *in vivo – in vitro* atbilstības pētījumiem

    — Ziņojumi par bioanalīzes un analīzes metodēm

  — *Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kuros izmanto cilvēka biomateriālus*

    — Ziņojumi par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem

    — Ziņojumi par aknu vielmaiņas un mijiedarbības pētījumiem

    — Ziņojumi par pētījumiem, kuros izmanto citus cilvēka biomateriālus

  — *Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem*

    — Ziņojumi par veselu subjektu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību

    — Ziņojumi par pacientu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību

    — Ziņojumi par raksturīgo farmakokinētiku

    — Ziņojumi par neraksturīgo farmakokinētiku

    — Ziņojumi par populācijas farmakokinētiku

  — *Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem*

    — *Ziņojumi par veselu subjektu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem*

    — Ziņojumi par pacientu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem

  — *Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem*

    — Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums

    — Ziņojumi par nekontrolētiem klīniskajiem pētījumiem

    — Ziņojumi par vairāk nekā viena pētījuma datu analīzi, iekļaujot visas oficiālās integrētās analīzes, metaanalīzes un laipošanas analīzes

    — Ziņojumi par citiem pētījumiem

▼M2

— *Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū*

— Literatūras atsauces

5.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem izraudzītajiem elementiem.

a) Klīniskajiem datiem, ko sniedz, ievērojot 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, jābūt pietiekamiem, lai varētu izveidot pietiekami labi pamatotu un zinātniski derīgu atzinumu par to, vai zāles atbilst kritērijiem, kuri reglamentē tirdzniecības atļaujas piešķiršanu. Tādējādi svarīga prasība ir, ka visi klīniskās izpētes rezultāti jādara zināmi – gan zālēm labvēlīgie, gan nelabvēlīgie.

b) Pirms klīniskās izpētes vienmēr veic farmakoloģiskus un toksikoloģiskus testus ar dzīvniekiem saskaņā ar šā pielikuma 4. moduļa prasībām. Pētniekam jāiepazīstas ar farmakoloģisko un toksikoloģisko pētījumu secinājumiem, un tāpēc pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz viņam vismaz pētnieka brošūra, kurā ir visa būtiskā informācija, kas zināma pirms klīniskās izpētes uzsākšanas, arī ķīmiskie, farmaceitiskie un bioloģiskie dati, toksikoloģiskie, farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati par dzīvniekiem un iepriekšējās klīniskās izpētes dati, kā arī atbilstīgi dati, kas pamato paredzētās izpētes raksturu, mērogu un ilgumu; pēc pieprasījuma sniedz pilnīgus farmakoloģiskos un toksikoloģiskos ziņojumus. Cilvēku un dzīvnieku izcelsmes materiāliem izmanto visus iespējamos līdzekļus, lai nodrošinātu aizsardzību pret infekcijas izraisītāju pārnešanu pirms izpētes sākuma.

c) Tirdzniecības atļaujas turētājiem jānodrošina, lai svarīgus klīniskās izpētes dokumentus (tostarp datu reģistrācijas veidlapas), kas nav subjekta slimības vēsture, datu īpašnieki glabātu:

— vismaz 15 gadus pēc izpētes pabeigšanas vai pārtraukšanas,

— vai vismaz divus gadus pēc pēdējās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas Eiropas Kopienā, ja Eiropas Kopienā vairs nav izskatāmu vai plānotu tirdzniecības atļaujas pieteikumu,

— vai vismaz divus gadus pēc pētāmā preparāta klīniskās izstrādes oficiālas pārtraukšanas.

Subjekta slimības vēsturi uzglabā saskaņā ar piemērojamajiem tiesību aktiem un maksimāli ilgi, cik to ļauj slimnīca, iestāde vai privātprakse.

Dokumentus var uzglabāt arī ilgāk, ja tas paredzēts piemērojamajās normatīvajās prasībās vai vienojoties ar sponsoru. Sponsora pienākums ir informēt slimnīcu, iestādi vai praksi par to, kad šie dokumenti vairs nav jāglabā.

Sponsors vai cits datu īpašnieks glabā visu pārējo dokumentāciju, kas attiecas uz izpēti, kamēr zāles ir atļautas. Šajā dokumentācijā ietilpst protokols, kurā ietverts izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā koncepcija un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par pētāmo preparātu, lietotajām references zālēm un/vai placebo; darbības standartprocedūras; visi rakstiskie atzinumi par protokolu un procedūrām; pētnieka brošūra; datu reģistrācijas veidlapas par katru pētījuma subjektu; nobeiguma ziņojums; audita sertifikāts(–i), ja tāds(–i) ir. Sponsors vai turpmākais īpašnieks glabā nobeiguma ziņojumu piecus gadus pēc tam, kad zāles vairs nav atļautas.

Turklāt tirdzniecības atļaujas īpašnieks veic papildu pasākumus Eiropas Kopienā veiktu pētījumu dokumentācijas arhivēšanai saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem un īstenojot sīki izstrādātas pamatnostādnes.

Datu īpašnieka maiņu vienmēr dokumentē.

Visus datus un dokumentus dara pieejamus, ja to pieprasa attiecīgās iestādes.

d) Katras klīniskās izpētes datos jābūt pietiekamai informācijai, lai varētu veikt objektīvu novērtējumu:

▼M2

— protokols, kurā ietverts izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā koncepcija un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par pētāmajām zālēm,

— audita sertifikāts(–i), ja tāds(–i) ir,

— pētnieka(–u) saraksts, un katrs pētnieks norāda savu vārdu, adresi, amatus, kvalifikāciju un klīniskos pienākumus, vietu, kur izpēte veikta, un apkopo informāciju par katru pacientu atsevišķi, iekļaujot datu reģistrācijas veidlapas par katru pētījuma subjektu,

— nobeiguma ziņojumu paraksta pētnieks, un, ja izpēte ir veikta vairākās vietās – visi pētnieki vai koordinators (atbildīgais pētnieks).

e) Iepriekšminētos klīniskās izpētes datus nosūta kompetentajām iestādēm. Tomēr pēc vienošanās ar kompetentajām iestādēm pieteikuma iesniedzējs var neiesniegt daļu šīs informācijas. Pēc pieprasījuma tūlīt iesniedz pilnīgu dokumentāciju.

Secinājumos par izpētē iegūtajiem pierādījumiem pētnieks izsaka atzinumu par zāļu drošību, ja tās lieto pareizi, to panesamību, iedarbīgumu un visu lietderīgo informāciju, kas attiecas uz indikācijām un kontrindikācijām, devām un vidējo ārstēšanas ilgumu, kā arī par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas veicami ārstēšanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajiem simptomiem. Ziņojot par daudzcentru izpētes rezultātiem, atbildīgais pētnieks secinājumos izsaka atzinumu par pētāmā preparāta drošību un iedarbību visu izpētes centru vārdā.

f) Apkopo klīniskos novērojumus par katru izpēti, norādot:

1) ārstēto subjektu skaitu un dzimumu;

2) pētāmo pacientu grupu atlasi un sadalījumu pēc vecuma, un salīdzinošos testus;

3) to pacientu skaitu, kuri pirms laika izslēgti no izpētes, un šādas izslēgšanas iemeslus;

4) ja kontrolētā izpēte veikta saskaņā ar iepriekšminētajiem nosacījumiem – vai kontroles grupa:

— nav ārstēta,

— ir saņēmusi placebo,

— ir saņēmusi citas zāles, kura iedarbība ir zināma,

— ir ārstēta kā citādi – nevis ar zālēm,

5) novēroto blakņu biežumu;

6) informāciju par palielināta riska grupas pacientiem, piem., veciem ļaudīm, bērniem, sievietēm grūtniecības vai menstruāciju laikā, vai pacientiem, kuru fizioloģiskais vai patoloģiskais stāvoklis prasa īpašu uzmanību;

7) iedarbības parametrus vai novērtēšanas kritērijus un rezultātus, ko izsaka ar minētajiem parametriem;

8) rezultātu statistisko novērtējumu, ja tas paredzēts izpētes plānā, un ar to saistītos mainīgos faktorus.

g) Turklāt pētnieks vienmēr sniedz savus novērojumus par:

1) pieraduma vai atkarības pazīmēm vai grūtībām, ko sagādā zāļu lietošanas pārtraukšana pacientiem;

2) jebkuru mijiedarbību, kas novērota ar citām zālēm, kuras lieto vienlaikus;

3) kritērijiem, kas nosaka zināmu pacientu izslēgšanu no izpētes;

4) nāves gadījumiem izpētes laikā vai tās turpmākās uzraudzības laikā.

h) Datiem, kas attiecas uz zāļu jaunu kombināciju, jābūt identiskiem tiem datiem, kas jāsniedz par jaunām zālēm, un ir jāpamato kombinācijas drošība un iedarbīgums.

▼M2

i) Ja datu nav nemaz vai tie ir daļēji, tas jāizskaidro. Ja izpētes gaitā iegūst negaidītus rezultātus, jāveic un jāpārskata papildu pirmsklīniskie toksikoloģiskie un farmakoloģiskie pētījumi.

j) Ja zāles paredzēts lietot ilgstoši, sniedz datus par visām farmakoloģiskās iedarbības pārmaiņām pēc atkārtotas lietošanas, kā arī par devas noteikšanu ilgstošai lietošanai.

5.2.1. *Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem*

Iesniedz ziņojumus par biopieejamības pētījumiem, salīdzinošus ziņojumus par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem, ziņojumus par *in vitro* un *in vivo* atbilstības pētījumiem, kā arī par bioanalīzes un analīzes metodēm.

Turklāt biopieejamības novērtējumu veic, ja jāpierāda 10. panta 1. punkta a) apakšpunktā minēto zāļu bioekvivalence.

5.2.2. *Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kur tiek izmantoti cilvēka biomateriāli*

Šajā pielikumā cilvēka biomateriāli nozīmē cilvēka izcelsmes olbaltumvielas, šūnas, audus un saistītos materiālus, ko izmanto *in vivo* vai *ex vivo*, lai novērtētu zāļu farmakokinētiskās īpašības.

Tādēļ sniedz ziņojumus par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem, aknu vielmaiņas un aktīvās vielas mijiedarbības pētījumiem un par pētījumiem, kuros izmanto citus cilvēka biomateriālus.

5.2.3. *Ziņojumi par cilvēku farmakokinētikas pētījumiem*

a) Apraksta šādus farmakokinētikas rādītājus:

— absorbcija (līmenis un pakāpe),

— izplatīšanās,

— vielmaiņa,

— izdalīšana.

Apraksta klīniski nozīmīgas pazīmes, tostarp kinētisko datu saistību ar devām, jo īpaši riska grupas pacientiem, kā arī atšķirības starp pirmsklīniskajos pētījumos izmantotajiem cilvēkiem un dzīvnieku sugām.

Papildus standarta farmakokinētikas pētījumiem ar daudziem eksemplāriem, populācijas farmakokinētikas analīze, kuras pamatā ir retu eksemplāru atlase, klīniskā izpēte var arī attiekties uz jautājumiem par to, kā raksturīgie un neraksturīgie faktori var ietekmēt devas un farmakokinētikas attiecību. Sniedz ziņojumus par farmakokinētikas un sākotnējās panesamības pētījumiem veseliem subjektiem un pacientiem, ziņojumus par farmakokinētikas pētījumiem, lai novērtētu raksturīgo un neraksturīgo faktoru iedarbību, un ziņojumus par populācijas farmakokinētikas pētījumiem.

b) Ja zāles parasti paredzēts lietot kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem lietošanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakokinētisko mijiedarbību.

5.2.4. *Ziņojumi par cilvēku farmakodinamikas pētījumiem*

a) Parāda farmakodinamisko darbību saistībā ar iedarbību, ieskaitot:

— devas un reakcijas attiecību, kā arī tās izmaiņas laikā,

— devas un lietošanas nosacījumu pamatojumu,

— ja iespējams, darbības veidu.

Apraksta farmakodinamisko darbību, kas nav saistīta ar iedarbīgumu.

Lai pamatotu secinājumus par jebkuru konkrētu potenciālo terapeitisko iedarbību, nepietiek parādīt farmakodinamisko iedarbību uz cilvēkiem.

▼M2

b) Ja zāles parasti paredzēts lietot kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem lietošanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakodinamisko mijiedarbību.

5.2.5. *Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem*

5.2.5.1. Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums

Parasti klīnisko izpēti veic kā "kontrolētu klīnisko izpēti", ja iespējams, izmanto nejaušības metodi un attiecīgi salīdzinot ar placebo un ar apstiprinātām zālēm, kam ir pierādīta terapeitiskā vērtība; visus citus plānus pamato. Kontroles grupu ārstēšana katrā ziņā būs atšķirīga un būs atkarīga arī no ētiskiem apsvērumiem un terapijas nozares; tādējādi dažos gadījumos var būt noderīgi salīdzināt jauno zāļu iedarbīgumu ar tādu apstiprinātu zāļu iedarbīgumu, kurām ir pierādīta terapeitiskā vērtība, nevis ar placebo iedarbīgumu.

1) Ciktāl iespējams un jo īpaši izpētē, kur zāļu iedarbīgumu nevar objektīvi izmērīt, attiecīgi rīkojas, lai nepieļautu neobjektivitāti – izmanto arī nejaušības metodi un aklo metodi.

2) Izpētes protokolā jāietver izmantojamo statistikas metožu sīks apraksts, pacientu skaits un viņu iesaistīšanas iemesli (tostarp aprēķini par izpētes apjomu), nozīmīgums un statistiskās vienības apraksts. Pasākumus, ko veic, lai nepieļautu neobjektivitāti, jo īpaši nejaušības metodi, dokumentē. Ja izpētē iesaistīti daudzi subjekti, nedrīkst uzskatīt, ka tas pietiekami aizstāj kontrolētu izpēti.

Datus par drošību izskata, ņemot vērā Komisijas publicētās pamatnostādnes, īpašu uzmanību pievēršot gadījumiem, kuru dēļ mainīta deva vai bijis nepieciešams vienlaikus lietot citas zāles, novēroti nopietni nevēlami notikumi, pacients izslēgts no pētījuma vai nomiris. Norāda visus palielināta riska grupas pacientus vai pacientu grupas un īpašu uzmanību pievērš potenciāli mazāk aizsargātiem pacientiem, kuru skaits var būt neliels, piem., bērni, grūtnieces, slimīgi vecāka gadagājuma cilvēki, cilvēki, kuriem ir izteikti vielmaiņas vai ekskrēcijas traucējumi utt. Apraksta drošības novērtējuma saistību ar zāļu iespējamo lietošanu.

5.2.5.2. Ziņojumi par tādu nekontrolētas klīniskās izpētes datu analīzi, kuri atteicas uz vairāk nekā vienu pētījumu, un citi ziņojumi par klīnisko izpēti

Iesniedz šos ziņojumus.

5.2.6. *Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū*

Ja zāles jau ir atļautas trešās valstīs, sniedz informāciju par attiecīgo zāļu un tādu(–as) pašu(–as) aktīvo(–ās) vielu(–as) saturošu zāļu blaknēm, ja iespējams – kopā ar datiem par lietojuma apmēriem minētajās valstīs.

5.2.7. *Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti*

Datu reģistrācijas formas un sarakstus ar datiem par atsevišķiem pacientiem, tos iesniedzot saskaņā ar Aģentūras publicētajām attiecīgajām pamatnostādnēm, sniedz tādā pašā kārtībā kā klīnisko pētījumu ziņojumus, indeksējot pēc pētījumiem.

II DAĻA

ĪPAŠA TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJA UN ĪPAŠAS PRASĪBAS

Dažām zālēm ir tādas raksturīgas pazīmes, ka attiecīgi jāpielāgo visas šī pielikuma I daļā noteiktās tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas prasības. Lai ņemtu vērā šīs konkrētās situācijas, pieteikuma iesniedzēji ievēro atbilstīgu un pielāgotu dokumentācijas noformējumu.

1. PLAŠA LIETOŠANA MEDICĪNĀ

Uz zālēm, kuru aktīvā(–ās) viela(–as) tiek plaši lietota(–as) medicīnā atbilstīgi 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļai un kuru iedarbīgums ir atzīts un drošības līmenis ir pieņemams, attiecas šādi īpaši noteikumi.

▼M2

Pieteikuma iesniedzējs iesniedz šā pielikuma I daļā aprakstīto 1., 2. un 3. moduli.

4. un 5. modulī sīki izstrādātā zinātniskā bibliogrāfijā norāda pirmsklīniskos un klīniskos rādītājus.

Lai pierādītu plašo lietošanu medicīnā, piemēro šādus īpašus noteikumus.

a) Faktori, kas jāņem vērā, lai pierādītu zāļu komponentu plašu lietošanu medicīnā, ir šādi:

— laiks, cik ilgi viela ir lietota,

— vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti,

— zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota publicētā zinātniskajā literatūrā) un

— zinātnisko novērtējumu saskanība.

Tādēļ atšķirīgām vielām var būt vajadzīgi atšķirīgi laikposmi, lai noteiktu, ka tās tiek plaši lietotas. Tomēr katrā ziņā laiks, kas vajadzīgs, lai noteiktu, ka zāļu komponentu plaši lieto medicīnā, nedrīkst būt mazāks par desmit gadiem, sākot no pirmā sistemātiskā un dokumentētā minētās vielas kā zāļu lietojuma Kopienā.

b) Pieteikuma iesniedzēja iesniegtajai dokumentācijai jāattiecas uz visiem drošības un/vai iedarbīguma novērtējuma aspektiem un jāietver attiecīgās literatūras pārskats vai jāatsaucas uz to, ņemot vērā pētījumus pirms laišanas tirgū un pēc tās un publicēto zinātnisko literatūru par pieredzi epidemioloģiskos pētījumos un jo īpaši salīdzinošos epidemioloģiskos pētījumos. Jādara zināma visa dokumentācija neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Attiecībā uz noteikumiem par "plašu lietošanu medicīnā" jo īpaši ir jāprecizē, ka "bibliogrāfiskā atsauce" uz citiem pierādījumu avotiem (pētījumi pēc laišanas tirgū, epidemioloģiskie pētījumi utt.) un nevis tikai uz datiem, kas saistīti ar testiem un izpēti, var būt derīgs preparāta drošības un iedarbīguma apliecinājums, ja pieteikumā šo informācijas avotu izmantošana ir pietiekami paskaidrota un pamatota.

c) Īpaša uzmanība jāpievērš visai trūkstošajai informācijai un jāsniedz pamatojums, kāpēc var uzskatīt, ka drošības un/vai iedarbīguma pakāpe ir pieņemama, kaut arī trūkst dažu pētījumu.

d) Pirmsklīniskās un/vai klīniskās izpētes pārskatos jāpaskaidro visu to iesniegto datu nozīme, kas attiecas uz produktu, kurš atšķiras no produkta, kas paredzēts tirdzniecībai. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgām zālēm, par ko iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums, kaut arī starp tām pastāv atšķirības.

e) Pieredzei, kas gūta pēc tam, kad laistas tirgū citas zāles, kuras satur tos pašus komponentus, ir īpaša nozīme, un pieteikuma iesniedzējiem īpaši jāizskata šis jautājums.

2. ĻOTI LĪDZĪGAS ZĀLES

a) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta i) daļa (ļoti līdzīgas zāles), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus ar nosacījumu, ka oriģinālās tirdzniecības atļaujas turētājs pieteikuma iesniedzējam ir piekritis izmantot savstarpējas norādes uz turētāja iesniegto 4. un 5. moduļa saturu.

b) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļa (ļoti līdzīgas zāles, t. i., patentētie medikamenti), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus un datus, kas parāda biopieejamību un bioekvivalenci ar oriģinālajām zālēm ar nosacījumu, ka oriģinālās zāles nav bioloģiskas izcelsmes zāles (sk. II daļas 4. punktu "Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles").

Attiecībā uz šiem produktiem pirmsklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos galveno uzmanību pievērš šādiem elementiem:

— pamatojums, kādēļ tiek pieprasīta ļoti liela līdzība;

— kopsavilkums par piemaisījumiem, kas atrodami tās (to) aktīvās (–o) vielas(–u), kā arī gatavo zāļu sērijās (un attiecīgā gadījumā

▼M2

sadalīšanās produkti, kas rodas glabāšanas laikā), kuras iecerēts izmantot tirgū laižamajā produktā, un šo piemaisījumu novērtējums;

— bioekvivalences pētījumu novērtējums vai pamatojums šādu pētījumu neveikšanai attiecībā uz pamatnostādnēm par "Biopieejamības un bioekvivalences izpēti";

— atjaunināta publicētā literatūra, kas attiecas uz vielu un konkrēto pieteikumu. Var būt pieņemami, ka šādā nolūkā anotē rakstus no profesionālajiem žurnāliem;

— jebkurš apgalvojums zāļu aprakstā, par ko nav zināms vai par ko nevar secināt no zāļu raksturīgajām pazīmēm un/vai to terapeitiskās grupas, jāaplūko pirmsklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos un jāpamato ar publicēto literatūrā un/vai papildu pētījumiem.

— attiecīgā gadījumā pieteikuma iesniedzējam, ja tā pieteikums attiecas uz ļoti lielu līdzību, jāsniedz papildu dati, lai pierādītu dažādu atļautās aktīvās vielas sāļu, esteru vai atvasinājumu drošības un iedarbīguma īpašību līdzvērtīgumu.

3. ĪPAŠĀS SITUĀCIJĀS VAJADZĪGIE PAPILDU DATI

Ja ļoti līdzīgu zāļu aktīvā viela satur vienu un to pašu ārstniecisko sastāvdaļu, ko oriģinālais atļautais produkts, kas saistīts ar atšķirīgu sāļa/estera kompleksu/atvasinājumu, pierāda, ka sastāvdaļu farmakokinētikā, farmakodinamikā un/vai toksicitātē nav izmaiņu, kas varētu mainīt drošības/iedarbīguma raksturojumu. Ja izmaiņas ir, šo savienojumu uzskata par jaunu aktīvo vielu.

Ja zāles paredzētas citādai terapeitiskai lietošanai vai zāļu forma ir citāda vai tās paredzēts lietot citādos veidos un devās, vai zāļu devas ir atšķirīgas, sniedz attiecīgu toksikoloģisko un farmakoloģisko testu un/vai klīniskās izpētes rezultātus.

4. LĪDZĪGAS BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļas noteikumi var būt nepietiekami. Ja ar informāciju, kas vajadzīga par ļoti līdzīgiem produktiem (patentētie medikamenti), nevar pierādīt divu bioloģiskas izcelsmes zāļu līdzīgo būtību, sniedz papildu datus, jo īpaši toksikoloģisko un klīnisko raksturojumu.

Ja neatkarīgs pieteikuma iesniedzējs pēc datu aizsardzības perioda beigām iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikumu šā pielikuma I daļas 3.2 punktā noteiktām bioloģiskas izcelsmes zālēm, par ko ir dota atsauce uz oriģinālajām zālēm, kam Kopienā ir piešķirta tirdzniecības atļauja, piemēro šādu pieeju.

— Iesniedzamā informācija neierobežojas ar 1., 2. un 3. moduli (farmaceitiskie, ķīmiskie un bioloģiskie dati), ko papildina ar datiem par bioekvivalenci un biopieejamību. Papildu datu veidu un apjomu (t. i., toksikoloģiskie un citi pirmsklīniskās un attiecīgas klīniskās izpētes dati) nosaka katrā gadījumā atsevišķi saskaņā ar attiecīgajām zinātniskajām pamatnostādnēm.

— Bioloģiskas izcelsmes zāļu dažādības dēļ nepieciešamību pēc noteiktiem 4. un 5. modulī paredzētiem pētījumiem nosaka kompetentā iestāde, ņemot vērā katru atsevišķu zāļu īpašās raksturīgās pazīmes.

Vispārīgie piemērojamie principi, ņemot vērā konkrēto bioloģiskas izcelsmes zāļu raksturīgās pazīmes, ir norādīti pamatnostādnēs, ko publicējusi Aģentūra. Gadījumā, ja sākotnēji atļautajām zālēm ir vairāk par vienu indikāciju, to zāļu iedarbīgums un drošība, uz kurām attiecas pieteikums par līdzīgumu, ir jāpamato vai vajadzības gadījumā atsevišķi jāpierāda katra indikācija, uz kuru attiecas pieteikums.

5. ZĀLES AR NEMAINĪGU SASTĀVU

Pieteikumi, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta b) apakšpunkts, attiecas uz tādām jaunām zālēm, kas pagatavotas no vismaz divām aktīvajām vielām un kas nav iepriekš atļautas kā zāles ar nemainīgu sastāvu.

Attiecībā uz šādiem pieteikumiem iesniedz pilnīgu dokumentāciju (1. līdz 5. modulis) par zālēm ar nemainīgu sastāvu. Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par ražošanas vietu un iespējamo ierosinātāju drošības novērtējumu.

▼M2

6. DOKUMENTĀCIJA PIETEIKUMIEM ĀRKĀRTAS APSTĀKĻOS

Ja pieteikuma iesniedzējs atbilstīgi 22. pantā norādītajam var pierādīt, ka nespēj sniegt visaptverošus datus par iedarbīgumu un drošību pareizas lietošanas apstākļos, tāpēc ka:

— indikācijas, kam attiecīgās zāles ir paredzētas, sastopamas tik reti, ka nevar gaidīt, lai pieteikuma iesniedzējs sniegtu visaptverošus pierādījumus, vai

— visaptverošu informāciju nevar sniegt pašlaik uzkrātās zinātniskās pieredzes dēļ, vai

— šādas informācijas vākšana būtu pretrunā vispārpieņemtiem medicīnas ētikas principiem,

tirdzniecības atļaujas var piešķirt, ievērojot noteiktas īpašas saistības.

Šīs saistībās var iekļaut:

— kompetentās iestādes noteiktajā laikā pieteikuma iesniedzējs pabeidz noteikto pētījumu programmu, kuras rezultāti būs atkārtota ieguvumu/riska novērtējuma pamatā,

— attiecīgās zāles drīkst pārdot tikai ar ārsta recepti, un dažos gadījumos to var lietot tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā, iespējams, slimnīcā, un attiecībā uz radiofarmaceitisku preparātu uzraudzību veic pilnvarota persona,

— lietošanas instrukcija un visa medicīniska informācija vērš ārsta uzmanību uz to, ka par attiecīgajā zālēm pieejamie dati dažos precizētos aspektos vēl nav pietiekami.

7. JAUKTIE TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIETEIKUMI

Jaukti tirdzniecības atļaujas pieteikumi ir tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācija, ja 4. un/vai 5. modulis sastāv no ziņojumiem par ierobežotu pirmsklīnisko un/vai klīnisko izpēti, ko veicis pieteikuma iesniedzējs, un bibliogrāfiskām norādēm. Visi pārēji moduļi atbilst šā pielikuma I daļā aprakstītajai struktūrai. Kompetentā iestāde akceptē pieteikuma iesniedzēja piedāvāto formu, katru gadījumu izskatot atsevišķi.

III DAĻA

SPECIFISKAS ZĀLES

Šajā daļā ir noteiktas īpašas prasības attiecībā uz noteiktu zāļu īpašībām.

1. BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

1.1. **No plazmas iegūtās zāles**

Atkāpjoties no 3. moduļa noteikumiem, zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, dokumentācijas prasības, kas minētas daļā "Informācija par izejvielām un jēlvielām", attiecībā uz izejvielām, kuras ražotas no cilvēka asins/plazmas, var aizstāt ar plazmas pamatlietu, kas ir apstiprināta saskaņā ar šo daļu.

a) Principi

Šajā pielikumā:

— plazmas pamatlieta ir no tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas atsevišķa dokumentācija, kurā sniegta sīka visa attiecīgā informācija par raksturīgajām pazīmēm cilvēka plazmai, kas kā izejviela un/vai jēlviela izmantota apakšfrakciju/starpfrakciju, palīgvielas(–u) un aktīvās(–o) vielas(–u) komponentu ražošanā, kas ir daļa zālēs vai medicīnas ierīcēs, kuras minētas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2000/70/EK (2000. gada 16. novembris), ar ko groza Padomes Direktīvu 93/42/EK par medicīniskām ierīcēm, kurās izmanto stabilus cilvēka asins vai cilvēka asins plazmas atvasinājumus ([1]),

— katrs cilvēka plazmas frakcionēšanas/apstrādes centrs vai iestāde sagatavo un atjaunina plazmas pamatlietā minēto attiecīgās detalizētās informācijas kopumu,

([1]) OV L 313, 13.12.2000., 22. lpp.

▼M2

— plazmas pamatlietu Aģentūrai vai kompetentajai iestādei iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs. Ja tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs nav plazmas pamatlietas turētājs, plazmas pamatlietu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam vai tirdzniecības atļaujas turētājam, lai varētu to iesniegt kompetentajai iestādei. Katrā ziņā pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs uzņemas atbildību par zālēm,

— kompetentā iestāde, kas novērtē tirdzniecības atļaujas pieteikumu, pirms lēmuma pieņemšanas sagaida, līdz Aģentūra izdod sertifikātu,

— tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas attiecas uz komponentu, kurš iegūs no cilvēka plazmas, vienmēr atsaucas uz plazmas pamatlietu par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela.

b) Saturs

Saskaņā ar 109. panta noteikumiem, kurā grozījumi izdarīti ar Direktīvu 2002/98/EK, ar ko nosaka prasības donoriem un donoru nodoto materiālu testēšanai, plazmas pamatlietā iekļauj informāciju par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela, un konkrēti par šādiem jautājumiem:

1) plazmas izcelsme:

   i) informācija par centriem vai iestādēm, kur savāc asinis/plazmu, tostarp par inspekcijām un apstiprinājumu, kā arī epidemioloģiskie dati par infekcijām, ko pārnēsā ar asinīm,

   ii) informācija par centriem vai iestādēm, kur veic donoru materiālu un plazmas fondu testēšanu, iekļaujot arī datus par inspekcijām un apstiprinājumu,

   iii) asins/plazmas donoru izvēles/izslēgšanas kritēriji,

   iv) izmantotā sistēma, kas nodrošina, ka var izsekot katra donora nodotā materiāla ceļu no asins/plazmas savākšanas līdz gatavajam produktam un otrādi;

2) plazmas kvalitāte un drošība:

   i) atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijām,

   ii) asins/plazmas materiālu un fondu testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, arī informācija par testa metodēm un attiecībā uz plazmas fondu – validācijas dati par izmantotajiem testiem,

   iii) asins un plazmas savākšanai lietoto maisiņu tehniskais raksturojums, arī informācija par lietoto antikoagulanta šķīdumu,

   iv) plazmas glabāšanas un transportēšanas apstākļi,

   v) veiktās inventarizācijas procedūras un/vai karantīnas periods,

   vi) plazmas fonda raksturojums;

3) izmantotā sistēma, kas nosaka no plazmas iegūto zāļu ražotāja un/vai plazmas frakcionētāja/apstrādātāja, no vienas puses, un asins/plazmas savākšanas un testēšanas centru vai iestāžu, no otras puses, mijiedarbības nosacījumus un specifikācijas, par ko panākta vienošanās.

   Papildus tam plazmas pamatlietā iekļauj to zāļu sarakstu, uz kurām plazmas pamatlieta attiecas, neatkarīgi no tā, vai zālēm ir piešķirta tirdzniecības atļauja vai arī šādas atļaujas piešķiršana ir procesā, arī par zālēm, kas minētās 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm.

c) *Novērtēšana un sertificēšana*

— Par vēl neatļautām zālēm tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs kompetentajai iestādei iesniedz pilnīgu dokumentāciju un atsevišķu plazmas pamatlietu, ja tāda jau nav iesniegta.

— Plazmas pamatlietu zinātniski un tehniski novērtē Aģentūra. Ja novērtējums ir pozitīvs, par plazmas pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem, un arī novērtējuma ziņojumu. Izdotais sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Plazmas pamatlietu atjaunina un katru gadu sertificē atkārtoti.

▼M2

— Vēlāk veiktās izmaiņas plazmas pamatlietas noteikumos jānovērtē atbilstoši procedūrai, kas noteikta Komisijas Regula (EK) Nr. 542/95 ([1]) par izmaiņu izskatīšanu tirdzniecības atļaujas nosacījumos, uz ko attiecas Padomes Regula (EEK) Nr. 2309/93 (1993. gada 22. jūlijs), ar ko nosaka kārtību, kā Kopienā apstiprina un pārrauga cilvēkiem paredzētas zāles un veterinārās zāles, kā arī izveido Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūru ([2]). Šo izmaiņu novērtēšanas nosacījumi ir noteikti Regulā (EK) Nr. 1085/2003.

— Otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu plazmas pamatlietas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas.

— Ja plazmas pamatlieta attiecas tikai uz tām no asins/plazmas iegūtajām zālēm, kuru tirdzniecības atļauja ir derīga tikai vienā dalībvalstī, tad, atkāpjoties no šā punkta (novērtēšana un sertifikācija) otrā ievilkuma noteikumiem, minētās plazmas pamatlietas zinātnisko un tehnisko novērtējumu veic šīs dalībvalsts kompetentā iestāde.

1.2. **Vakcīnas**

Attiecībā uz cilvēkiem paredzētām vakcīnām, atkāpjoties no 3. moduļa "Aktīvā(–ās) viela(–as)" noteikumiem, ja izmanto vakcīnas antigēnu pamatlietas sistēmu, piemēro šādas prasības.

Tādas vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas nav paredzēta cilvēkiem, jāiekļauj katra tā vakcīnas antigēna pamatlieta, kurš ir šīs vakcīnas aktīvā viela.

a) **Principi**

Šajā pielikumā:

— vakcīnas antigēnu pamatlieta ir atsevišķa vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas daļa, kurā ietverta visa attiecīgā informācija par to aktīvo vielu bioloģiskajām, farmaceitiskajām un ķīmiskajām īpašībām, kas ir šo zāļu sastāvdaļa. Atsevišķā sastāvdaļa var attiekties uz vienu vai vairākām monovakcīnām un/vai kombinētajām vakcīnām, ko iesniedz viens un tas pats pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs.

— Vakcīna var saturēt vienu vai vairākus atšķirīgus vakcīnas antigēnus. Vakcīnā ir tikpat daudz aktīvās(–o) vielas(–u), cik vakcīnas antigēna(–u).

— Kombinēta vakcīna satur vismaz divus atšķirīgus vakcīnas antigēnus, kas aizsargā no vienas vai vairākām infekcijas slimībām.

— Monovakcīna ir tāda, kas satur vienu vakcīnas antigēnu, kas aizsargā no vienas infekcijas slimības.

b) **Saturs**

Vakcīnas antigēnu pamatlietā ietver šādu informāciju no 3. moduļa attiecīgās daļas (Aktīvā viela) par "Kvalitātes datiem", kā noteikts šā pielikuma I daļā.

Aktīvā viela

1. Vispārīga informācija, tostarp atbilstība attiecīgajai(–ajām) Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(–ām).

2. Informācija par aktīvās vielas ražošanu. Šajā sadaļā jāietver ražošanas procesa apraksts, informācija par izejvielām un jēlvielām, īpašiem pasākumiem saistībā ar TSE un iespējamo ierosinātāju drošības novērtējumu, kā arī iekārtām un aprīkojumu.

3. Aktīvās vielas raksturojums

4. Aktīvās vielas kvalitātes kontrole

5. References standarti un materiāli

6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

([1]) OV L 55, 11.3.1995., 15. lpp.
([2]) OV L 214, 24.8.1993., 1. lpp.

▼M2

7. Aktīvās vielas stabilitāte

c) **Novērtēšana un sertificēšana**

— Par jaunām vakcīnām, kas satur jaunu vakcīnas antigēnu, pieteikuma iesniedzējs kompetentai iestādei iesniedz pilnīgu tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, iekļaujot visas vakcīnas antigēnu pamatlietas par katru atsevišķu vakcīnas antigēnu, kas ir jaunās vakcīnas daļa, ja šāda atsevišķa vakcīnas antigēna pamatlieta jau nav iesniegta. Aģentūra veic visu vakcīnas antigēnu pamatlietu zinātnisko un tehnisko novērtējumu. Ja novērtējums ir pozitīvs, par katru vakcīnas antigēnu pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Eiropas tiesību aktiem, un arī novērtējuma ziņojumu. Sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Pirmā ievilkuma noteikumi attiecas arī uz visām vakcīnām, kas sastāv no jaunas vakcīnas antigēnu kombinācijas, neatkarīgi no tā, vai viens vai vairāki šie vakcīnas antigēni ir Kopienā jau atļautu vakcīnu daļa.

— Aģentūra saskaņā ar Komisijas Regulā (EK) Nr. 1085/2003 noteikto procedūru zinātniski un tehniski novērtē satura izmaiņas, kas veiktas Kopienā atļautas vakcīnas antigēnu pamatlietā. Ja novērtējums ir pozitīvs, Aģentūra par vakcīnas antigēnu pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem. Izdotais sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Ja vakcīnas antigēnu pamatlieta attiecas tikai uz vakcīnu, kam tirdzniecības atļauja nav/netiks piešķirta saskaņā ar Kopienas procedūru, tad, atkāpjoties no šā punkta (novērtēšana un sertificēšana) pirmā, otrā un trešā ievilkuma noteikumiem un ar nosacījumu, ka atļautajā vakcīnā ietilpst vakcīnas antigēni, kas nav novērtēti saskaņā ar Kopienas procedūru, minētās vakcīnas antigēnu pamatlietas un no tās izrietošo izmaiņu zinātnisko un tehnisko novērtējumu veic valsts kompetentā iestāde, kas piešķīrusi tirdzniecības atļauju.

— Otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu vakcīnas antigēnu pamatlietas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas.

2. **RADIOFARMACEITISKIE PRODUKTI UN PREKURSORI**

2.1. **Radiofarmaceitiskie produkti**

Šajā nodaļā pieteikumiem, kuru pamatā ir 6. panta 2. punkts un 9. pants, iesniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādu īpašu informāciju.

3. modulis

a) Attiecībā uz radiofarmaceitisko komplektu, kam ražotājs pēc piegādes veic radioaktīvo iezīmēšanu, aktīvo vielu uzskata par preparāta daļu, kurai paredzēts nest vai saistīt radionuklīdu. Radiofarmaceitisko komplektu ražošanas metodes aprakstā iekļauj informāciju par komplekta ražošanu un informāciju par ieteicamo galīgo apstrādi, kurā iegūst radiofarmaceitisko produktu. Vajadzīgās radionuklīda specifikācijas attiecīgā gadījumā apraksta saskaņā ar Eiropas Farmakopejas vispārīgo monogrāfiju vai īpašajām monogrāfijām. Turklāt apraksta visus savienojumus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā. Apraksta arī radioaktīvi iezīmētā savienojuma struktūru.

Attiecībā uz radionuklīdiem apraksta attiecīgās kodolreakcijas.

Ģeneratorā par aktīvajām vielām uzskata gan primāros, gan sekundāros radionuklīdus.

b) Norāda radionuklīda īpašības, izotopa identitāti, iespējamos piemaisījumus, nesēju, lietošanu un konkrēto iedarbību.

c) Izejvielas ietver apstarošanas mērķa izejvielas.

d) Sniedz apsvērumus par ķīmisko/radioķīmisko tīrību un tās saistību ar bioloģisko sadalījumu.

e) Apraksta radionuklīda tīrību, radioķīmisko tīrību un īpašo aktivitāti

▼M2

f) Attiecībā uz ģeneratoriem jānorāda informācija par primāro un sekundāro radionuklīdu testiem. Attiecībā uz ģeneratoru eluātiem sniedz informāciju par primāro radionuklīdu un citu ģeneratora sistēmas komponentu testiem.

g) Prasību izteikt aktīvo vielu saturu ar aktīvo vienību masu attiecina tikai uz radiofarmaceitisko preparātu iepakojumiem. Attiecībā uz radionuklīdiem radioaktivitāti izsaka bekerelos konkrētā dienā un vajadzības gadījumā – laikā, norādot laika zonu. Norāda radiācijas veidu.

h) Attiecībā uz komplektiem gatavo zāļu specifikācijās iekļauj zāļu iedarbīguma testus pēc radioaktīvās iezīmēšanas. Iekļauj atbilstīgas radioaktīvi iezīmētā savienojuma radioķīmiskās un radionuklīda tīrības pārbaudes. Identificē un nosaka visus materiālus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā.

i) Sniedz informāciju par radionuklīdu ģeneratoru, radionuklīdu komplektiem un radioaktīvi iezīmētu produktu stabilitāti. Dokumentē vairāku devu pudelītēs iepakotu radiofarmaceitisko produktu stabilitāti lietošanas laikā.

4. modulis

Toksicitāti vēlams saistīt ar radiācijas devu. Diagnozē tās ir radiofarmaceitisko produktu lietošanas sekas; terapijā – vēlamā īpašība. Tādēļ radiofarmaceitisko preparātu drošības un iedarbīguma novērtējumā pievēršas prasībām attiecībā uz zālēm un radiācijas dozimetrijas aspektiem. Dokumentē radiācijas iedarbību uz orgāniem/audiem. Absorbētās radiācijas devas novērtējumu aprēķina saskaņā ar konkrētu starptautiski atzītu sistēmu atbilstoši konkrētajam lietošanas veidam.

5. modulis

Attiecīgā gadījumā sniedz klīniskās izpētes rezultātus, kas citādi pamatoti klīniskās izpētes pārskatos.

2.2. **Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai**

Radiofarmaceitiskam prekursoram, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai, galvenais mērķis ir sniegt informāciju par iespējamām vājas radioaktīvās iezīmēšanas iedarbības sekām vai *in vivo* radioaktīvi iezīmēta konjugāta disociāciju, t. i., par jautājumiem, kas saistīti ar iedarbību, ko pacientam rada brīvie radionuklīdi. Turklāt jāsniedz arī attiecīgā informācija par arodapdraudējumu, t. i., radiācijas iedarbību uz slimnīcas personālu un vidi.

Jo īpaši attiecīgā gadījumā norāda šādu informāciju.

3. modulis

Attiecīgā gadījumā 3. moduļa noteikumi atbilstīgi iepriekš noteiktajam (a) līdz i) ievilkums) attiecas uz radiofarmaceitisko prekursoru reģistrāciju.

4. modulis

Sniedz tādu pētījumu rezultātus par vienreizējas devas un atkārtotas devas toksicitāti, kas veikti saskaņā ar Padomes Direktīvu 87/18/EEK un 88/320/EEK noteikumiem par labu laboratorijas praksi, ja vien nav pamatoti rīkoties citādi.

Šajā konkrētajā gadījumā mutagenitātes pētījumi ar radionuklīdu nav uzskatāmi par derīgiem.

Sniedz informāciju par attiecīgā "aukstā" nuklīda ķīmisko toksicitāti un dispozīciju.

5. modulis

No paša prekursora klīniskās izpētes iegūtā klīniskā informācija nav uzskatāma par nozīmīgu attiecībā uz konkrēto prekursoru, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai.

Tomēr sniedz informāciju, kas pierāda radiofarmaceitiskā prekursora lietderību, ja tas ir piesaistīts attiecīgajām nesējmolekulām.

▼M2

3. HOMEOPĀTISKĀS ZĀLES

Šajā iedaļā ietverti īpaši noteikumi par 3. un 4. moduļa piemērošanu 1. panta 5. punktā noteiktajām homeopātiskajām zālēm.

3. modulis

3. moduļa noteikumi attiecas uz dokumentiem, kas iesniegti saskaņā ar 15. pantu, 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotajai reģistrācijai, kā arī uz dokumentiem citu 16. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu reģistrācijai ar turpmākām izmaiņām.

a) Terminoloģija

Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā aprakstītās homeopātiskās izejvielas nosaukumam latīņu valodā jāsaskan ar Eiropas Farmakopejā lietoto nosaukumu latīņu valodā vai, ja tur tāda nav – dalībvalsts oficiālajā farmakopejā. Attiecīgā gadījumā sniedz katrā dalībvalstī izmantoto(–os) tradicionālo(–os) nosaukumu(–us).

b) Izejmateriālu kontrole

Ar pieteikumu kopā iesniegtos datus un dokumentus par izejvielām, t. i., par visiem materiāliem, tostarp jēlvielām un starpsavienojumiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, papildina ar datiem par homeopātisko izejvielu.

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz visām izejvielām un jēlvielām, kā arī uz ražošanas procesa starpposmiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas iekļaujams gatavajās zālēs. Ja iespējams, ir vajadzīga iekļaujamā galīgā atšķaidījuma noteikšana, ja sastāvā ir toksiski komponenti un ja kvalitāti nevar kontrolēt augstās atšķaidījuma pakāpes dēļ. Katrs ražošanas procesa solis no izejvielām līdz galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, ir pilnībā jāapraksta.

Ja ir iekļauti atšķaidījumi, šie atšķaidīšanas soļi jāveic saskaņā ar homeopātiskās ražošanas metodēm, kas noteiktas Eiropas Farmakopejas attiecīgajā monogrāfijā vai, ja tur tādu nav –dalībvalsts oficiālajā farmakopejā.

c) Gatavo zāļu kontroles testi

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz gatavajām homeopātiskajām zālēm; jebkurš izņēmums pieteikuma iesniedzējam ir pienācīgi jāpamato.

Identificē un nosaka visus toksikoloģiski nozīmīgos komponentus. Ja var pamatot, ka visu toksikoloģiski nozīmīgo komponentu identificēšana un/vai noteikšana nav iespējama, piem., to atšķaidījuma gatavajās zālēs dēļ, kvalitāti pierāda ar ražošanas un atšķaidīšanas procesa pilnīgu validāciju.

d) Stabilitātes testi

Jāpierāda gatavo zāļu stabilitāte. Homeopātisko izejvielu stabilitātes dati parasti ir attiecināmi uz atšķaidījumiem/saberzto masu, ko no tām iegūst. Ja aktīvās vielas identifikācija vai noteikšana nav iespējama atšķaidījuma pakāpes dēļ, var ņemt vērā zāļu formas stabilitātes datus.

4. modulis

4. moduļa noteikumi attiecas uz 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotu reģistrāciju ar papildu specifikācijām.

Visa trūkstošā informācija jāpamato, piem., pamatojums jāsniedz par to, kādēļ pieņemama drošības līmeņa pierādījums ir pieņemams, kaut arī nav dažu pētījumu.

4. AUGU IZCELSMES ZĀLES

Augu izcelsmes zāļu reģistrācijas pieteikumos sniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādas konkrētas ziņas.

3. modulis

3. moduļa noteikumi, tostarp atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(–ām), attiecas uz augu izcelsmes zāļu reģistrāciju. Ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniegts pieteikums.

▼M2

Izskata šādus augu izcelsmes zālēm specifiskus aspektus.

1) Augu izcelsmes vielas un augu izcelsmes preparāti

Šajā pielikumā termini "augu izcelsmes vielas un preparāti" ir pielīdzināti terminiem "augu izcelsmes zāles un preparāti", kas definēti Eiropas Farmakopejā.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes vielas definīciju, citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes preparāta definīciju, augu izcelsmes vielas attiecību pret augu izcelsmes preparātu, ekstrakcijas šķīdinātāju(–us), citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Lai attiecīgā gadījumā dokumentētu augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) struktūru, norāda fizikālo formu, to komponentu aprakstu, kuru terapeitiskā iedarbība ir zināma, vai marķieru (molekulformula, relatīvā molekulmasa, struktūrformula, arī relatīvā un absolūtā stereoķīmija, molekulformula un relatīvā molekulmasa) aprakstu, kā arī cita(–u) komponenta(–u) aprakstu.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes vielas ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu piegādātāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes vielas ražošanā/savākšanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes preparāta ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu ražotāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes preparāta ražošanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas ražošanas procesa un procesa vadības aprakstu sniedz informāciju, lai pienācīgi aprakstītu augu ražošanu un augu savākšanu, arī ārstniecības augu ģeogrāfisko izcelsmi un audzēšanas, novākšanas, kaltēšanas un glabāšanas apstākļus.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta ražošanas procesa un procesa kontroles aprakstu sniedz informāciju, kas pienācīgi apraksta augu izcelsmes preparāta ražošanas procesu, arī apstrādes, šķīdinātāju un reaģentu, attīrīšanas posmu un standartizācijas aprakstus.

Attiecībā uz ražošanas procesa uzlabošanu attiecīgā gadījumā sniedz konspektīvu pārskatu par augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) apstrādi, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) fitoķīmiskā sastāva salīdzināšanas rezultātus, kas izmantoti bibliogrāfiskajos datos, ar augu izcelsmes vielu(–ām) un augu izcelsmes preparātu(–iem), kas kā aktīvā(–ās) viela(–as) ietilpst augu izcelsmes zālēs, par ko iesniegts pieteikums.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas struktūras un citu raksturlielumu izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par botānisko, makroskopisko, mikroskopisko, fitoķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta struktūras un citu raksturlielumu izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par fitoķīmisko un fizikālķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) specifikācijas.

Attiecīgā gadījumā norāda augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) analītiskās procedūras.

Attiecībā uz analītisko procedūru validāciju attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par analītisko validāciju, iekļaujot augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) testēšanā izmantoto analītisko procedūru eksperimentālos datus.

▼M2

Attiecībā uz sēriju analīzi attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) sēriju un sēriju analīžu rezultātu aprakstu, arī par farmakopejā iekļautajām vielām.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) specifikāciju pamatojumu.

Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) testēšanā izmantotajiem references standartiem vai materiāliem.

Ja augu izcelsmes viela vai augu izcelsmes preparāts ir iekļauts monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta izdotu atbilstības sertifikātu.

2) Augu izcelsmes zāles

Attiecībā uz zāļu formas izstrādi jāsniedz konspektīvs pārskats par augu izcelsmes zāļu izstrādi, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko produktu fitoķīmiskā sastāva salīdzināšanas rezultātus, kas izmantoti bibliogrāfiskajos datos, ar augu izcelsmes zālēm, par ko iesniegts pieteikums.

5. ZĀLES RETI SASTOPAMU SLIMĪBU ĀRSTĒŠANAI

— Attiecībā uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai Regulas (EK) Nr. 141/2000 nozīmē var piemērot II daļas 6. punkta vispārīgos noteikumus (ārkārtas apstākļi). Tādā gadījumā pieteikuma iesniedzējs pirmsklīniskās un klīniskās izpētes kopsavilkumos pamato iemeslus, kādēļ nav iespējams sniegt pilnīgu informāciju, un pamato attiecīgo zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai ieguvumu/riska attiecību.

— Ja tādas tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs, kas attiecas uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, atsaucas uz 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļas noteikumiem un šā pielikuma II daļas 1. punktu (plaša lietošana medicīnā), atkāpjoties no tiem saskaņā ar šīs direktīvas 5. panta noteikumiem sistemātisko un dokumentēto attiecīgās vielas lietošanu var attiecināt uz minētās vielas lietošanu.

IV DAĻA

UZLABOTAS TERAPEITISKĀS IEDARBĪBAS ZĀLES

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāles iegūst ražošanas procesos, kur par aktīvajām vielām vai aktīvo vielu daļu izmanto galvenokārt dažādas gēnu pārneses ceļā radītas biomolekulas un/vai bioloģiski uzlabotas terapeitiski pārveidotas šūnas.

Šādām zālēm tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas noformējums atbilst šā pielikuma I daļas prasībām.

Piemēro 1. līdz 5. moduli. Attiecībā uz ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē uzmanību pievērš ģenētiski modificēto organismu noturībai recipientā un arī ģenētiski modificēto organismu replikācijai un/vai pārveidojumiem, tos izplatot vidē. Informācija par vides risku jāatspoguļo 1. moduļa pielikumā.

1. **GĒNU TERAPIJAS ZĀLES (CILVĒKU UN KSENOGĒNAS)**

Šajā pielikumā gēnu terapijas zāles nozīmē produktu, kas iegūts no tāda ražošanas procesu kopuma, kuru mērķis ir pārnest profilaktisku, diagnostisku vai terapeitisku gēnu (t. i., nukleīnskābes daļu) uz cilvēka/dzīvnieka šūnām vai nu *in vivo* vai *ex vivo* un tā sekojošā izpausme *in vivo*. Gēnu pārnese ir ekspresijas sistēma, kas ietilpst pārneses sistēmā, ko pazīst kā vektoru, kas var gan būt, gan nebūt vīrusu izcelsmes. Vektors var būt iekļauts arī cilvēka vai dzīvnieka šūnā.

1.1. **Gēnu terapijas zāļu dažādība**

a) Gēnu terapijas zāles, kuru pamatā ir alogēnas vai ksenogēnas šūnas

Vektors pirms pārneses uz saimniekšūnām ir gatavs un tiek glabāts.

Šūnas ir iegūtas iepriekš un var tikt apstrādātas kā šūnu banka (bankas kolekcijas vai banka, kas izveidota no cilmes šūnām) ar ierobežotu dzīvotspēju.

Šūnas, kas ģenētiski modificētas ar vektoru, ir aktīvā viela.

▼M2

Gatavo zāļu iegūšanai var veikt papildu darbības. Pēc būtības tādas zāles ir paredzēts lietot noteiktam skaitam pacientu.

b) Gēnu terapijas zāles, kurās izmantotas autologas cilvēka šūnas

Aktīvā viela ir gatava vektoru kopums, kas pirms pārneses uz autologām šūnām tiek glabāts.

Lai iegūtu gatavās zāles, var veikt papildu darbības.

Šīs zāles gatavo no konkrēta pacienta iegūtām šūnām. Vēlāk šūnas tiek ģenētiski modificētas, izmantojot gatavu vektoru, kas satur attiecīgo gēnu, kurš iepriekš sagatavots un veido aktīvo vielu. Preparātu injicē pacientam, un tas ir paredzēts vienam pacientam. Visu ražošanas procesu no šūnu savākšanas no pacienta līdz pat injicēšanai pacientam uzskata par vienu intervenci.

c) Gatavu vektoru lietošana ar iespraustu (profilaktisku, diagnostisku vai terapeitisku) ģenētisko materiālu.

Aktīvā viela ir gatavu vektora kopums.

Lai iegūtu gatavās zāles, var veikt papildu darbības. Šāda veida zāles ir paredzētas lietošanai vairākiem pacientiem.

Ģenētiskā materiāla pārnesi var veikt, gatavo vektoru tieši injicējot recipientiem.

1.2. **Īpašas prasības attiecībā uz 3. moduli**

Gēnu terapijas zāles ir šādas:

— kailā nukleīnskābe,

— kompleksā nukleīnskābe vai vektori, kas nav vīrusu vektori,

— vīrusu vektori.

— ģenētiski modificētas šūnas.

Attiecībā uz citām zālēm izšķir trīs galvenos ražošanas procesa faktorus, t. i.,

— izejvielas – materiāli, no kā ražo aktīvo vielu, piem., attiecīgais gēns, ekspresijas plazmīdas, šūnu un vīrusu bankas vai vektori, kas nav vīrusu vektori,

— aktīvā viela: rekombinantais vektors, vīruss, kailās vai kompleksās plazmīdas, vīrusus ražojošās šūnas, *in vitro* ģenētiski modificētas šūnas,

— gatavās zāles: aktīvā viela galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Atkarībā no gēnu terapijas zāļu veida, lietošanas veida un nosacījumiem var būt nepieciešama pacienta šūnu ārstēšana *ex vivo* (sk. 1.1. punkta b) apakšpunktu).

Īpašu uzmanību pievērš šādiem jautājumiem:

a) Sniedz informāciju par gēnu terapijas zāļu attiecīgajiem rādītājiem, tostarp par to izpausmi mērķa šūnu populācijā. Sniedz informāciju par kodētu gēnu secības avotu, uzbūvi, raksturojumu un verifikāciju, tostarp par tās viengabalainību un stabilitāti. Papildus terapeitiskajam gēnam norāda arī citu gēnu pilnīgu secību, regulētājelementus un vektora pamatuzbūvi.

b) Sniedz informāciju par tā vektora raksturojumu, kas izmantots gēna pārnesei un uzņemšanai. Šeit jāiekļauj tā fizikālķīmiskais un/vai bioloģiskais/imunoloģiskais raksturojums.

Par zālēm, kam gēnu pārnesei izmanto mikroorganismu, piem., baktērijas vai vīrusus (bioloģiskā gēnu pārnese), sniedz datus par vecāku celma patoģenēzi un par tā tropismu uz īpašiem audiem un šūnu tipiem, kā arī mijiedarbības šūnu atkarību no cikla.

Par zālēm, kam gēnu pārnesei neizmanto bioloģiskus līdzekļus, norāda atsevišķu komponentu un to kombināciju fizikālķīmiskās īpašības.

c) Šūnu banku vai sējmateriāla sērijas izveidošanas principus un raksturojumu pēc vajadzības attiecina uz gēnu terapijas zālēm.

d) Norāda rekombinantā vektora saimniekšūnu avotu.

▼M2

Dokumentē cilvēka avota raksturojumu, piem., vecumu, dzimumu, mikrobioloģisko un vīrusu analīžu rezultātus, izslēgšanas kritērijus un izcelsmes valsti.

Par dzīvnieku izcelsmes šūnām norāda sīku informāciju šādos jautājumos:

— dzīvnieku izcelsmes noteikšana,

— lopkopība un aprūpe,

— transgēnie dzīvnieki (izveidošanas metodes, transgēno šūnu raksturojums, iesprausto gēnu īpašības),

— pasākumi izcelsmes/donoru dzīvnieku infekciju novēršanai un uzraudzībai,

— testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem,

— aprīkojums,

— izejvielu un jēlvielu kontrole.

Dokumentē šūnu savākšanas metožu aprakstu, arī atrašanās vietu, audu veidu, apstrādes procesu, transportēšanu, glabāšanu un izsekojamību, kā arī savākšanas procesa laikā veiktās pārbaudes.

e) Vīrusu drošības novērtējums, kā arī produktu izsekojamība no donora līdz gatavajām zālēm ir būtiska iesniedzamās dokumentācijas daļa. Piem., jāizslēdz replicēties spējīgu vīrusu klātbūtne replicēties nespējīgu vīrusu vektoru bankās.

2. SOMATISKO ŠŪNU TERAPIJAS ZĀLES (CILVĒKU UN KSENOGĒNAS)

Šajā pielikumā somatisko šūnu terapijas zāles ir autologas (no paša pacienta), alogēnas (no cita cilvēka) vai ksenogēnas (no dzīvniekiem) somatiskas dzīvas šūnas, ko izmanto cilvēkiem un kā bioloģiskais raksturojums ir būtiski mainīts, ar tām manipulējot, lai gūtu terapeitisku, diagnostisku vai profilaktisku iedarbību ar metaboliskiem, farmakoloģiskiem vai imunoloģiskiem līdzekļiem. Šajā manipulācijā ir iekļauta autologo šūnu populāciju paplašināšana vai aktivizēšana *ex vivo* (piem., adoptīvā imūnterapija), ar medicīnas ierīcēm saistītu alogēno vai ksenogēno šūnu lietošana *ex vivo* vai *in vivo* (piem., mikrokapsulas, kompleksās matricas, kas bioloģiski noārdās vai nenoārdās).

Īpašas prasības šūnu terapijas zālēm attiecībā uz 3. moduli

Somatisko šūnu terapijas zāles ir šādas:

— šūnas, ar ko manipulē, lai kvalitatīvi vai kvantitatīvi pārveidotu to imunoloģiskās, metaboliskās vai citas funkcionālās īpašības,

— šūnas, ko šķiro, atlasa un ar ko manipulē, lai vēlāk ražošanas procesā iegūtu gatavās zāles,

— šūnas, ar ko manipulē un ko kombinē ar bezšūnu komponentiem (piem., bioloģiskās vai inertās matricas vai medicīnas ierīces) un kas parāda vielas paredzēto darbību gatavajās zālēs,

— autologo šūnu atvasinājumi, kas īpašu kultūru apstākļos izpaužas *in vitro*,

— šūnas, kas ir ģenētiski modificētas vai ar ko izdarītas citādas manipulācijas, lai tām izpaustos iepriekš neizpaudušās homoloģiskas vai nehomoloģiskas funkcionālās īpašības.

Visu ražošanas procesu no šūnu savākšanas no pacienta (autologa situācija) līdz pat injicēšanai pacientam uzskata par vienu intervenci.

Par citām zālēm nosaka šādus trīs ražošanas procesus:

— izejvielas – vielas, no kā ražo aktīvo vielu, t. i., orgāni, audi, ķermeņa šķidrumi vai šūnas,

— aktīvā viela – šūnas, ar ko izdarītas manipulācijas, šūnu lizāti, augoša šūnu kultūra un šūnas, ko izmanto kopā ar inertām matricām vai medicīnas ierīcēm,

— gatavās zāles – aktīvā viela tās galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā.

▼M2

a) Vispārīga informācija par aktīvo(–ajām) vielu(–ām)

Šūnu terapijas zāļu aktīvās vielas sastāv no šūnām, kas pēc pārstrādāšanās *in vitro* uzrāda profilaktiskas, diagnostiskas vai terapeitiskas īpašības, kas atšķiras no sākotnējām fizioloģiskajām vai bioloģiskajām īpašībām.

Šajā iedaļā apraksta attiecīgo šūnu un kultūru veidu. Dokumentē audus, orgānus vai bioloģiskos šķidrumus, no kā šūnas iegūtas, kā arī donoru materiālu autologās, alogēnās vai ksenogēnās īpašības un to ģeogrāfisko izcelsmi. Sīki apraksta šūnu savākšanu, paraugu atlasi un glabāšanu pirms turpmākas apstrādes. Attiecībā uz alogēnajām šūnām īpašu uzmanību pievērš pašiem pirmajiem procesa posmiem, kuros ietilpst donoru atlase. Norāda veikto manipulāciju veidu un par aktīvo vielu izmantoto šūnu fizioloģisko funkciju.

b) Informācija par aktīvās(–o) vielas(–u) izejmateriāliem

1. Cilvēka somatiskās šūnas

Cilvēka somatisko šūnu terapijas zāles gatavo no noteikta skaita dzīvotspējīgu šūnu (šūnu fonds), ko iegūst ražošanas procesā, kas sākas vai nu no cilvēka iegūtu orgānu vai audu līmenī, vai noteiktas šūnu bankas sistēmas līmenī, kur šūnu fonda pamatā ir nepārtrauktas šūnu līnijas. Šajā nodaļā aktīvā viela nozīmē cilvēka šūnu kultūras fondu, un gatavās zāles ir cilvēka šūnu kultūras fonds, kas sagatavots paredzētajai lietošanai medicīnā.

Pilnībā dokumentē izejvielas un visus ražošanas procesa posmus, kā arī vīrusu drošības aspektus.

1) Cilvēka izcelsmes orgāni, audi, ķermeņa šķidrumi un šūnas

Dokumentē cilvēka avota raksturojumu, piem., vecumu, dzimumu, mikrobioloģisko stāvokli, izslēgšanas kritērijus un izcelsmes valsti.

Dokumentē paraugu atlases aprakstu, arī vietu, veidu, apstrādes procesu, fondus, transportēšanu, glabāšanu un izsekojamību, kā arī veiktās atlasīto paraugu pārbaudes.

2) Šūnu banku sistēmas

Attiecīgās I daļā aprakstītās prasības attiecina uz šūnu banku sistēmas sagatavošanu un kvalitātes kontroli. Tas katrā ziņā var attiekties uz alogēnajām vai ksenogēnajām šūnām.

3) Palīgmateriāli vai medicīnas palīgierīces

Sniedz informāciju par visu jēlvielu izmantošanu (piem., citokīniem, augšanas faktoriem, barotnēm) vai par iespējamiem palīgproduktiem un medicīnas ierīcēm, piem., šūnu šķirošanas ierīcēm, bioloģiski saderīgiem polimēriem, matricām, šķiedrām, pērlītēm, un to bioloģisko saderību, funkcionalitāti, kā arī par infekcijas izraisītāju risku.

2. Dzīvnieku somatiskās šūnas (ksenogēnās)

Sniedz sīku informāciju par šādiem aspektiem:

— dzīvnieku izcelsmes noteikšana,

— lopkopība un aprūpe,

— ģenētiski modificēti dzīvnieki (izveidošanas metodes, transgēno šūnu raksturojums, iespraustо vai izņemto gēnu īpašības),

— pasākumi izcelsmes/donoru dzīvnieku infekciju novēršanai un pārraudzībai,

— testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, tostarp vertikāli pārnestajiem mikroorganismiem (arī endogēnajiem retrovīrusiem),

— aprīkojums,

— šūnu banku sistēmas,

— izejvielu un jēlvielu kontrole.

▼M2

a) Informācija par aktīvās(–o) vielas(–u) un gatavā produkta ražošanas procesu

Dokumentē dažādos ražošanas procesa posmus, piem., orgānu/audu disociāciju, attiecīgo šūnu populācijas atlasi, *in vitro* šūnu kultūru, šūnu transformāciju vai nu ar fizikālķīmiskiem aģentiem, vai gēnu pārnesi.

b) Aktīvās(–o) vielas(–u) raksturojums

Sniedz visu attiecīgo informāciju par attiecīgo šūnu populācijas identitāti (izcelsmes šūnas, saistītā citoģenētika, morfoloģiskā analīze), tīrību (nejaušas mikrobu vielas un šūnu piemaisījumi), potenci (noteikta bioloģiskā aktivitāte) un atbilstību (karioloģijas un tumoroģenēzes testi) paredzētajai lietošanai medicīnā.

c) Gatavo zāļu farmaceitiskā izstrāde

Papildus izmantotajai īpašajai lietošanas metodei (intravenozā infūzija, lokālā injekcija, transplantācijas ķirurģija) sniedz informāciju arī par iespējamo medicīnas palīgierīču izmantošanu (bioloģiski saderīgi polimēri, matricas, šķiedras, pērlītes) un to bioloģisko saderību un izturību.

d) Izsekojamība

Sniedz sīki izstrādātu shēmu, kas nodrošina produktu izsekojamību no donora līdz gatavajām zālēm.

3. ĪPAŠAS PRASĪBAS GĒNU TERAPIJAS UN ŠŪNU TERAPIJAS (CILVĒKU UN KSENOGĒNAS) ZĀLĒM SAISTĪBĀ AR 4. UN 5. MODULI

3.1. **4. modulis**

Ir zināms, ka parastās 4. modulī noteiktās prasības par zāļu pirmsklīnisko testēšanu ne vienmēr var būt piemērotas attiecībā uz gēnu un somatisko šūnu terapijas zālēm to unikālās un daudzveidīgās struktūras un bioloģisko īpašību dēļ, tai skaitā sugu izteiktā specifiskuma, subjektu specifiskuma, imunoloģisko barjeru un atšķirīgo plejotropisko atbilžu dēļ.

Motīvus, kas pamato pirmsklīnisko izstrādi, un kritērijus, kas izmantoti attiecīgu sugu un modeļu izvēlei, pienācīgi apraksta 2. modulī.

Var būt nepieciešams noteikt vai izstrādāt jaunus izpētes modeļus dzīvniekiem, lai zāļu pētījumos *in vivo* par darbību cilvēka organismā palīdzētu ekstrapolēt īpašus datus par funkcionāliem mērķa raksturlielumiem un toksicitāti. Sniedz zinātnisko pamatojumu attiecībā uz šo slimības modeļu izmantošanu dzīvniekiem, lai pamatotu koncepcijas par iedarbīgumu drošību un ticamību.

3.2. **5. modulis**

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu iedarbīgums jāpierāda, kā noteikts 5. modulī. Dažām zālēm un dažām terapeitiskajām indikācijām tomēr var būt neiespējami veikt parasto klīnisko izpēti. Visas atkāpes no spēkā esošajām pamatnostādnēm pamato 2. modulī.

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu klīniskajai izstrādei būs dažas īpašas pazīmes, jo aktīvajām vielām ir komplicētas un labilas īpašības. Nepieciešami papildu apsvērumi par šūnu dzīvotspēju, proliferāciju, migrāciju un diferenciāciju (somatisko šūnu terapija), par īpašajiem klīniskajiem apstākļiem, kādos zāles lieto, vai par gēnu ekspresijas darbības īpašo veidu (somatisko gēnu terapija).

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu tirdzniecības atļaujas pieteikumā jānorāda ar šādiem produktiem saistītie riski, ko var radīt iespējami infekcijas izraisītāju piemaisījumi. Īpaša uzmanība jāpievērš gan izstrādes agrīnajiem posmiem, tostarp donoru izvēlei šūnu terapijas zālēm, gan visai terapeitiskajai intervencei kopumā, arī zāļu pareizai apstrādei un lietošanai.

Turklāt pieteikuma 5. modulī jāiekļauj attiecīgie dati par pasākumiem, ko veic, lai uzraudzītu un kontrolētu dzīvo šūnu funkciju un attīstību recipientā, lai novērstu infekcijas izraisītāju pārnešanu uz recipientu un lai līdz minimumam samazinātu iespējamo risku sabiedrības veselībai.

▼M2

3.2.1. *Farmakoloģijas un iedarbīguma pētījumi ar cilvēkiem*

Farmakoloģijas pētījumiem ar cilvēkiem jāsniedz informācija par paredzēto darbības veidu, paredzēto iedarbīgumu, pamatojoties uz pamatotiem mērķa raksturlielumiem, biosadalījumu, atbilstošu devu, grafiku un lietošanas paņēmieniem vai lietošanas veidu, kāds vēlams iedarbīguma pētījumos.

Parastie farmakokinētikas pētījumi var būt nebūtiski attiecībā uz dažām uzlabotas terapeitiskās iedarbības zālēm. Dažreiz pētījumi ar veseliem brīvprātīgajiem nav iespējami, un noteikt devu un kinētiku klīniskajos pētījumos būs grūti. Tomēr jāpēta produkta izplatīšanās un darbība *in vivo*, tostarp šūnu proliferācija un darbība ilgā laikā, kā arī gēnu preparāta apmērs, izplatīšanās un vēlamās gēnu ekspresijas ilgums. Veic un vajadzības gadījuma izstrādā atbilstošus testus, lai izsekotu šūnu preparātu vai šūnu, kas cilvēka ķermenī izpauž vēlamo gēnu, kā arī lai uzraudzītu lietoto vai transficēto šūnu darbību.

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu iedarbīguma un drošības novērtējumā jāiekļauj rūpīgs terapeitiskās procedūras apraksts un novērtējums kopumā, arī īpaši lietošanas veidi (piem., šūnu transfekcija *ex vivo*, *in vitro* manipulācijas vai intervences metodes), kā arī iespējamo saistīto režīmu testēšana (tostarp imunitāti vājinoša, pretvīrusu, citotoksiskā apstrāde).

Visa procedūra ir jātestē klīniskajā izpētē un jāapraksta zāļu aprakstā.

3.2.2. *Drošība*

Izskata drošības jautājumus, kas saistīti ar imūnreakciju uz zālēm vai uz izpaustajiem proteīniem, imūno atgrūšanu, imūndepresiju un imūnizolācijas mehānismu iedalījumu.

Dažas uzlabotas gēnu terapijas zāles un somatisko šūnu terapijas zāles (piem., ksenogēno šūnu terapijas un dažas gēnu pārneses zāles) var saturēt daļiņas, kas spēj replicēties, un/vai infekcijas izraisītājus. Iespējams, jānovēro, vai pacientam neattīstās iespējamas infekcijas un/vai to patoloģiskas komplikācijas pirmsatļaujas un/vai pēcatļaujas posmā; iespējams, ka šī uzraudzība jāattiecina arī uz cilvēkiem, kam ir saskare ar pacientu, kā arī uz veselības aprūpes darbiniekiem.

Ja lieto dažas somatisko šūnu terapijas zāles un dažas gēnu pārneses zāles, pilnībā nevar izslēgt iespējami transmisīvu vielu piemaisījumu risku. Taču ar 3. modulī aprakstītajiem attiecīgajiem pasākumiem risku var mazināt.

Ražošanas procesā iekļautie pasākumi jāpapildina ar testēšanas metodēm, kvalitātes kontroles procesiem un atbilstošām uzraudzības metodēm, kas jāapraksta 5. modulī.

Iespējams, ka dažu uzlabotu somatisko šūnu terapijas zāļu lietošana uz laiku vai pastāvīgi atļaujama tikai iestādēs, kam ir dokumentēta kompetence un iekārtas, kas nodrošina īpašu pacientu drošības uzraudzību. Līdzīga pieeja iespējama noteiktām gēnu terapijas zālēm, ko saista ar tādu infekcijas izraisītāju iespējamo risku, kas spēj replicēties.

Attiecīgā gadījumā pieteikumā aplūko un pievērš uzmanību arī ilgstošas uzraudzības aspektiem par vēlīnu komplikāciju attīstību.

Attiecīgā gadījumā pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz sīki izstrādāts riska pārvaldības plāns, iekļaujot klīniskos un laboratorijas datus par pacientu, potenciālos epidemioloģiskos datus un, ja tas ir būtiski – datus no donora un recipienta audu paraugu arhīviem. Šāda sistēma ir nepieciešama, lai nodrošinātu zāļu izsekojamību un ātru reakciju uz šaubīgiem nevēlamiem notikumiem.

4. ĪPAŠAS PRASĪBAS KSENOTRANSPLANTĀCIJAS ZĀLĒM

Šajā pielikumā ksenotransplantācija nozīmē procedūru, kas ietver vai nu no dzīvniekiem iegūtu dzīvu audu vai orgānu, vai ar dzīvām ne cilvēka izcelsmes dzīvnieka šūnām, audiem vai orgāniem *ex vivo* saskarē bijušu cilvēka organisma šķidrumu, šūnu, audu vai orgānu transplantāciju, implantāciju vai infūziju recipientam cilvēkam.

Īpašu uzmanību pievērš izejvielām.

Tādēļ saskaņā ar īpašām pamatnostādnēm sniedz sīku informāciju par šādiem jautājumiem:

▼M2

— dzīvnieku izcelsmes noteikšana,

— lopkopība un aprūpe,

— ģenētiski modificēti dzīvnieki (izveidošanas metodes, transgēno šūnu raksturojums, iesprausto vai izņemto gēnu īpašības),

— pasākumi izcelsmes/donoru dzīvnieku infekciju novēršanai un uzraudzībai,

— testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem,

— aprīkojums,

— izejvielu un jēlvielu kontrole,

— izsekojamība.

▼B

II PIELIKUMS

A DAĻA

Atsauktās direktīvas ar secīgiem grozījumiem (minētas 128. pantā)

Padomes Direktīva 65/65/EEK (OV L 22, 9.2.1965., 369./65. lpp.)

Padomes Direktīva 66/454/EEK (OV 144, 5.8.1966., 2658./66. lpp.)

Padomes Direktīva 75/319/EEK (OV L 147, 9.6.1975., 13. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK (OV L 332, 28.11.1983., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 87/21/EEK (OV L 15, 17.1.1987., 36. lpp.)

Padomes Direktīva 89/341/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 11. lpp.)

Padomes Direktīva 92/27/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 8. lpp.)

Padomes Direktīva 93/39/EEK (OV L 214, 24.8.1993., 22. lpp.)

Padomes Direktīva 75/318/EEK (OV L 147, 9.6.1975., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK

Padomes Direktīva 87/19/EEK (OV L 15, 17.1.1987., 31. lpp.)

Padomes Direktīva 89/341/EEK

Komisijas Direktīva 91/507/EEK (OV L 270, 26.9.1991., 32. lpp.)

Padomes Direktīva 93/39/EEK

Komisijas Direktīva 1999/82/EK (OV L 243, 15.9.1999., 7. lpp.)

Komisijas Direktīva 1999/83/EK (OV L 243, 15.9.1999., 9. lpp.)

Padomes Direktīva 75/319/EEK

Padomes Direktīva 78/420/EEK (OV L 123, 11.5.1978., 26. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK

Padomes Direktīva 89/341/EEK

Padomes Direktīva 92/27/EEK

Padomes Direktīva 93/39/EEK

Komisijas Direktīva 2000/38/EK (OV L 139, 10.6.2000., 28. lpp.)

Padomes Direktīva 89/342/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 14. lpp.)

Padomes Direktīva 89/343/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 16. lpp.)

Padomes Direktīva 89/381/EEK (OV L 181, 28.6.1989., 44. lpp.)

Padomes Direktīva 92/25/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 92/26/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 5. lpp.)

Padomes Direktīva 92/27/EEK

Padomes Direktīva 92/28/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 13. lpp.)

Padomes Direktīva 92/73/EEK (OV L 297, 13.10.1992., 8. lpp.)

▼B

B DAĻA

Termiņi pārņemšanai attiecīgo valstu tiesību aktos (minēti 128. pantā)

Direktīva	Pārņemšanas termiņš
Direktīva 65/65/EEK	1966. gada 31. decembris
Direktīva 66/454/EEK	—
Direktīva 75/318/EEK	1976. gada 21. novembris
Direktīva 75/319/EEK	1976. gada 21. novembris
Direktīva 78/420/EEK	—
Direktīva 83/570/EEK	1985. gada 31. oktobris
Direktīva 87/19/EEK	1987. gada 1. jūlijs
Direktīva 87/21/EEK	1987. gada 1. jūlijs 1992. gada 1. janvāris ([1])
Direktīva 89/341/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/342/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/343/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/381/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 91/507/EEK	1992. gada 1. janvāris ([2]) 1995. gada 1. janvāris ([3])
Direktīva 92/25/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/26/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/27/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/28/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/73/EEK	1993. gada 31. decembris
Direktīva 93/39/EEK	1995. gada 1. janvāris ([4]) 1998. gada 1. janvāris ([5])
Direktīva 1999/82/EK	2000. gada 1. janvāris
Direktīva 1999/83/EK	2000. gada 1. marts
Direktīva 2000/38/EK	2001. gada 5. decembris

([1]) Pārņemšanas termiņš, ko piemēro Grieķijai, Spānijai un Portugālei.
([2]) Izņemot Pielikuma II daļas A iedaļas 3.3. punktu.
([3]) Pārņemšanas termiņš, ko piemēro pielikuma II daļas A iedaļas 3.3. punktam.
([4]) Izņemot attiecībā uz 1. panta 6. punktu.
([5]) Pārņemšanas termiņš, ko piemēro 1. panta 7. punktam.

▼B

III PIELIKUMS

ATBILSTĪBAS TABULA

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
1. panta 1. līdz 3. punkts	1. panta 1. līdz 3. punkts										
1. panta 4. punkts			Pielikums	1. panta 1. un 2. punkts							
1. panta 5. punkts											1. pants
1. panta 6. līdz 9. punkts					1. panta 2. punkts						
1. panta 10. punkts						1. panta 1. punkts					
1. panta 11. līdz 16. punkts			29.b panta 1. daļa								
1. panta 17. un 18. punkts							1. panta 2. punkts				
1. panta 19. punkts								1. panta 2. punkta otrais teikums			
1. panta 20. līdz 26. punkts									1. panta 2. punkts		
1. panta 27. punkts			8. panta 1. punkts								
1. panta 28. punkts			10. panta 1. punkts								
2. pants	2. panta 1. punkts										

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
3. panta 1. un 2. punkts	1. panta 4. un 5. punkts 2. panta 3. punkta pirmais ievilkums										
3. panta 3. un 4. punkts	2. panta 3. punkta otrais un trešais ievilkums										
3. panta 5. punkts					1. panta 1. punkts						
3. panta 6. punkts						1. panta 2. punkts					
4. panta 1. punkts					1. panta 3. punkts						
4. panta 2. punkts						1. panta 3. punkts					
4. panta 3. punkts	3. panta 2. daļa										
4. panta 4. punkts	6. pants										
5. pants	2. panta 4. punkts										
6. panta 1. punkts	3. panta 1. punkts										
6. panta 2. punkts					2. panta 1. teikums						
7. pants					2. panta 2. teikums						

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
8. panta 1. un 2. punkts	4. panta 1. un 2. punkts										
8. panta 3. punkta a) līdz e) apakšpunkts	4. panta 3. daļas 1. līdz 5. punkts	1. panta 1. daļa									
8. panta 3. punkta f) līdz i) apakšpunkts	4. panta 3. daļas 6. līdz 8.1. punkts										
8. panta 3. punkta j) līdz l) apakšpunkti	4. panta trešās daļas 9. līdz 11. punkts										
9. pants					3. pants						
10. panta 1. punkts	4. panta 3. daļas 8.2. punkts										
10. panta 2. punkts		1. panta 2. daļa									
11. panta 1. līdz 5.3. punkts	4.a panta 1. līdz 5.3. punkts										
11. panta 5.4 punkts	4.a panta 5.4 punkts			3. pants							
11. panta 5.5. līdz 6.4. punkts	4.a panta 5.5. līdz 6.4. punkts										
11. panta 6.5 punkts	4.a panta 6.6 punkts										
11. panta 7 punkts	4.a panta 6.5 punkts										

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
11. panta 8. līdz 9. punkts					4. pants						
12. panta 1. punkts			1. pants								
12. panta 2. un 3. punkts			2. pants								
13. pants											6. panta 1. un 2. punkts
14. panta 1. un 2. punkts											7. panta 1. un 4. punkts
14. panta 3. punkts											4. panta otrā daļa
15. pants											8. pants
16. pants											9. pants
17. pants	7. pants										
18. pants	7.a pants										
91. pants			4. pants								
20. pants			5. pants								
21. pants	4.b pants										
22. pants	10. panta 2. punkts										
23. pants	9.a pants										
24. pants	10. panta 1. punkts										
25. pants	9. pants										
26. pants	5. pants										
27. pants			8. pants								

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
28. panta 1. punkts			9. panta 3. punkts								
28. panta 2. punkts			9. panta 1. punkts								
28. panta 3. punkts			9. panta 2. punkts								
28. panta 4. punkts			9. panta 4. punkts								
29. pants			10. pants								
30. pants			11. pants								
31. pants			12. pants								
32. pants			13. pants								
33 pants			14. panta 1. punkts								
34. pants			14. panta 2. līdz 4. punkts								
35. pants			15. pants								
36. pants			15.a pants								
37. pants			15.b pants								
38. pants			15.c pants								
39. pants			14. panta 5. punkts								
40. pants			16. pants								
41. pants			17. pants								
42. pants			18. pants								
43. pants			20. panta 1. punkts								

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
44. pants			20. panta 2. punkts								
45. pants			20. panta 3. punkts								
46. pants			19. pants								
47. pants			19.a pants								
48. pants			21. pants								
49. pants			23. pants								
50. pants			24. pants								
51. panta 1. un 2. punkts			22. panta 1. punkts								
51. panta 3. punkts			22. panta 2. punkts								
52. pants			25. pants								
53. pants											3. pants
54. pants									2. panta 1. punkts		
55. pants									3. pants		
56. pants									4. panta 1. punkts		
57. pants									5. panta 2. punkts		
58. pants									6. pants		
59. pants									7. panta 1. un 2. punkts		
60. pants									5. panta 1.punkts un 9. pants		

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
61. pants									10. panta 1. līdz 4. punkts		
62. pants									2. panta 2. punkts un 7. panta 3. punkts		
63. panta 1. punkts									4. panta 2. punkts		
63. panta 2. punkts									8. pants		
63. panta 3. punkts									10. panta 5. punkts		
64. pants									11. panta 1. punkts		
65. pants									12. pants		
66. pants					5. pants						
67. pants					6. panta 1. punkts						
68. pants											2. panta 2. punkts
69. pants											7. panta 2. un 3. punkts
70. pants								2. pants			
71. pants								3. pants			
72. pants								4. pants			
73. pants								5. panta 1. punkts			
74. pants								5. panta 2. punkts			

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
75. pants								6. panta 2. punkts			
76. pants							2. pants				
77. pants							3. pants				
78. pants							4. panta 1. punkts				
79. pants							5. pants				
80. pants							6. pants				
81. pants							7. pants				
82. pants							8. pants				
83. pants							9. pants				
84. pants							10. pants				
85. pants											9. pants
86. pants										1. panta 3. un 4. punkts	
87. pants										2. pants	
88. pants										3. panta 1. līdz 6. punkts	
89. pants										4. pants	
90. pants										5. pants	
91. pants										6. pants	
92. pants										7. pants	
93. pants										8. pants	
94. pants										9. pants	
95. pants										10. pants	
96. pants										11. pants	

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
97. panta 1. līdz 4. punkts										12. panta 1. un 2. punkts	
97. panta 5. punkts										12. panta 4. punkts	
98. pants										13. pants	
99. pants										14. pants	
100. pants											6. panta 3. punkts
101. pants			29.e pants								
102. pants			29.a pants								
103. pants			29.c pants								
104. pants			29.d pants								
105. pants			29.f pants								
106. panta 1. punkts			29.g pants								
106. panta 2. punkts			29.b panta otrā daļa								
107. pants			29.h pants								
108. pants			29.i pants								
109. pants						3. panta 1. līdz 3. punkts					
110. pants						3. panta 4. punkts					
111. panta 1. punkts			26. panta pirmā un otrā daļa								
111. panta 2. punkts				4. panta 1. punkts							

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
111. panta 3. punkts			26. panta 3. daļa								
112. pants	8. pants		27. pants								
113. pants				4. panta 2. punkts		4. panta 2. punkts					
114. panta 1. punkts				4. panta 3. punkts							
114. panta 2. punkts						4. panta 3. punkts					
115. pants						4. panta 1. punkts					
116. pants	11. pants										
117. pants			28. pants								
118. pants			29. pants								
119. pants											4. panta 1. punkts
120. pants		2.a panta pirmā daļa									
121. pants		2.b pants	37.a pants								
122. pants			30. pants								
123. pants			33. pants								
124. pants											5. pants
125. pants	12. pants		31. pants				4. panta 2. punkts		11. panta 2. punkts	12. panta 3. punkts	
126. panta 1. daļa	21. pants										
126. panta 2. daļa			32. pants								
127. pants			28.a pants								

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
128. pants	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
129. pants	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
130. pants	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I pielikums		Pielikums									
II pielikums	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III pielikums	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—