Käesolev tekst on üksnes dokumenteerimisvahend ning sel ei ole mingit õiguslikku mõju. Liidu institutsioonid ei vastuta selle teksti sisu eest. Asjakohaste õigusaktide autentsed versioonid, sealhulgas nende preambulid, on avaldatud Euroopa Liidu Teatajas ning on kättesaadavad EUR-Lexi veebisaidil. Need ametlikud tekstid on vahetult kättesaadavad käesolevasse dokumenti lisatud linkide kaudu

►B

EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/83/EÜ,

6. november 2001,

inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta

(EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67)

Muudetud:

		Euroopa Liidu Teataja		
		nr	lehekülg	kuupäev
►M1	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2002/98/EÜ, 27. jaanuar 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Komisjoni direktiiv 2003/63/EÜ, 25. juuni 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2004/24/EÜ, 31. märts 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2004/27/EÜ, 31. märts 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1901/2006, 12. detsember 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1394/2007, 13. november 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2008/29/EÜ, 11. märts 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2009/53/EÜ, 18. juuni 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Komisjoni direktiiv 2009/120/EÜ, 14. september 2009	L 242	3	15.9.2009
►M10	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2010/84/EL, 15. detsember 2010	L 348	74	31.12.2010
►M11	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2011/62/EL, 8. juuni 2011	L 174	74	1.7.2011
►M12	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2012/26/EL, 25. oktoober 2012	L 299	1	27.10.2012
►M13	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2017/745, 5. aprill 2017	L 117	1	5.5.2017
►M14	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2019/5, 11. detsember 2018	L 4	24	7.1.2019
►M15	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2019/1243, 20. juuni 2019	L 198	241	25.7.2019
►M16	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv (EL) 2022/642, 12. aprill 2022	L 118	4	20.4.2022

Parandatud:

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

►C2 Parandus, ELT L 276, 21.10.2011, lk 63 (2010/84/EL)

►C3 Parandus, ELT L 238, 9.8.2014, lk 31 (2011/62/EL)

▼B

EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/83/EÜ,

6. november 2001,

inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta

I JAOTIS

MÕISTED

Artikkel 1

Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid.

▼M4

_____

2. *Ravim:*

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

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

▼B

3. *Aine:*

mis tahes aine olenemata selle päritolust, mis võib olla:

— inimpäritolu, näiteks

inimveri ja inimverepreparaadid,

— loomne päritolu, näiteks

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

— taimne päritolu, näiteks

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

— keemiline päritolu, näiteks

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

▼M11

3a. *Toimeaine:*

aine või ainete segu, mida kavatsetakse kasutada ravimi tootmisel ning millest saab tootmisprotsessis kõnealuse toote toimeaine, mille eesmärgiks on avaldada farmakoloogilist, immunoloogilist või ainevahetuslikku toimet füsioloogilise talitluse taastamiseks, parandamiseks või muutmiseks või anda meditsiiniline diagnoos.

3b. *Abiaine:*

ravimi koostisosa, mis ei ole toimeaine ega pakendmaterjal.

▼B

4. *Immunoloogiline ravim:*

vaktsiine, toksiine, seerumeid või allergeenpreparaate sisaldavad ravimid:

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

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

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

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

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

▼M6

4a. *Uudne ravim:*

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

▼M4

5. *Homöopaatiline ravim:*

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

▼B

6. *Radiofarmatseutiline preparaat:*

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

7. *Radionukliidi generaator:*

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

8. ►M4 *Komplekt* ◄*:*

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

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

▼B

9. *Radionukliidi eellane:*

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

10. *Inimverest ja inimese vereplasmast saadud ravimid:*

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

▼M10

11. *Kõrvaltoime:*

mürgine ja tahtmatu vastureaktsioon ravimi toimele.

▼B

12. *Raske kõrvaltoime:*

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

13. *Ootamatu kõrvaltoime:*

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

▼M10

_____

15. *Müügiloa saamisjärgne ohutusuuring:*

igasugune müügiluba omava ravimi alane uuring, mille eesmärk on teha kindlaks ravimiga seotud ohutegurid, nende iseloom ja ulatus, kinnitada ülevaadet ravimi ohutusest või mõõta riskijuhtimismeetmete tõhusust.

▼B

16. *Ravimite liigtarvitamine:*

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

17. *Ravimite hulgimüük:*

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

▼M11

17a. *Ravimite vahendamine:*

kõik toimingud, mis on seotud ravimite ostu ja müügiga, välja arvatud hulgimüük, mis ei hõlma füüsilist käitlemist ja mis seisnevad sõltumatult ja teise juriidilise või füüsilise isiku nimel peetavates läbirääkimistes.

▼B

18. *Avaliku teenindamise kohustus:*

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

▼M4

18a. *Müügiloa omaniku esindaja:*

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

▼B

19. *Ravimi retsept:*

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

▼M4

20. *Ravimi nimetus:*

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

▼B

21. *Üldnimetus:*

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

22. *Ravimi toimeainekogus:*

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

23. *Esmapakend:*

ravimiga vahetus kontaktis olev tootepakend või muu pakendiliik.

24. *Välispakend:*

pakend, mille sisse on asetatud esmapakend.

25. *Markeering:*

esma- või välispakendil esitatud teave.

▼B

26. *Infoleht:*

ravimiga kaasas olev leht, mis sisaldab kasutajale mõeldud teavet.

▼M14

26a. *Muudatus ja müügiloa tingimuste muudatus:*

muudatus andmete ja dokumentide sisus, millele on osutatud:

a) käesoleva direktiivi artikli 8 lõikes 3, artiklites 9–11 ja I lisas, määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 6 lõikes 2 ja määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7, ning

b) inimtervishoius kasutatava ravimi müügiloa andmise otsuse tingimustes, kaasa arvatud ravimi omaduste kokkuvõttes ja muudes müügiluba mõjutavates tingimustes, kohustustes või piirangutes, või märgistuse või infolehe muudatused, mis on seotud muudatustega ravimi omaduste kokkuvõttes.

▼M4

27. *Ravimiamet:*

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

28. *Ravimi kasutamisega seonduvad riskid:*

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

— kõik soovimatust keskkonnamõjust tulenevad riskid;

28a. *Riski ja kasulikkuse vahekord:*

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

▼M10

28b. *Riskijuhtimissüsteem:*

ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingute ja sekkumiste kogum, mis on kavandatud selleks, et teha kindlaks, iseloomustada, ennetada või minimeerida ravimitega seotud ohtusid, sealhulgas kõnealuste toimingute ja sekkumiste tõhususe hinnang.

28c. *Riskijuhtimiskava:*

riskijuhtimissüsteemi üksikasjalik kirjeldus.

28d. *Ravimiohutuse järelevalve süsteem:*

süsteem, mida kasutavad müügiloa omanikud ja liikmesriigid, et täita IX jaotises loetletud ülesandeid ja kohustusi, mis on ette nähtud müügiloa saanud ravimite ohutuse järelevalveks ja iga muutuse avastamiseks riski ja kasu suhtes.

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

▼**M10**

28e. *Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimik:*

üksikasjalik kirjeldus ühe või mitme ravimi ohutuse järelevalve süsteemi kohta, mida müügiloa omanik kasutab.

▼**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.

▼**M11**

33. *Võltsitud ravim:*

igasugune ravim, mille puhul on vääralt esitatud:

a) selle identsus, sealhulgas selle pakend ja märgistus, selle nimetus või selle koostis ükskõik millise koostisosa (sealhulgas ka abiainete) ja kõnealuse koostisosa koguse osas;

b) selle päritolu, sealhulgas selle tootja, selle tootjariik, selle päritoluriik, selle müügiloa omanik, või

c) selle taustandmed, sealhulgas kasutatud turustamiskanalitega seotud andmed ja dokumendid.

Käesolev määratlus ei hõlma tahtmatuid kvaliteedivigu ega mõjuta intellektuaalomandi õiguste rikkumisi.

▼B

II JAOTIS

REGULEERIMISALA

▼M4

Artikkel 2

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

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

▼M11

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

4. Lõige 1 ei piira artiklite 52b ja 85a kohaldamist.

▼B

Artikkel 3

Käesolevat direktiivi ei kohaldata:

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

▼M4

2. Iga ravim, mis on farmakopöa ettekirjutuste alusel apteegis valmistatud ja mida kavatsetakse tarnida otse kõnealuse apteegi teenindatavatele patsientidele (üldtuntud kui seeriaviisiline ravim);

3. Uurimis- ja arendusalasteks katsetusteks ettenähtud ravimite suhtes, ilma et see piiraks Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiivi 2001/20/EÜ liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes, ([1]) sätetega;

▼B

4. volitatud tootjale edasiseks töötlemiseks ettenähtud vahesaaduste suhtes;

5. kinniste kiirgusallikate kujul olevate radionukliidide suhtes;

▼M4

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

([1]) EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.

▼M6

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

Selliste toodete valmistamiseks annab loa liikmesriigi pädev asutus. Liikmesriigid tagavad, et jälgitavuse ja ravimiohutuse järelevalve siseriiklikud nõuded, samuti käesolevas lõikes toodud konkreetsed kvaliteedinõuded on samaväärsed ühenduse tasandil kehtestatutele nende uudsete ravimite osas, mille jaoks on vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrusele (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa ravimiamet, ([1]) vajalik luba.

▼B

Artikkel 4

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

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

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

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

▼M6

5. Käesoleva direktiivi ega ühegi käesolevas direktiivis viidatud määrusega ei piirata liikmesriikide selliste õigusaktide kohaldamist, millega keelustatakse või piiratakse mis tahes konkreetset tüüpi inimrakke või loomseid rakke sisaldavate, neist koosnevate või neist saadud ravimite müüki, tarnimist või kasutamist põhjendustel, mida ei ole ühenduse ülalmainitud õigusaktides käsitletud. Liikmesriigid teavitavad komisjoni oma asjakohastest õigusaktidest. Komisjon teeb selle teabe registri kujul avalikult kättesaadavaks.

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

▼M4

Artikkel 5

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

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

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

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

▼M16

Artikkel 5a

Erandina artiklist 6 võivad Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused lubada ajutiselt tarnida Põhja-Iirimaa patsientidele ravimit, mis kuulub määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 3 lõigetes 1 ja 2 osutatud kategooriatesse, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) Ühendkuningriigi pädev asutus on andnud asjaomasele ravimile müügiloa Ühendkuningriigi nende osade jaoks, mis ei ole Põhja-Iirimaa;

b) asjaomane ravim tehakse patsientidele või lõpptarbijatele kättesaadavaks üksnes Põhja-Iirimaa territooriumil ja seda ei tehta kättesaadavaks üheski liikmesriigis.

Ajutine müügiluba kehtib maksimaalselt kuus kuud. Olenemata kindlaksmääratud kehtivusajast kaotab ajutine müügiluba kehtivuse, kui asjaomasele ravimile on antud müügiluba vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklile 10 või kui sellise müügiloa andmisest on vastavalt nimetatud artiklile keeldutud.

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

▼B

III JAOTIS

TURULEVIIMINE

1. PEATÜKK

Müügiluba

Artikkel 6

▼M5

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

▼M4

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

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

▼B

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

Artikkel 7

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

Artikkel 8

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

2. Müügiloa võib anda ainult ühenduses asuvale taotlejale.

[1] ELT L 378, 27.12.2006, lk 1.

▼M16

2a. Erandina lõikest 2 võivad Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused anda müügiloa taotlejale, kes on asutatud Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

2b. Erandina lõikest 2 võivad Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused ning kuni 31. detsembrini 2024 Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused anda müügiloa kooskõlas käesoleva jaotise 4. peatükis sätestatud vastastikuse tunnustamise menetlusega või detsentraliseeritud menetlusega müügiloa hoidjatele, kes on asutatud Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused ning kuni 31. detsembrini 2024 Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused võivad pikendada müügilube, mis on antud enne 20. aprilli 2022 müügiloa hoidjatele, kes on asutatud Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Küprose, Iirimaa või Malta pädevate asutuste poolt esimese ja teise lõigu kohaselt antud või pikendatud müügiload kaotavad kehtivuse hiljemalt 31. detsembril 2026.

▼B

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

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

▼M4

b) ravimi nimetus;

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

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

▼B

d) tootmismeetodi kirjeldus;

e) näidustused, vastunäidustused ja kõrvaltoimed;

f) dosioloogia, ravimvorm, manustamisviis ja eeldatav säilimisaeg;

▼M4

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

h) tootja poolt kasutatud kontrollimismeetodite kirjeldus;

▼M11

ha) kirjalik kinnitus, et ravimi tootja on artikli 46 punkti f kohase auditi teel teinud kindlaks, et toimeaine tootja on järginud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid. Kirjalik kinnitus sisaldab viidet auditi toimumise kuupäevale ning kinnitust, et auditi tulemuse kohaselt vastab tootmine hea tootmistava põhimõtetele ja suunistele;

▼M4

i) järgmiste katsete ja uuringute tulemused:

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

— prekliinilised (toksikoloogilised ja farmakoloogilised) katsed,

— kliinilised uuringud;

▼M10

ia) kokkuvõte taotleja ravimiohutuse järelevalve süsteemi kohta, milles peavad olema järgmised elemendid:

— tõend selle kohta, et taotleja kasutab ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku teenuseid;

— liikmesriigid, kus on pädeva isiku asu- ja tegevuskoht;

— pädeva isiku kontaktandmed;

— taotleja allkirjastatud avaldus selle kohta, et taotlejal on vajalikud vahendid, et täita IX jaotises loetletud ülesandeid ja kohustusi;

— viide asjaomase ravimi ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku asukohale;

iaa) riskijuhtimissüsteemi kirjeldav riskijuhtimiskava, mille taotleja koostab asjaomase ravimi jaoks, koos kokkuvõttega;

▼M4

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

j) ravimi omaduste kokkuvõte vastavalt artiklile 11, ravimi välispakendi makett artiklis 54 sätestatud andmetega ja esmapakendi makett artiklis 55 sätestatud andmetega, koos artiklile 59 vastava infolehega;

▼B

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

▼M10

l) koopiad järgmistest dokumentidest:

— luba, mis on saadud teises liikmesriigis või kolmandas riigis, et lasta ravim turule, kokkuvõte ohutusandmetest, olemasolu korral perioodilistes ajakohastatud ohutusaruannetes ja võimalike kõrvaltoimete aruannetes leiduvatest andmetest, ning nende liikmesriikide nimekiri, kus vaadatakse läbi käesoleva direktiivi kohaselt esitatud loataotlusi;

— ravimi omaduste kokkuvõte, mille taotleja on esitanud kooskõlas artikliga 11 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 21, ning infoleht, mis on esitatud kooskõlas artikliga 59 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 61;

— liidus või kolmandas riigis loa andmisest keeldumise otsuse üksikasjad ja selle põhjendused;

▼M4

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

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

Punkti iaa esimeses lõigus osutatud riskijuhtimissüsteem peab olema proportsionaalne ravimi kohta kindlaks tehtud ohtudega ja võimalike ohtudega ning müügiloa saamisjärgsete ohutusandmete vajadusega.

Esimeses lõigus osutatud andmeid ajakohastatakse vajaduse korral.

▼B

Artikkel 9

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

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

— eluaadi või sublimaadi kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed.

([1]) EÜT L 18, 22.1.2000, lk 1.

▼M4

Artikkel 10

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

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

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

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

2. Käesolevas artiklis kasutatakse järgmisi mõisteid:

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

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

▼M4

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

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

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

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

Artikkel 10a

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

Artikkel 10b

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

▼M4

Artikkel 10c

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

Artikkel 11

Ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab järgmist teavet alltoodud järjekorras:

1. ravimi nimetus, millele järgneb toimeainekogus ja ravimvorm.

2. toimeainete ja abiaine komponentide kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, kuivõrd see on oluline ravimi nõuetekohaseks manustamiseks. Kasutatakse tavapärast üldnimetust või keemilist kirjeldust.

3. ravimvorm.

4. kliinilised andmed:

4.1. näidustused,

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

4.3. vastunäidustused,

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

4.5. koosmõju teiste ravimitega ja muud koosmõju vormid,

4.6. kasutamine raseduse ja imetamise ajal,

4.7. mõjud sõiduki juhtimise ja masinate käsitsemise võimele,

4.8. soovimatud mõjud,

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

▼M4

5. farmakoloogilised omadused:

   5.1. farmakodünaamilised omadused,

   5.2. farmakokineetilised omadused,

   5.3. prekliinilised ohutusandmed.

6. farmatseutilised andmed:

   6.1. abiainete loetelu,

   6.2. põhilised kokkusobimatuse juhud,

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

   6.4. säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud,

   6.5. pakendi liik ja sisu,

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

7. müügiloa omanik.

8. müügiloa number (numbrid).

9. esmase loa väljastamise või loa pikendamise kuupäev.

10. teksti läbivaatamise kuupäev.

11. kõik radiofarmatseutiliste preparaatide seesmise kiirguse dosimeetria üksikasjad.

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

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

▼M10

Määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 23 osutatud nimekirja kantud ravimite ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatakse järgmine märkus: „Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet”. Sellele märkusele eelneb must sümbol, millele on osutatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 23, ja järgneb asjakohane standardne selgitav lause.

▼M10

Kõikide ravimite puhul lisatakse standardtekst, milles selgesõnaliselt palutakse tervishoiutöötajatel teatada mis tahes võimalikest kõrvaltoimetest vastavalt artikli 107a lõikes 1 osutatud liikmesriigi spontaanse teatamise süsteemile. Võimaldatud on eri teatamisviisid, sh elektrooniline teatamine, vastavalt artikli 107a lõike 1 teisele lõigule.

▼M4

Artikkel 12

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

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

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

▼B

2. PEATÜKK

Homöopaatiliste ravimite suhtes kohaldatavad erisätted

▼M4

Artikkel 13

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

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

▼B

Artikkel 14

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

— neid manustatakse suu kaudu või välispidiselt,

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

▼B

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

▼M15

Sõltuvalt teaduse arengust on komisjonil õigus võtta kooskõlas artikliga 121a vastu delegeeritud õigusakte esimese lõigu kolmanda taande muutmiseks.

▼B

Liikmesriigid määravad registreerimise ajal kindlaks ravimi liigituse selle apteegist väljastamisel.

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

▼M4

_____

▼B

Artikkel 15

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

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

▼M4

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

▼B

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

— asjaomase ravimi tootmisluba,

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

▼M4

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

▼B

— ravimi püsivust käsitlevad andmed.

▼B

Artikkel 16

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

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

Sel juhul teavitab asjaomane liikmesriik komisjoni kehtivatest erieeskirjadest.

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

▼M3

PEATÜKK 2a

Traditsiooniliste taimsete ravimite suhtes kohaldatavad erisätted

Artikkel 16a

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

Artikkel 16b

1. Loa taotleja ja registripidaja registreeritakse ühenduses.

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

Artikkel 16c

1. Taotlusele tuleb lisada:

a) andmed ja dokumendid:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

Artikkel 16d

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

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

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

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

Artikkel 16e

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

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

b) näidustused ei vasta artiklis 16a sätestatud tingimustele;

c) toode võib tavalistes kasutustingimustes kahjulik olla;

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

▼M3

e) farmatseutilist kvaliteeti pole piisavalt tõestatud.

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

Artikkel 16f

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

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

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

Artikkel 16 g

▼M10

1. Käesoleva peatüki alusel registreeritava traditsioonilise kasutusviisi suhtes kohaldatakse analoogia põhjal käesoleva direktiivi artikli 3 lõikeid 1 ja 2, artikli 4 lõiget 4, artikli 6 lõiget 1, artiklit 12, artikli 17 lõiget 1, artikleid 19, 20, 23, 24, 25, 40 kuni 52, 70 kuni 85, 101 kuni 108b, artikli 111 lõikeid 1 ja 3, artikleid 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, artikli 126 teist lõiku ja artiklit 127 ning komisjoni 8. oktoobri 2003. aasta direktiivi 2003/94/EÜ, millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite ning inimestele mõeldud uuritavate ravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised ([1]).

▼M3

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

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

([1]) ELT L 262, 14.10.2003, lk 22.

▼M3

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

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

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

Artikkel 16h

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

a) lihtsustatud registreeringute suhtes:

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

— artiklist 16d tulenevate ülesannete täitmine,

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

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

Nimetatud komitee liikmeid võivad saata teaduslike või tehniliste erivaldkondade eksperdid.

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

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

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

Ravimtaimede monograafiad avaldatakse trükis.

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

▼M3

Artikkel 16i

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

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

▼B

3. PEATÜKK

Müügiloaga seotud menetlused

▼M4

Artikkel 17

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

Taotlused samale ravimile müügiloa saamiseks kahes või enamas liikmesriigis esitatakse vastavalt ►M10 artiklitele 28 ◄ – 39.

2. Kui liikmesriik avastab, et kõnealuse ravimi müügiloa taotlus on juba läbivaatamisel teises liikmesriigis, peatab asjaomane liikmesriik taotluse hindamise ja teavitab taotlejat ►M10 artiklite 28 ◄ – 39 kohaldamisest.

Artikkel 18

Kui liikmesriigile teatatakse vastavalt artikli 8 lõike 3 lõigule l, et teine liikmesriik on andnud loa ravimile, mille kohta on esitatud müügiloa taotlus asjaomases liikmesriigis, lükkab ta taotluse tagasi, välja arvatud juhul, kui see oli esitatud kooskõlas ►M10 artiklitega 28 ◄ – 39.

▼M16

Artikkel 18a

1. Erandina artikli 17 lõike 1 teisest lõigust, artikli 17 lõikest 2 ja artiklist 18, ei pea juhul, kui müügiloa taotlus esitatakse ühes või mitmes liikmesriigis ja Põhja-Iirimaa tarvis Ühendkuningriigis või kui see esitatakse Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigis sellisele ravimile, mida liikmesriigis juba uuritakse või millele on juba luba antud, taotlust Põhja-Iirimaa tarvis Ühendkuningriigi kohta esitama vastavalt artiklitele 28–39, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) Põhja-Iirimaa tarvis annab Ühendkuningriigi jaoks müügiloa Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus vastavalt liidu õigusele ning vastavus liidu õigusele on tagatud kõnealuse müügiloa kehtivusaja jooksul;

b) ravimid, millele Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus on andnud müügiloa, tehakse patsientidele või lõpptarbijatele kättesaadavaks üksnes Põhja-Iirimaa territooriumil ja neid ei tehta kättesaadavaks üheski liikmesriigis.

▼M16

2. Sellise ravimi müügiloa hoidja, millele on juba antud Põhja-Iirimaa tarvis müügiluba Ühendkuningriigi jaoks vastavalt artiklitele 28–39 enne 20. aprilli 2022, võib kõrvaldada Põhja-Iirimaa tarvis Ühendkuningriigi jaoks antud müügiloa vastastikuse tunnustamise menetlusest või detsentraliseeritud menetlusest ning esitada selle ravimi müügiloa taotluse Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutavatele pädevatele asutustele vastavalt lõikele 1.

▼B

Artikkel 19

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

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

2. ta võib esitada ravimi, selle lähteained ja vajaduse korral vahesaadused või muud koostisained kontrollimiseks ►M4 riiklikule ravimikontrolli laborile või liikmesriigi poolt selleks määratud laborile ◄, tagamaks et tootja kohaldatavad kontrollimeetodid, mida on kirjeldatud taotlusele lisatud andmetes vastavalt artikli 8 lõike 3 punktile h, on rahuldavad;

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

Artikkel 20

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et:

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

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

▼M16

Seoses kvaliteedikontrolliga, mida tehakse Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, selliste artiklis 127d osutatud loetellu kantud ravimite suhtes, millele komisjon ei ole luba andnud, võivad Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused ning kuni 31. detsembrini 2024 Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused otsustada, et tegemist on põhjendatud juhtumiga esimese lõigu punkti b tähenduses ning jätta juhtumipõhise hindamise tegemata tingimusel, et:

a) iga ravimipartii vabastab kasutamiseks asjatundja liidus või Põhja-Iirimaal asuvas tegevuskohas või asjatundja Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, asuvas tegevuskohas, kes kohaldab artiklis 51 sätestatud kvaliteedistandarditega samaväärseid kvaliteedistandardeid;

b) kvaliteedikontrolli tegeva kolmanda isiku määratud ettevõtte üle teostab järelevalvet Ühendkuningriigi pädev asutus, sealhulgas kohapealse kontrolli tegemise kaudu;

c) kui ravimipartii vabastab kasutamiseks asjatundja, kelle asu- või tegevuskoht on Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kinnitab tootmisloa hoidja, et 20. aprillil 2022 ei ole tema käsutuses asjatundjat, kelle asu- või tegevuskoht oleks liidus.

▼B

Artikkel 21

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

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

▼M10

3. Riiklikud pädevad asutused teevad viivitamata avalikkusele kättesaadavaks iga nendelt loa saanud ravimi müügiloa koos pakendi infolehe, ravimi omaduste kokkuvõttega ja tingimustega, mis on kehtestatud kooskõlas artiklitega 21a, 22 ja 22a, ning nende tingimuste täitmise tähtaegadega.

4. Riiklikud pädevad asutused koostavad asjaomase ravimi hindamisaruande ning farmatseutiliste ja prekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute tulemusi ning riskijuhtimise süsteemi ja ravimiohutuse järelevalve süsteemi käsitleva toimiku selgitused. Hindamisaruannet ajakohastatakse, kui saadakse uut teavet, mis on asjaomase ravimi kvaliteedi, ohutuse või tõhususe hindamise seisukohast oluline.

▼**M10**

Riiklikud pädevad asutused teevad hindamisaruande koos oma arvamuse põhjendusega viivitamata avalikkusele kättesaadavaks, olles eelnevalt eemaldanud kogu konfidentsiaalse sisuga teabe. Põhjendus esitatakse eraldi iga taotletud näidustuse kohta.

Avalik hindamisaruanne hõlmab kokkuvõtet, mis on koostatud avalikkusele arusaadaval viisil. Kokkuvõte sisaldab eelkõige osa, mis käsitleb ravimi kasutamistingimusi.

Artikkel 21a

Lisaks artiklis 19 sätestatule võib ravimi müügiloa anda ühel või mitmel järgmistest tingimustest:

a) riskijuhtimissüsteemi lisatava ravimi ohutut kasutamist tagavate teatavate meetmete võtmine;

b) müügiloa saamisjärgsete ohutusuuringute tegemine;

c) IX jaotises sätestatud kohustustest rangemate kohustuste täitmine seoses võimaliku kõrvaltoime registreerimise või võimalikust kõrvaltoimest teatamisega;

d) muud tingimused või piirangud, mis on seotud ravimi ohutu ja tõhusa kasutamisega;

e) piisava ravimiohutuse järelevalve süsteemi olemasolu;

f) müügiloa saamisjärgsete tõhususuuringute tegemine, kui on ilmnenud probleemid seoses ravimi tõhususe teatud aspektidega ja need saab lahendada alles pärast ravimi turulelaskmist. Selliste uuringute tegemise kohustus põhineb artikli 22b kohaselt vastu võetud delegeeritud õigusaktidel, võttes arvesse artiklis 108a osutatud teaduslikke juhendeid.

Müügiloas sätestatakse nende tingimuste täitmise tähtajad, kui selleks on vajadus.

Artikkel 22

Erandlikel asjaoludel ning pärast taotlejaga konsulteerimist võib müügiloa andmise siduda teatavate tingimustega, mis on eelkõige seotud asjaomase ravimi ohutusega, riiklike pädevate asutuste teavitamisega kõigist ravimi kasutamisega seotud vahejuhtumitest ja võetavate meetmetega.

▼**M10**

Müügiloa võib anda üksnes juhul, kui taotleja suudab näidata, et objektiivsetel ja tõendatavatel põhjustel ei ole tal võimalik esitada täielikke andmeid asjaomase ravimi tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes; nimetatud loa andmine peab toetuma ühele I lisas sätestatud põhjendustest.

Müügiloa pikendamine seotakse nimetatud tingimuste iga-aastase läbivaatamisega.

Artikkel 22a

1. Pärast müügiloa andmist võib riiklik pädev asutus kehtestada kohustuse, et müügiloa omanik:

a) korraldaks müügiloa saamisjärgse ohutusuuringu, kui loa saanud ravimi ohutuse suhtes on kahtlusi. Kui sama kahtlus esineb rohkem kui ühe ravimi puhul, julgustab riiklik asutus pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteega konsulteerimist asjaomaseid müügiloa omanikke korraldama ühise müügiloa saamisjärgse ohutusuuringu;

b) korraldaks müügiloa saamisjärgse tõhususuuringu, kui haiguse mõistmisest või kliinilisest metoodikast nähtub, et varasemaid tõhusushinnanguid tuleks märkimisväärselt muuta. Müügiloa saamisjärgse tõhususuuringu tegemise kohustus põhineb artikli 22b kohaselt vastu võetud delegeeritud õigusaktidel, võttes arvesse artiklis 108a osutatud teaduslikke juhendeid.

Sellise kohustuse kehtestamist põhjendatakse nõuetekohaselt, see esitatakse kirjalikult ja see sisaldab uuringu eesmärke ning selle läbiviimise ja tulemuste esitamise tähtaegu.

2. Riiklik pädev asutus annab müügiloa omanikule võimaluse esitada tema poolt kindlaksmääratud tähtaja jooksul kehtestatud kohustuse kohta kirjalikke vastuväiteid, kui müügiloa omanik esitab sellekohase taotluse 30 päeva jooksul alates kohustuse kohta kirjaliku teate saamisest.

3. Müügiloa omaniku antud kirjalike vastuväidete põhjal teeb riiklik pädev asutus otsuse, kas kohustus tühistada või seda kinnitada. Kui riiklik pädev asutus kohustust kinnitab, tuleb müügiluba muuta ja lisada sellesse müügiloa omamise tingimusena kõnealune kohustus, ning ajakohastada asjakohasel viisil riskijuhtimissüsteemi.

Artikkel 22b

1. Et teha kindlaks olukorrad, kus käesoleva direktiivi artiklite 21a ja 22a alusel on vaja läbi viia müügiloa saamisjärgseid tõhususuuringuid, võib komisjon võtta kooskõlas artikliga 121a ning vastavalt artiklites 121b ja 121c sätestatud tingimustel vastu delegeeritud õigusakte artiklite 21a ja 22a sätete täiendamise meetmete kohta.

2. Selliste delegeeritud õigusaktide vastuvõtmisel toimib komisjon käesoleva direktiivi sätete kohaselt.

Artikkel 22c

1. Müügiloa omanik lisab riskijuhtimissüsteemi kõik artiklites 21a, 22 ja 22a osutatud nõuded.

▼M10

2. Liikmesriigid teatavad ravimiametile igast müügiloast, mis on välja antud artiklites 21a, 22 või 22a sätestatud tingimuste alusel.

Artikkel 23

1. Müügiloa omanik võtab pärast müügiloa saamist artikli 8 lõike 3 punktidega d ja h ettenähtud tootmis- ja kontrollimeetodite puhul arvesse teaduse ja tehnika arengut ning teeb muudatused, mis on vajalikud ravimi tootmiseks ja kontrollimiseks üldtunnustatud teaduslike meetodite kohaselt.

Nimetatud muudatused kiidab heaks asjaomase liikmesriigi pädev asutus.

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

Müügiloa omanik teavitab riiklikku pädevat asutust viivitamata kõikidest keeldudest või piirangutest, mille on seadnud mis tahes riigi pädevad asutused, kus ravimit turustatakse, ning kogu muust uuest teabest, mis võib mõjutada asjaomase ravimi kasulikkuse ja ohtlikkuse hindamist. Nimetatud teave peab hõlmama kõikide näidustuste suhtes ja kõikides elanikkonna rühmades tehtud kliiniliste uuringute või muude uuringute nii positiivseid kui ka negatiivseid tulemusi, olenemata sellest, kas need on müügiloaga seotud või mitte, samuti andmeid ravimi kasutuse kohta, kui selline kasutus ei ole müügiloa tingimustes nimetud.

3. Müügiloa omanik tagab, et ravimi kirjeldust ajakohastatakse vastavalt uusimatele teaduslikult põhjendatud teadmistele, kaasa arvatud hindamiste tulemused ja soovitused, mis on avaldatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 26 kohaselt loodud Euroopa ravimite veebiportaalis.

4. Riski ja kasu suhte pideva hindamise võimaldamiseks võib riiklik pädev asutus nõuda igal ajal müügiloa omanikult andmete esitamist, mis tõendavad, et riski ja kasu suhe on jäänud soodsaks. Müügiloa omanik vastab igale sellisele taotlusele täielikult ja viivitamata.

Riiklik pädev asutus võib müügiloa omanikult igal ajal nõuda ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku koopiat. Müügiloa omanik esitab kõnealuse koopia hiljemalt seitsmendal päeval pärast nõude esitamist.

▼M4

Artikkel 23a

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

▼M12

Juhul kui ravimi turustamine liikmesriigis ajutiselt või püsivalt lõpetatakse, teavitab müügiloa omanik nimetatud liikmesriigi pädevat asutust. Teade edastatakse, välja arvatud eriolukordades, vähemalt kaks kuud enne toote turustamise katkestamist. Müügiloa omanik teatab kooskõlas artikli 123 lõikega 2 pädevale asutusele kõnealuse meetme põhjused.

▼M4

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

▼M8

Artikkel 23b

▼M14

1. Muudatused jagatakse erinevatesse kategooriatesse sõltuvalt riskist rahvatervisele ning võimalikust mõjust asjaomase ravimi kvaliteedile, ohutusele ja tõhususele. Kategooriad ulatuvad müügiloa tingimuste muudatustest, millel on suurim võimalik mõju ravimi kvaliteedile, ohutusele või tõhususele, kuni muudatusteni, millel vastav mõju puudub või on minimaalne.

2. Muudatuste taotluste läbivaatamise menetlused on proportsionaalsed kaasneva riski ja mõjuga. Kõnealused menetlused ulatuvad neist, mis võimaldavad rakendamist üksnes pärast täielikul teaduslikul hinnangul põhinevat heakskiitu, kuni nendeni, mis võimaldavad kohest rakendamist ja hilisemat pädeva asutuse teavitamist müügiloa omaniku poolt.

2a. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 121a vastu delegeeritud õigusakte käesoleva direktiivi täiendamiseks, et:

a) sätestada kategooriad, millesse muudatused jagatakse, ning

b) kehtestada müügiloa tingimuste muudatuste taotluste läbivaatamise menetlused.

3. Käesolevas artiklis osutatud delegeeritud õigusaktide vastuvõtmisel püüab komisjon tagada võimalust esitada üks ühine taotlus mitme müügiloa tingimustes ühe või mitme samasisulise muudatuse tegemiseks.

4. Liikmesriik võib jätkuvalt kohaldada komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 ([1]) jõustumise ajal kehtivaid siseriiklikke sätteid muudatuste kohta nende müügilubade suhtes, mis on antud enne 1. jaanuari 1998 ravimitele, millel on müügiluba üksnes kõnealuses liikmesriigis. Kui ravimile, mida reguleerivad siseriiklikud sätted vastavalt käesolevale artiklile, antakse hiljem müügiluba teises liikmesriigis, kohaldatakse kõnealuse ravimi suhtes määrust (EÜ) nr 1234/2008 alates kõnealusest kuupäevast.

([1]) Komisjoni 24. novembri 2008. aasta määrus (EÜ) nr 1234/2008, mis käsitleb inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist (ELT L 334, 12.12.2008, lk 7).

▼M8

5. Kui liikmesriik otsustab jätkata siseriiklike sätete kohaldamist lõike 4 kohaselt, teavitab ta sellest komisjoni. Kui komisjoni ei ole teavitatud 20. jaanuariks 2011, kohaldatakse ►M14 Regulation (EC) No 1234/2008 ◄.

▼M4

Artikkel 24

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

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

▼M10

Selleks esitab müügiloa omanik riiklikule pädevale asutusele kvaliteeti, ohutust ja tõhusust käsitlevate dokumentide koondi, sealhulgas võimalike kõrvaltoimete aruannetes ja IX jaotise kohaselt esitatud perioodilistes ajakohastatud ohutusaruannetes sisalduvate andmete hindamise tulemused, samuti info kõigi müügiloa väljastamise järel tehtud muudatuste kohta, vähemalt üheksa kuud enne müügiloa kehtivuse lõppemist vastavalt lõikele 1.

3. Pärast pikendamist on müügiloa kehtivus tähtajatu, välja arvatud juhul, kui riiklik pädev asutus otsustab ravimiohutuse järelevalvest, sealhulgas ebapiisava hulga patsientide kokkupuutest ravimiga tingitud põhjustel pikendada luba veel kord viieks aastaks vastavalt lõikele 2.

▼M4

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

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

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

▼B

Artikkel 25

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

▼M4

Artikkel 26

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

a) riski ja kasulikkuse vahekorda ei peeta soodsaks; või

b) taotleja ei ole ravimi tõhusust piisavalt põhjendanud; või

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

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

Artikkel 27

▼M10

1. Moodustatakse koordineerimisgrupp, millel on järgmised ülesanded:

a) käsitleda kõiki küsimusi seoses ravimi müügiloa väljastamisega kahes või enamas liikmesriigis vastavalt 4. peatükis sätestatud menetlustele;

b) vastavalt artiklitele 107c, 107e, 107 g, 107k ja 107q uurida liikmesriikides müügiloa saanud ravimite ohutuse järelevalve küsimusi;

c) uurida küsimusi, mis on seotud liikmesriikides välja antud müügilubades vastavalt artikli 35 lõikele 1 tehtavate muudatustega.

Ravimiamet moodustab selle koordineerimisgrupi sekretariaadi.

Ravimiohutuse järelevalvega seotud ülesannete täitmisel, sh riskijuhtimissüsteemide heakskiitmine ja nende tõhususe järelevalve osas, toetub koordineerimisgrupp määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 56 lõike 1 punktis aa ettenähtud ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikele hinnangutele ja soovitustele.

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

Koordineerimisgrupi liikmed ja eksperdid tuginevad teaduslikele andmetele ja regulatsioonivahenditele, mida saavad kasutada riiklikud pädevad asutused. Riiklikud pädevad asutused jälgivad läbiviidud hindamise teaduslikku taset ning aitavad kaasa koordineerimisgrupi nimetatud liikmete ja ekspertide tegevusele.

Määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklit 63 kohaldatakse koordineerimisgrupi suhtes selle liikmete tegevuse sõltumatuse ja arusaadavuse osas.

▼M4

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

▼M10

4. Ravimiameti tegevdirektoril, tema esindajal või komisjoni esindajatel on õigus osa võtta kõikidest koordineerimisgrupi koosolekutest.

5. Koordineerimisgrupi liikmed tagavad, et koordineerimisgrupi ja riiklike pädevate asutuste, sealhulgas müügilubadega seotud nõuandeasutuste ülesanded on asjakohaselt koordineeritud.

6. Kui käesolevas direktiivis ei ole sätestatud teisiti, teevad koordineerimisgrupis esindatud liikmesriigid kõik jõupingutused võetavate meetmete osas üksmeelsele seisukohale jõudmiseks. Kui üksmeelt ei saavutata, tehakse otsus koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide enamuse seisukoha järgi.

7. Koordineerimisgrupi liikmetelt nõutakse isegi pärast kohustuste lõppemist, et nad ei avaldaks mingit ametisaladuseks peetavat teavet.

4. PEATÜKK

Vastastikuse tunnustamise menetlus ja detsentraliseeritud menetlus

▼M4

Artikkel 28

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

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

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

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

▼M4

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

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

Artikkel 29

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

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

3. Koordineerimisgrupis annavad kõik lõikes 1 viidatud liikmesriigid oma parima, et saavutada kokkulepe taotluse suhtes võetavate meetmete osas. Nad annavad taotlejale võimaluse avaldada oma arvamust suuliselt või kirjalikult. Kui liikmesriigid saavutavad kokkuleppe 60 päeva jooksul alates lahkarvamuste ilmnemisest, fikseerib võrdlusliikmesriik kõikide osapoolte nõusoleku, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat. Kohaldatakse artikli 28 lõiget 5.

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

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

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

▼M4

Artikkel 30

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

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

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

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

Artikkel 31

1. ►M10 Liikmesriigid, komisjon, müügiloa taotleja või selle omanik suunavad liidu huvidega seotud erijuhtudel küsimuse komiteele artiklites 32, 33 ja 34 sätestatud korra kohaldamiseks, enne kui tehakse otsus müügiloa taotluse, selle peatamise või tühistamise või müügiloa andmiseks vajalikuks peetavate muudatuste tegemise kohta. ◄

▼M10

Kui suunamise aluseks on müügiloa saanud ravimi ravimiohutuse järelevalvega seotud andmete hindamine, suunatakse küsimus ravimiohutuse riskihindamise komiteele ja võib kohaldada artikli 107j lõiget 2. Ravimiohutuse riskihindamise komitee esitab soovituse artiklis 32 sätestatud korras. Lõplik soovitus edastatakse inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele või vastavalt vajadusele koordineerimisgrupile ning kohaldatakse artiklis 107k sätestatud menetlust.

▼M12

Juhul kui on täidetud üks artikli 107i lõikes 1 loetletud tingimustest, kohaldatakse siiski artiklites 107i–107k sätestatud menetlust.

▼M4

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

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

▼M12

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

Sellisel juhul kohaldatakse kõnealuste ravimite suhtes artiklit 35 ainult juhul, kui nad on hõlmatud käesolevas peatükis kirjeldatud loamenetlusega.

Kui käesoleva artikli kohaselt algatatud menetluse kohaldamisalasse kuulub ravimivalik või ravimiklass, kaasatakse menetlusse ka määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt lubatud ravimid, mis kuuluvad sellesse ravimivalikusse või ravimiklassi.

3. Piiramata lõike 1 kohaldamist, võib liikmesriik juhul, kui mõnes menetluse etapis on vaja võtta kiireloomulisi meetmeid rahvatervise kaitseks, peatada müügiloa ja keelata asjaomase ravimi kasutamise oma territooriumil kuni lõpliku otsuse vastuvõtmiseni. Liikmesriik teavitab meetme põhjustest komisjoni, ametit ja teisi liikmesriike hiljemalt kõnealuse meetme võtmisele järgneval tööpäeval.

4. Kui käesoleva artikli alusel algatatud menetluse kohaldamisalasse, mis on kindlaks määratud kooskõlas lõikega 2, kuuluvad määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt lubatud ravimid, võib komisjon juhul, kui mõnes menetluse etapis on vaja võtta kiireloomulisi meetmeid rahvatervise kaitseks, peatada asjaomaste ravimite müügiload ja keelata nende ravimite kasutamise kuni lõpliku otsuse vastuvõtmiseni. Komisjon teavitab ametit ja liikmesriike meetme põhjustest hiljemalt kõnealuse meetme võtmisele järgneval tööpäeval.

▼M4

Artikkel 32

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

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

Eriolukorras võib komitee esimehe ettepanekul kokku leppida lühema tähtaja.

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

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

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

▼M4

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

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

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

a) taotlus ei vasta loa väljastamise kriteeriumidele; või

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

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

d) müügiluba tuleks peatada, muuta või tühistada.

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

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

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

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

a) artiklis 11 nimetatud ravimi omaduste kokkuvõtte projekt;

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

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

d) markeeringu ja infolehe kavandatav tekst.

▼B

Artikkel 33

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

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

▼B

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

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

▼M4

Artikkel 34

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

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

Need kohandused hõlmavad järgmist:

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

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

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

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

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

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

▼M12

Kui vastavalt käesoleva direktiivi artikli 31 lõike 2 kolmandale lõigule kuuluvad artikli 31 alusel algatatud menetluse kohaldamisalasse määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt lubatud ravimid, teeb komisjon vajaduse korral otsuse müügilubasid muuta, need peatada või tühistada või keelduda asjaomaseid müügilubasid pikendamast.

▼B

Artikkel 35

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

Artikkel 37

►M12 Artiklit 35 kohaldatakse ◄ analoogia põhjal ravimite suhtes, millele liikmesriigid on direktiivi 87/22/EMÜ artikli 4 kohaselt esitatud komitee arvamuse alusel andnud loa enne 1. jaanuari 1995.

Artikkel 38

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

▼M4

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

Artikkel 39

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

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

▼B

IV JAOTIS

TOOTMINE JA IMPORTIMINE

Artikkel 40

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

▼M16

1a. Erandina käesoleva artikli lõikest 1 lubavad Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused ning kuni 31. detsembrini 2024 Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused importida ravimeid Ühendkuningriigi nendest osadest, mis ei ole Põhja-Iirimaa, sellistel hulgimüügiluba omavatel hulgimüüjatel vastavalt artikli 77 lõikele 1, kellel ei ole asjaomast tootmisluba, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

▼M16

a) ravimid on läbinud kvaliteedikontrolli kas liidus, nagu on sätestatud artikli 51 lõikes 3, või Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kooskõlas artikli 20 esimese lõigu punktiga b;

b) ravimipartiid on vabastanud kasutamiseks asjatundja liidus kooskõlas artikli 51 lõikega 1 või ravimite puhul, millele on loa andnud Küprose, Iirimaa ja Malta pädevad asutused ning Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, kohaldades artikli 51 lõikes 1 sätestatud kvaliteedistandarditega samaväärseid kvaliteedistandardeid;

c) asjaomasele ravimile on müügiloa kooskõlas liidu õigusega andnud liikmesriigi pädev asutus või Euroopa Komisjon või Põhja-Iirimaal turule lastavate ravimite puhul Ühendkuningriigis Põhja-Iirimaa eest vastutav pädev asutus;

d) ravimid tehakse kättesaadavaks üksnes patsientidele või lõpptarbijatele liikmesriigis, kuhu ravimid imporditakse, või kui need imporditakse Põhja-Iirimaale, tehakse need kättesaadavaks üksnes Põhja-Iirimaa patsientidele või lõpptarbijatele;

e) ravimid on varustatud artikli 54 punktis o osutatud turvaelementidega.

Artikli 80 esimese lõigu punkti b ei kohaldata impordi suhtes, mis vastab käesoleva lõike esimeses lõigus sätestatud tingimustele.

▼B

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

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

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

▼M16

3a. Ravimipartiide puhul, mis eksporditakse liikmesriigist Ühendkuningriigi nendesse osadesse, mis ei ole Põhja-Iirimaa, ning imporditakse seejärel Põhja-Iirimaale või kuni 31. detsembrini 2024 Küprosele, Iirimaale või Maltale, ei nõuta importimisel artikli 51 lõike 1 esimeses ja teises lõigus nimetatud kontrolli, kui need partiid on läbinud sellise kontrolli mõnes liikmesriigis enne eksportimist Ühendkuningriigi nendesse osadesse, mis ei ole Põhja-Iirimaa, ja kui neile on lisatud artikli 51 lõike 1 kolmandas lõigus osutatud kontrollaktid.

▼M11

4. Liikmesriigid sisestavad käesoleva artikli lõikes 1 nimetatud loaga seotud teabe liidu andmebaasi, millele on osutatud artikli 111 lõikes 6.

▼B

Artikkel 41

Tootmisloa saamiseks peab taotleja täitma vähemalt järgmised nõuded:

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

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

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

Taotleja esitab oma taotluses eespool nimetatud nõuete täitmist tõendavad dokumendid.

Artikkel 42

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

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

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

Artikkel 43

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

Artikkel 44

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

▼B

Artikkel 45

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

Artikkel 46

Tootmisloa omanik on kohustatud vähemalt järgmiseks:

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

b) realiseerima lubatud ravimeid ainult kooskõlas asjaomaste liikmesriikide õigusaktidega;

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

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

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

▼M11

f) järgima ravimite hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid ning kasutama ainult toimeaineid, mis on valmistatud toimeainete hea tootmistava kohaselt ja mille turustamine toimub toimeainete heade turustamistavade kohaselt. Selleks korraldab tootmisloa omanik toimeainete tootja ja turustajate tootmis- ja turustamiskohtades auditi, et kontrollida, kas toimeainete tootja ja turustajad järgivad head tootmistava ja häid turustamistavasid. Tootmisloa omanik kontrollib seda ise või, ilma et see piiraks tema käesoleva direktiivi kohaseid kohustusi, tellib selle lepinguliselt töövõtjalt.

Tootmisloa omanik tagab, et abiained sobivad ravimites kasutamiseks, tehes kindlaks, missugune on asjakohane hea tootmistava. See tehakse kindlaks nõuetekohase riskihindamise alusel vastavalt artikli 47 viiendas lõigus osutatud kohaldatavatele suunistele. Kõnealune riskihindamine võtab arvesse teiste asjakohaste kvaliteedisüsteemide nõudeid, samuti abiainete päritolu ja nende kavandatavat kasutusala ning varasemaid kvaliteedivigu. Tootmisloa omanik tagab, et vastavalt kindlaks tehtud asjakohast head tootmistava rakendatakse. Tootmisloa omanik dokumenteerib käesoleva lõigu alusel võetud meetmed;

▼M11

g) teatama pädevale asutusele ja müügiloa omanikule viivitamatult, kui ta saab teada, et tema tootmisloa alla kuuluvad ravimid on või võivad olla võltsitud, sõltumata sellest, kas nimetatud ravimeid levitati seadusliku tarneahela kaudu või ebaseaduslikul teel, sealhulgas ebaseaduslik müük infoühiskonna teenuste vahendusel;

h) kontrollima, et tootjad, importijad ja hulgimüüjad, kellelt nad toimeaineid hangivad, on oma asukohaliikmesriigi pädevas asutuses registreeritud;

i) kontrollima toimeainete ja abiainete ehtsust ja kvaliteeti.

▼M4

Artikkel 46a

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

▼M15

2. Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 121a vastu delegeeritud õigusakte lõike 1 muutmiseks, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.

▼M11

Artikkel 46b

1. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed tagamaks, et nende territooriumil toimuv toimeainete, sealhulgas ekspordiks ettenähtud toimeainete tootmine, import ja turustamine vastab toimeainete heale tootmistavale ja headele turustamistavadele.

2. Toimeaineid võib importida ainult juhul, kui on täidetud järgmised tingimused:

a) toimeained on toodetud vastavalt hea tootmistava normidele, mis on vähemalt võrdväärsed liidu poolt artikli 47 kolmanda lõigu kohaselt kehtestatud normidega, ning

b) toimeainetega on kaasas eksportiva kolmanda riigi pädeva asutuse kirjalik kinnitus järgmise kohta:

   i) eksporditavat toimeainet tootvale tehasele kohaldatavad hea tootmistava normid on vähemalt võrdväärsed artikli 47 kolmanda lõigu kohaselt liidus kehtestatud normidega;

   ii) asjaomases tehases teostatakse regulaarset, ranget ja läbipaistvat kontrolli ja rakendatakse tõhusalt head tootmistava, sealhulgas tehakse korduvaid ja etteteatamata inspektsioone, et tagada rahvatervise kaitse vähemalt liiduga võrdväärsel tasemel;

▼M11

iii) rikkumistega seotud teabe ilmnemisel edastab eksportiv kolmas riik selle teabe viivitamata liidule.

See kirjalik kinnitus ei piira artiklis 8 ja artikli 46 punktis f sätestatud kohustusi.

3. Käesoleva artikli lõike 2 punktis b sätestatud nõuet ei kohaldata, kui eksportiv riik on kantud artiklis 111b osutatud nimekirja.

4. Erandkorras ning kui see on vajalik ravimite kättesaadavuse tagamiseks, võib iga liikmesriik pärast seda, kui üks liikmesriikidest on toimeainet ekspordiks tootvat tehast inspekteerinud ja leidnud, et see vastab artikli 47 kolmanda lõigu kohaselt kehtestatud hea tootmistava põhimõtetele ja suunistele, loobuda käesoleva artikli lõike 2 punktis b sätestatud nõudest ajavahemikuks, mis ei ületa hea tootmistava sertifikaadi kehtivusaega. Liikmesriigid, kes nimetatud erandi võimalust kasutavad, teatavad sellest komisjonile.

▼B

Artikkel 47

▼M15

Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 121a vastu delegeeritud õigusakte, et täiendada käesolevat direktiivi, määrates kindlaks artikli 46 punktis f osutatud ravimite tootmise hea tava põhimõtted ja suunised.

▼B

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

▼M11

Komisjon võtab delegeeritud õigusaktidega vastavalt artiklile 121a ning artiklites 121b ja 121c sätestatud tingimustel vastu artikli 46 punkti f esimeses lõigus ja artiklis 46b nimetatud toimeainete hea tootmistava põhimõtted ja suunised.

Komisjon võtab artikli 46 punkti f esimeses lõigus nimetatud toimeainete heade turustamistavade põhimõtted vastu suuniste kujul.

Komisjon võtab vastu artikli 46 punkti f teises lõigus nimetatud abiainete asjakohase hea tootmistava kindlakstegemiseks kasutatava nõuetekohase riskihindamise suunised.

Artikkel 47a

1. Artikli 54 punktis o osutatud turvaelemendid ei tohi olla osaliselt või täielikult eemaldatud või kaetud, välja arvatud juhul, kui on täidetud järgmised tingimused:

a) tootmisloa omanik kontrollib enne kõnealuste turvaelementide osalist või täielikku eemaldamist või katmist, et ravim on ehtne ja seda ei ole rikutud;

▼M11

b) tootmisloa omanik järgib artikli 54 punkti o, kui ta asendab kõnealused turvaelemendid elementidega, mis on ravimi ehtsuse kontrollimise, identifitseerimise ja ravimi rikkumise tõendamise võimaluse suhtes võrdväärsed. Kõnealune asendamine teostatakse ilma artikli 1 punktis 23 määratletud esmapakendit avamata.

Turvaelemendid loetakse võrdväärseks, kui need:

i) vastavad artikli 54a lõike 2 alusel vastu võetud delegeeritud õigusaktides sätestatud nõuetele ja

ii) on sama tõhusad ravimite ehtsuse kontrollimisel ja identifitseerimisel ning ravimi rikkumise tõendamisel;

c) turvaelementide asendamine toimub kohaldatava ravimite hea tootmistava kohaselt ning

d) turvaelementide asendamise üle teostab järelevalvet pädev asutus.

2. Tootmisloa omanikke, kaasa arvatud neid, kes sooritavad käesoleva artikli lõikes 1 osutatud toiminguid, loetakse tootjateks ja seetõttu kahju eest vastutavaks direktiivis 85/374/EMÜ nimetatud juhtudel ja tingimustel.

▼B

Artikkel 48

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

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

▼M16

3. Kui müügiloa annab Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädev asutus, võib lõikes 1 nimetatud asjatundja asu- ja tegevuskoht olla Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa. Käesolev lõige ei kehti olukordades, kus tootmisloa hoidja juba kasutab asjatundja teenuseid, kelle asu- ja tegevuskoht on liidus 20. aprillil 2022.

▼B

Artikkel 49

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

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

▼B

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

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

Kursus sisaldab teoreetilist ja praktilist koolitust vähemalt järgmistes põhiainevaldkondades:

▼M4

— eksperimentaalfüüsika,

▼B

— üld- ja anorgaaniline keemia,

— orgaaniline keemia,

— analüütiline keemia,

— farmaatsiakeemia, sh ravimianalüüs,

— üldine ja rakenduslik biokeemia (meditsiiniline),

— füsioloogia,

— mikrobioloogia,

— farmakoloogia,

— farmaatsiatehnoloogia,

— toksikoloogia,

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

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

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

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

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

▼B

Artikkel 50

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

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

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

Artikkel 51

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

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

▼M4

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

▼M11

Ravimite puhul, mida kavatsetakse liidus turule viia, tagab artiklis 48 osutatud asjatundja, et pakendile oleks kantud artikli 54 punktis o osutatud turvaelemendid.

▼B

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

▼B

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

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

Artikkel 52

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

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

▼M11

Artikkel 52a

1. Toimeainete importijad, tootjad ja turustajad, kes asuvad liidus, registreerivad oma tegevuse selle liikmesriigi pädevas asutuses, kus nad on asutatud.

2. Registreerimisvormile kantakse vähemalt järgmine teave:

i) nimi või ärinimi ja alaline asukoht;

ii) toimeained, mida kavatsetakse importida, toota või turustada;

iii) üksikasjad tegevuskoha ja tehnilise sisseseade kohta.

3. Lõikes 1 nimetatud isikud esitavad registreerimisvormi pädevale asutusele vähemalt 60 päeva enne tegevuse kavandatud algust.

4. Pädev asutus võib riskihindamisest lähtudes teostada inspektsiooni. Kui pädev asutus teatab taotlejale 60 päeva jooksul alates registreerimisvormi kättesaamisest, et kavatseb teostada inspektsiooni, ei alusta taotleja tegevust enne, kui pädev asutus on teatanud, et taotleja võib tegevust alustada. Kui pädev asutus ei ole 60 päeva jooksul alates registreerimisvormi kättesaamisest taotlejale teatanud, et kavatseb inspektsiooni teostada, võib taotleja tegevust alustada.

▼M11

5. Lõikes 1 nimetatud isikud edastavad igal aastal pädevale asutusele loetelu registreerimisvormis esitatud andmete osas toimunud muudatustest. Kõigist muudatustest, mis võivad toodetavate, imporditavate või turustatavate toimeainete kvaliteeti või ohutust mõjutada, tuleb teatada viivitamatult.

6. Lõikes 1 nimetatud isikud, kes alustasid tegevust enne 2. jaanuari 2013, esitavad registreerimisvormi pädevale asutusele hiljemalt 2. märtsiks 2013.

7. Liikmesriigid sisestavad käesoleva artikli lõike 2 kohaselt esitatud teabe liidu andmebaasi, millele on osutatud artikli 111 lõikes 6.

8. Käesolev artikkel ei piira artikli 111 kohaldamist.

Artikkel 52b

1. Ilma et see piiraks artikli 2 lõike 1 ning VII jaotise kohaldamist, võtavad liikmesriigid vajalikud meetmed, et vältida niisuguste ravimite sattumist ringlusse, mis tuuakse liitu, kuid mida ei kavatseta liidus turule viia, kui on piisavalt alust arvata, et need ravimid on võltsitud.

2. Selleks et kehtestada, missugused on käesoleva artikli lõikes 1 nimetatud vajalikud meetmed, võib komisjon vastavalt artiklile 121a ja artiklites 121b ning 121c sätestatud tingimustel delegeeritud õigusaktide abil vastu võtta käesoleva artikli lõiget 1 täiendavad meetmed seoses arvesse võetavate kriteeriumide ja teostatava kontrolliga niisuguste ravimite võimaliku võltsitud olemuse hindamisel, mis on liitu toodud, kuid mida ei kavatseta liidus turule viia.

▼B

Artikkel 53

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse ka homöopaatiliste ravimite suhtes.

V JAOTIS

MARKEERIMINE JA INFOLEHT

Artikkel 54

Ravimite välispakendile või selle puudumisel esmapakendile kantakse järgmised andmed:

▼M4

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

▼B

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

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

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

▼M4

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

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

▼B

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

h) kõlblikkusaeg selgelt (kuu/aasta);

i) säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud, kui need on kehtestatud;

▼M4

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

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

▼B

l) ravimi müügiloa number;

m) tootja partii number;

▼M4

n) retseptita ravimite korral kasutamisjuhend;

▼M11

o) artikli 54a lõikes 1 osutatud ravimite puhul (välja arvatud radiofarmatseutilised preparaadid) turvaelemendid, mis võimaldavad hulgimüüjatel ja isikutel, kellel on luba või õigus üldsusele ravimeid tarnida:

— kontrollida ravimi ehtsust ning

— identifitseerida iga pakendit;

ning samuti vahend, mis võimaldab teha kindlaks, kas välispakendit on rikutud.

▼M11

Artikkel 54a

1. Retsepti alusel väljastatavatel ravimitel on artikli 54 punktis o osutatud turvaelemendid, välja arvatud juhul, kui ravim on lisatud loetellu vastavalt käesoleva artikli lõike 2 punktis b osutatud menetlusele.

Ilma retseptita väljastatavatele ravimitele ei lisata artikli 54 punktis o osutatud turvaelemente, välja arvatud juhul, kui need on erandlikult lisatud loetellu vastavalt käesoleva artikli lõike 2 punktis b osutatud menetlusele pärast seda, kui on hinnatud, et nende puhul on olemas võltsimise risk.

2. Komisjon võtab artikli 54 punktis o osutatud turvaelementide üksikasjalike eeskirjade kehtestamiseks vastu artikli 54 punkti o täiendavad meetmed delegeeritud õigusaktide abil vastavalt artiklile 121a ning artiklites 121b ja 121c sätestatud tingimustel.

Kõnealustes delegeeritud õigusaktides sätestatakse järgmist:

a) artikli 54 punktis o osutatud turvaelementide ainulaadse identifikaatori omadused ja tehnilised näitajad, mis võimaldavad ravimite ehtsuse kontrollimist ja iga pakendi identifitseerimist. Turvaelementide kehtestamisel võetakse nõuetekohaselt arvesse nende kulutasuvust;

►C3 b) loetelud, mis sisaldavad selliseid ravimeid või ravimiliike, mis retsepti alusel väljastatavate ravimite puhul ei kanna turvaelemente ja ilma retseptita väljastatavate ravimite puhul kannavad artikli 54 punktis o osutatud turvaelemente. ◄ Kõnealuste loetelude kehtestamisel võetakse arvesse ravimite võltsimise riski ja ravimite või ravimiliikide võltsimisest tulenevat riski. Seepärast kohaldatakse vähemalt järgmisi kriteeriume:

i) ravimi hind ja müügimaht;

ii) varasematest võltsitud ravimite esinemisjuhtudest teatamise arv ning esinemissagedus liidus ja kolmandates riikides ning nende juhtude arvu ja sageduse areng senini;

iii) asjaomase ravimi eriomadused;

iv) ravitava haigusseisundi tõsidus;

v) muud võimalikud ohud rahvatervisele;

c) lõike 4 kohaselt komisjoni teavitamise menetluskord ning kiire süsteem nende teavituste hindamiseks ja nende alusel otsuste tegemiseks punkti b sätete kohaldamise eesmärgil;

d) artikli 54 punktis o osutatud turvaelementide kontrolliviis tootjate, hulgimüüjate, apteekrite ning ravimeid üldsusele pakkuma volitatud või õigustatud isikute ja pädevate asutuste jaoks. Need kontrolliviisid võimaldavad artikli 54 punktis o osutatud turvaelemente kandva iga tarnitava ravimipakendi ehtsuse kontrollimist ning määravad kindlaks sellise kontrolli ulatuse. Kõnealuste kontrolliviiside kehtestamisel võetakse arvesse liikmesriikide tarneahelate eripära ning vajadust tagada, et kontrollimeetmete mõju tarneahelas osalejatele oleks proportsionaalne;

▼M11

e) sellise andmekogude süsteemi loomist, haldamist ja sellele juurdepääsu käsitlevad sätted, kus hoitakse teavet artikli 54 punktis o ettenähtud ravimite ehtsuse kontrolliks ja identifitseerimiseks vajalike turvaelementide kohta. Andmekogude süsteemi kulu kannavad tootmisloa omanikud, kelle ravimitel on turvaelemendid.

3. Lõikes 2 osutatud meetmete vastuvõtmisel võtab komisjon nõuetekohaselt arvesse vähemalt järgmist:

a) liidu õigusega ettenähtud isikuandmete kaitse;

b) õigustatud huvi kaitsta konfidentsiaalset äriteavet;

c) turvaelementide kasutusest tulenevate andmete omandiõigus ja konfidentsiaalsus ning

d) meetmete kulutasuvus.

4. Liikmesriikide pädevad asutused teavitavad komisjoni ilma retseptita väljastatavatest ravimitest, mida nende arvates ohustab võltsimine ning nad võivad teavitada komisjoni ravimitest, mida nende hinnangul vastavalt käesoleva artikli lõike 2 punktis b esitatud kriteeriumidele võltsimine ei ohusta.

5. Liikmesriik võib laiendada artikli 54 punktis o osutatud ainulaadse identifikaatori kohaldamisala hüvitamise või ravimiohutuse järelevalve eesmärgil retsepti alusel väljastatavatele mis tahes ravimitele või hüvitamisele kuuluvatele ravimitele.

Liikmesriik võib kasutada käesoleva artikli lõike 2 punktis e nimetatud andmekogude süsteemis sisalduvat teavet hüvitamise, ravimiohutuse järelevalve või farmakoepidemioloogia eesmärgil.

Liikmesriik võib laiendada artikli 54 punktis o osutatud rikkumisvastase vahendi kohaldamisala mis tahes ravimitele patsiendiohutuse eesmärgil.

▼B

Artikkel 55

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

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

▼M4

— ravimi nimetus vastavalt artikli 54 punktile a,

▼B

— ravimi müügiloa omaniku nimi,

— kõlblikkusaeg,

— partii number.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— manustamismeetod,

— kõlblikkusaeg,

— partii number,

— sisaldus massina, mahuna või ühikutena.

Artikkel 56

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

▼M4

Artikkel 56a

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

▼B

Artikkel 57

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

— ravimi hinda,

— sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimusi,

— patsiendile tarnimise õiguslikku seisundit vastavalt VI jaotisele,

▼M11

— ehtsus ja identifitseerimine kooskõlas artikli 54a lõikega 5.

▼M4

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

▼B

Artikkel 58

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

▼M4

Artikkel 59

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

a) ravimi identifitseerimiseks:

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

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

b) näidustused;

c) enne ravimi manustamist vajaliku teabe loetelu:

i) vastunäidustused;

ii) asjakohased kasutamisega seotud ettevaatusabinõud;

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

iv) erihoiatused;

d) nõuetekohaseks kasutamiseks vajalikud ja kasulikud juhised, eelkõige:

i) doos;

ii) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis;

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

ja vajaduse korral, sõltuvalt ravimi olemusest:

iv) ravi kestus, kui seda tuleks piirata;

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

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

vii) vajaduse korral ärajätunähtude oht;

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

▼M10

e) niisuguste kõrvaltoimete kirjeldus, mis võivad esineda ravimi tavapärasel kasutamisel, ja vajaduse korral niisugusel juhul võetavad meetmed;

▼M4

f) viide markeeringul näidatud kõlblikkusajale ja järgmised asjaolud:

i) hoiatus ravimi kasutamise eest pärast kõnealust kuupäeva;

ii) vajaduse korral säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud;

iii) vajaduse korral hoiatus ravimi nähtavate riknemistunnuste eest;

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

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

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

vii) tootja nimi ja aadress;

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

h) infolehe viimase muutmise kuupäev.

▼M10

Ravimitele, mis kuuluvad määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 23 osutatud nimekirja, lisatakse märkus „Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet”. Sellele märkusele eelneb must sümbol, millele on osutatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 23, ja järgneb asjakohane standardne selgitav lause.

Kõikide ravimite puhul lisatakse standardtekst, milles selgesõnaliselt palutakse patsientidel teatada mis tahes võimalikest kõrvaltoimetest oma arstile, proviisorile, tervishoiutöötajale või otse artikli 107a lõikes 1 osutatud liikmesriigi spontaanse teatamise süsteemile, ning milles täpsustatakse võimalikud eri teatamisviisid (elektrooniline teatamine, postiaadress ja/või muud) vastavalt artikli 107a lõike 1 teisele lõigule.

▼M4

2. Lõike 1 punktis c sätestatud loetelus:

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Hiljemalt 1. jaanuaril 2013 esitab komisjon Euroopa Parlamendile ja nõukogule hindamisaruande ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede praeguste puuduste kohta ja selle kohta, kuidas oleks võimalik neid parandada, et rahuldada paremini patsientide ja tervishoiutöötajate vajadusi. Komisjon esitab vajaduse korral aruande põhjal ja pärast asjaomaste sidusrühmadega konsulteerimist ettepanekud kõnealuste dokumentide loetavuse, kujunduse ja sisu parandamiseks.

▼B

Artikkel 60

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

Artikkel 61

▼M4

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

▼B

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

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

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

Artikkel 62

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

▼B

Artikkel 63

1. ►M12 Artiklites 54, 59 ja 62 loetletud markeerimisandmed märgitakse selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, mille on käesoleva direktiivi eesmärkide saavutamiseks määranud kindlaks liikmesriik, kus ravimit turustatakse. ◄

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

▼M4

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

2. ►M12 Infoleht peab olema kirjutatud ja kujundatud selgelt ja arusaadavalt, võimaldades kasutajatel kohaselt käituda, vajaduse korral tervishoiuspetsialistide abiga. Infoleht peab olema selgesti loetav selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, mille on käesoleva direktiivi eesmärkide saavutamiseks määranud kindlaks liikmesriik, kus ravimit turustatakse. ◄

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

▼M10

3. ►M12 Kui ravimit ei kavatseta tarnida otse patsiendile või kui ravimi kättesaadavusega on tõsiseid probleeme, võivad pädevad asutused tingimusel, et võetakse asjakohased meetmed inimeste tervise kaitseks, vabastada konkreetsete ravimite markeeringud ja infolehed teatavate andmete sisaldamise kohustusest. Nad võivad anda ka täieliku või osalise vabastuse kohustusest, et markeeringud ja pakendi infolehed peavad olema selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, mille on käesoleva direktiivi eesmärkide saavutamiseks määranud kindlaks liikmesriik, kus ravimit turustatakse. ◄

▼B

Artikkel 64

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

▼M4

Artikkel 65

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

a) teatavate ravimikategooriatega seotud erihoiatuste sõnastus;

b) retseptita ravimitega seonduv vajalik eriteave;

c) markeeringul ja infolehtedel esitatud andmete loetavus;

▼M4

d) ravimite identifitseerimise ja tõendamise meetodid;

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

f) ühtlustatud sätted artikli 57 kohaldamiseks.

▼B

Artikkel 66

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

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

3. Ravimipudeli markeeringul peab olema järgmine teave:

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

— partii tunnus ja kõlblikkusaeg,

— rahvusvaheline radioaktiivsuse sümbol,

▼M4

— tootja nimi ja aadress,

▼B

— lõikes 2 märgitud radioaktiivsuse määr.

Artikkel 67

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

Artikkel 68

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

▼B

Artikkel 69

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

▼M4

— algaine või algainete teaduslik nimetus, millele järgneb lahjendusaste, kasutades selleks artikli 1 lõike 5 kohaselt kasutatud farmakopöa tähiseid; kui homöopaatiline ravim koosneb kahest või enamast algainest, võib markeeringul algainete teaduslikele nimetustele lisada väljamõeldud nime,

▼B

— registripidaja ja vajaduse korral tootja nimi ja aadress,

— manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis,

— kõlblikkusaeg selgelt (kuu, aasta),

— ravimvorm,

— müügipakendi sisu,

— säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud, kui need on kehtestatud,

— erihoiatus, kui see on ravimi puhul vajalik,

— tootja partii number,

— registrinumber,

— kirje „homöopaatiline ravim ilma heakskiidetud näidustusteta”,

▼M4

— hoiatus, mis soovitab sümptomite püsimisel nõu pidada arstiga.

▼B

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

— ravimi hind,

— sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimused.

VI JAGU

RAVIMITE LIIGITUS

Artikkel 70

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

— arstiretsepti alusel väljastatav ravim,

— ilma arstiretseptita väljastatav ravim.

Selleks kohaldatakse artikli 71 lõikes 1 sätestatud kriteeriume.

▼B

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

▼M4

a) ühekordse või korduvkasutusega arstiretsepti alusel väljastatavad ravimid;

▼B

b) eriretsepti alusel väljastatavad ravimid;

▼M4

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

▼B

Artikkel 71

1. Ravimeid väljastatakse ainult arstiretsepti alusel järgmistel juhtudel:

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

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

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

— tavaliselt määrab neid arst parenteraalselt manustamiseks.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

b) muid kindlaksmääratud kasutusasjaolusid.

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

Artikkel 72

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

Artikkel 73

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

▼M4

Artikkel 74

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

Artikkel 74a

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

▼B

Artikkel 75

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

VII JAOTIS

▼M11

RAVIMITE HULGIMÜÜK JA VAHENDAMINE

▼B

Artikkel 76

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

▼M4

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

▼M11

3. Iga turustaja, kes ei ole müügiloa omanik ja kes impordib ravimit teisest liikmesriigist, teavitab müügiloa omanikku ja selle liikmesriigi pädevat asutust, kuhu ravimit imporditakse, oma kavatsusest seda toodet importida. Kui ravimitele ei ole antud müügiluba vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004, ei piira pädeva asutuse teavitamine selle liikmesriigi seadusandluses sätestatud täiendavaid menetlusi ega pädevatele asutustele teate läbivaatamise eest nõutavaid tasusid.

4. Kui ravimitele on antud müügiluba määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel, esitab turustaja vastavalt käesoleva artikli lõikele 3 teate müügiloa omanikule ja ravimiametile. Ravimiametile makstakse liidu ravimialastes õigusaktides sätestatud tingimustele ja müügilubade tingimustele vastavuse kontrollimise eest tasu.

▼B

Artikkel 77

▼M11

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimite hulgimüügiks nõutakse ravimite hulgimüügiluba, millele on märgitud liikmesriigi territooriumil asuvad ruumid, mille suhtes luba kehtib.

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Liikmesriigid kannavad teabe käesoleva artikli lõikes 1 osutatud lubade kohta artikli 111 lõikes 6 nimetatud liidu andmebaasi. Liikmesriigid esitavad komisjoni või mõne teise liikmesriigi taotlusel kogu asjakohase teabe iga nende poolt käesoleva artikli lõike 1 alusel antud loa kohta.

5. Isikuid, kellele on antud ravimite hulgimüügiluba, kontrollitakse ja nende ruume inspekteeritakse selle liikmesriigi vastutusel, kes on oma territooriumil asuvate ruumide jaoks loa andnud.

▼B

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

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

Artikkel 78

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

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

Artikkel 79

Hulgimüügiloa saamiseks peavad taotlejad vastama järgmistele miinimumnõuetele:

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

▼B

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

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

Artikkel 80

Hulgimüügiloa omanikud peavad vastama järgmistele miinimumnõuetele:

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

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

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

▼M11

ca) nad peavad veenduma, et saadud ravimid ei ole võltsitud, kontrollides selleks välispakendil asuvaid turvaelemente kooskõlas artikli 54a lõikes 1a osutatud delegeeritud õigusaktides sätestatud nõuetega;

▼B

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

▼M11

e) nad peavad pidama arvestust kas ostu-müügiarvetega, arvutis või mõnes muus vormis, märkides järgmised andmed kõikide saadud, väljasaadetud või vahendatud ravimite tehingute kohta:

— kuupäev;

— ravimi nimetus;

— saadud, tarnitud või vahendatud kogus;

— vastavalt asjaoludele tarnija või kaubasaaja nimi ja aadress;

— ravimi partii number vähemalt nende ravimite puhul, millel on artikli 54 punktis o osutatud turvaelemendid;

▼B

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

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

▼M11

h) nad peavad pidama kvaliteedisüsteemi, milles on sätestatud nende tegevusega seotud vastutused, protsessid ja riskijuhtimise meetmed;

i) nad peavad viivitamata teavitama pädevat asutust ning vajaduse korral müügiloa omanikku saadud või neile pakutavatest ravimitest, mille kohta nad teevad kindlaks, et need on võltsitud, või mille puhul nad kahtlustavad, et need on võltsitud.

Punkti b kohaldamisel, kui ravim on saadud teiselt hulgimüüjalt, peavad hulgimüügiloa omanikud tegema kindlaks tarniva hulgimüüja vastavuse heade turustamistavade põhimõtetele ja suunistele. See hõlmab kontrollimist, et tarnival hulgimüüjal on olemas hulgimüügiluba.

Kui ravim on saadud tootjalt või importijalt, peavad hulgimüügiloa omanikud veenduma, et tootjal või importijal on tootmisluba.

Kui ravim saadakse vahendaja kaudu, peavad hulgimüügiloa omanikud veenduma, et kaasatud vahendaja täidab käesolevas direktiivis sätestatud nõudeid.

▼M4

Artikkel 81

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

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

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

▼B

Artikkel 82

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

— kuupäev,

▼M4

— ravimi nimetus ja ravimvorm,

▼B

— tarnitud kogus,

— tarnija või kaubasaatja nimi ja aadress,

▼M11

— ravimi partii number vähemalt nende ravimite puhul, millel on artikli 54 punktis o osutatud turvaelemendid.

▼B

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

Artikkel 83

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

— narkootilised ja psühhotroopsed ained nende territooriumil,

— verest saadud ravimid,

— immunoloogilised ravimid,

— radiofarmatseutilised preparaadid.

▼M4

Artikkel 84

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

Artikkel 85

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes.

▼M12

Artikkel 85a

Ravimite hulgimüügi korral kolmandatesse riikidesse ei kohaldata artiklit 76 ning artikli 80 esimese lõigu punkti c. Lisaks ei kohaldata artikli 80 esimese lõigu punkte b ja ca, kui ravim on saadud otse kolmandast riigist, kuid seda ei ole imporditud. Sellisel juhul tagavad hulgimüüjad siiski, et ravimid on saadud üksnes isikutelt, kes on volitatud tarnima ravimeid või kellel on sellekohane õigus asjaomase kolmanda riigi kohaldatavate õigus- ja haldusnormide kohaselt. Kui hulgimüüjad tarnivad ravimeid kolmandates riikides asuvatele isikutele, tagavad nad, et tarneid tehakse üksnes isikutele, kellel on volitus või õigus võtta vastu hulgimüügiks ettenähtud ravimeid või tarnida neid üldsusele asjaomase kolmanda riigi kohaldatavate õigus- ja haldusnormide kohaselt. Artiklis 82 sätestatud tingimusi kohaldatakse ravimite tarnimisel kolmandates riikides asuvatele isikutele, kellel on volitus või õigus tarnida ravimeid üldsusele.

([1]) EÜT L 147, 9.6.1975, lk 23.

▼**M11**

Artikkel 85b

1. Ravimeid vahendavad isikud tagavad, et vahendatavatel ravimitel on müügiluba, mis on väljastatud vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004 või liikmesriigi pädevate asutuste poolt vastavalt käesolevale direktiivile.

Ravimeid vahendavatel isikutel on liidus alaline aadress ja kontaktandmed, et tagada täpne identifitseerimine, asukoht, teabevahetus ja nende tegevuse järelevalve pädevate asutuste poolt.

Artikli 80 punktides d–i sätestatud nõudeid kohaldatakse *mutatis mutandis* ravimite vahendamise suhtes.

2. Isikud võivad ravimeid vahendada ainult juhul, kui nad on registreeritud lõikes 1 osutatud alalise asukoha liikmesriigi pädeva asutuse poolt. Need isikud esitavad registreerimiseks vähemalt oma nime, ärinime ning alalise asukoha. Nad teavitavad pädevat asutust viivitamata mis tahes muudatustest nimetatud andmetes.

Ravimeid vahendavad isikud, kes alustasid oma tegevust enne 2. jaanuari 2013, registreerivad end pädeva asutuse juures hiljemalt 2. märtsiks 2013.

Pädev asutus kannab esimeses lõigus osutatud andmed registrisse, mis tehakse üldsusele kättesaadavaks.

3. Artiklis 84 nimetatud suunised hõlmavad erisätteid vahendamise kohta.

4. Käesolev artikkel ei piira artikli 111 kohaldamist. Artiklis 111 osutatud inspektsioone viib läbi ravimeid vahendava isiku registreerinud liikmesriik.

Kui ravimeid vahendav isik ei järgi käesolevas artiklis sätestatud nõudeid, siis võib pädev asutus otsustada selle isiku lõikes 2 nimetatud registrist eemaldada. Pädev asutus teavitab sellest kõnealust isikut.

VIIA JAOTIS

KAUGMÜÜK ÜLDSUSELE

Artikkel 85c

1. Ilma et see piiraks selliste siseriiklike õigusaktide kohaldamist, mis keelavad retsepti alusel väljastatavate ravimite kaugmüügi üldsusele infoühiskonna teenuste vahendusel, tagavad liikmesriigid, et ravimeid pakutakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 22. juuni 1998. aasta direktiivis 98/34/EÜ (millega nähakse ette tehnilistest standarditest ja eeskirjadest ning infoühiskonna teenuste eeskirjadest teatamise kord) [1] määratletud infoühiskonna teenuste vahendusel üldsusele kaugmüügis järgmistel tingimustel:

a) füüsilisele või juriidilisele isikule, kes pakub ravimeid, on antud volitus või õigus pakkuda ravimeid üldsusele, sealhulgas ka kaugmüügis, vastavalt kõnealuse füüsilise või juriidilise isiku asukohaliikmesriigi õigusele;

[1] EÜT L 204, 21.7.1998, lk 37.

▼M11

b) punktis a osutatud isik on teatanud oma asukohaliikmesriigile vähemalt järgmised andmed:

i) nimi või ärinimi ja alaline tegevuskoht, kust kõnealuseid ravimeid tarnitakse;

ii) ravimite infoühiskonna teenuste vahendusel üldsusele toimuva kaugmüügis pakkumise alguskuupäev;

iii) sel eesmärgil kasutatava veebisaidi aadress ja kogu veebisaidi identifitseerimiseks vajalik teave;

iv) kui see on asjakohane, nende ravimite VI jaotisele vastav liigitus, mida pakutakse infoühiskonna teenuste vahendusel üldsusele kaugmüügis.

Kõnealust teavet ajakohastatakse vastavalt vajadusele;

c) ravimid on kooskõlas sihtliikmesriigi siseriikliku õigusega vastavalt artikli 6 lõikele 1;

d) piiramata Euroopa Parlamendi ja nõukogu 8. juuni 2000. aasta direktiivis 2000/31/EÜ (infoühiskonna teenuste teatavate õiguslike aspektide, eriti elektroonilise kaubanduse kohta siseturul (direktiiv elektroonilise kaubanduse kohta)) ([1]) sätestatud teabenõudeid, hõlmab veebisait, kus pakutakse ravimeid, vähemalt järgmist:

i) pädeva asutuse või punkti b alusel teavitatud asutuse kontaktandmed;

ii) hüperlink lõikes 4 osutatud asukohaliikmesriigi veebisaidile;

iii) lõikes 3 osutatud ühine logo, mis on selgelt esitatud sellise veebisaidi igal veebilehel, mis on seotud ravimite kaugmüügis pakkumisega üldsusele. Ühisel logol on hüperlink lõike 4 punktis c osutatud loetelus sisalduva isiku kirjele.

2. Liikmesriigid võivad kehtestada rahvatervise kaitsel põhinevaid tingimusi nende territooriumil toimuva ravimite üldsusele kaug-jaemüügi jaoks, mis toimub infoühiskonna teenuste vahendusel.

3. Kehtestatakse ühine logo, mis on kogu liidus äratuntav ning võimaldab kindlaks teha ravimeid üldsusele kaugmüügis pakkuva isiku asukohaliikmesriigi. Kõnealune logo esitatakse nähtaval kohal veebisaitidel, millel pakutakse lõike 1 punkti d kohaselt ravimeid üldsusele kaugmüügis.

Ühtlustamaks ühise logo toimimist, võtab komisjon vastu rakendusaktid seoses järgmisega:

a) tehnilised, elektroonilised ja krüptograafilised nõuded, mis võimaldavad kindlaks teha ühise logo ehtsuse;

([1]) EÜT L 178, 17.7.2000, lk 1.

▼**M11**

b) ühise logo kujundus.

Neid rakendusakte muudetakse vajaduse korral, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut. Kõnealused rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 121 lõikes 2 osutatud menetlusega.

4. Iga liikmesriik loob veebisaidi, millel näidatakse vähemalt järgmist:

a) teave siseriiklike õigusaktide kohta, mida kohaldatakse ravimite pakkumisele kaugmüügis üldsusele infoühiskonna teenuste vahendusel, sealhulgas teave asjaolu kohta, et ravimite liigitus ja nende tarnimisel kohalduvad tingimused võivad liikmesriigiti erineda;

b) teave ühise logo eesmärgi kohta;

c) ravimeid infoühiskonna teenuste vahendusel kaugmüügis üldsusele pakkuvate isikute loetelu vastavalt lõikele 1 ja nende veebisaitide aadressid;

d) taustteave üldsusele ebaseaduslikult infoühiskonna teenuste vahendusel pakutavate ravimitega seotud ohtude kohta.

Kõnealune veebisait sisaldab samuti hüperlinki lõikes 5 nimetatud veebisaidile.

5. Ravimiamet loob veebisaidi, kus antakse lõike 4 punktides b ja d osutatud teavet, teavet liidu õigusaktide kohta, mida kohaldatakse võltsitud ravimitele, ning hüperlingid lõikes 4 osutatud liikmesriikide veebisaitidele. Ravimiameti veebisaidil märgitakse selgelt, et liikmesriikide veebisaidid sisaldavad teavet nende isikute kohta, kel on volitus või õigus pakkuda ravimeid üldsusele kaugmüügis infoühiskonna teenuste vahendusel asjaomases liikmesriigis.

6. Ilma et see piiraks direktiivi 2000/31/EÜ ja käesolevas jaotises sätestatud nõuete kohaldamist, võtavad liikmesriigid vajalikud meetmed, et tagada tõhusate, proportsionaalsete ja hoiatavate karistuste kohaldamine nende isikute suhtes, kellele ei ole osutatud lõikes 1, ja kes pakuvad ravimeid üldsusele kaugmüügis infoühiskonna teenuste vahendusel ja kes tegutsevad asjaomase liikmesriigi territooriumil.

Artikkel 85d

Ilma et see piiraks liikmesriikide pädevust, viib komisjon koostöös ravimiameti ja liikmesriikide ametiasutustega läbi või edendab üldsusele suunatud teabekampaaniaid võltsitud ravimite ohtude kohta. Kampaaniatega tõstetakse tarbijate teadlikkust infoühiskonna teenuste vahendusel kaugmüügis ebaseaduslikult üldsusele pakutavate ravimitega seotud ohtudest ning ühise logo, liikmesriikide veebisaitide ja ravimiameti veebisaidi toimimisest.

▼B

VIII JAOTIS

REKLAAMIMINE

Artikkel 86

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

— ravimite reklaamimine üldsusele,

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

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

— raviminäidiste tarnimine,

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

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

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

2. Käesolev jaotis ei hõlma järgmist:

— V jaotise sätetele vastavad markeeringud ja infolehed,

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

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

▼M4

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

▼B

Artikkel 87

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

▼B

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

3. Ravimi reklaam:

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

— ei tohi olla eksitav.

▼M4

Artikkel 88

1. Liikmesriigid keelustavad järgmiste ravimite reklaamimise:

a) need on vastavalt VI jaotisele saadaval ainult arstiretseptiga;

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

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

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

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

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

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

JAOTIS VIIIa

TEAVE JA REKLAAM

Artikkel 88a

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

▼M4

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

▼B

Artikkel 89

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

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

b) sisaldab järgmist miinimumteavet:

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

— ravimi nõuetekohaseks kasutamiseks vajalik teave,

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

▼M4

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

▼B

Artikkel 90

Ravimi reklaam üldsusele ei tohi sisaldada materjali, mis:

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

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

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

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

e) on mõeldud ainult või peamiselt lastele;

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

▼B

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

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

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

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

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

▼M4

_____

▼B

Artikkel 91

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

— ravimi omaduste kokkuvõttega kooskõlas olev oluline teave,

— ravimitarne liigitus.

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

▼M4

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

▼B

Artikkel 92

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

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

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

▼B

Artikkel 93

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

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

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

Artikkel 94

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

Artikkel 95

Artikli 94 lõige 1 ei takista otsese või kaudse külalislahkuse osutamist täiesti erialastel või teaduslikel üritustel; külalislahkus peab alati piirnema rangelt ürituse teaduseesmärgiga; see võib olla suunatud ainult tervishoiutöötajatele.

▼B

Artikkel 96

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

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

▼B

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

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

▼M4

d) näidis ei ole suurem väikseimast turustatavast pakendist;

▼B

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

f) igale näidisele lisatakse ravimi omaduste kokkuvõtte koopia;

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

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

Artikkel 97

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

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

— nõuda lisaks paranduse avaldamist.

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

Artikkel 98

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

2. Müügiloa omanik:

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

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

Artikkel 99

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

▼M4

Artikkel 100

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

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

▼M10

IX JAOTIS

RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVE

1. PEATÜKK

Üldsätted

Artikkel 101

1. Liikmesriigid kasutavad ravimiohutuse järelevalve süsteemi, et täita ravimiohutuse järelevalve ülesandeid ja osaleda liidu ravimiohutuse järelevalve toimingutes.

Ravimiohutuse järelevalve süsteemi kasutatakse selleks, et koguda teavet ravimitega seotud ohtudest patsiendi tervisele või rahvatervisele. Eelkõige käsitleb see teavet kõrvaltoimete kohta, mis on inimestel ilmnenud nii ravimi kasutamisel müügiloa kohaselt kui ka mis tahes muul müügiloa tingimustes nimetamata kasutusel ning ravimiga töökeskkonnas kokkupuutumisel.

2. Liikmesriigid hindavad teaduslikult lõikes 1 osutatud ravimiohutuse järelevalve süsteemi abil kogu teavet, võimalusi ohtude vähendamiseks ja ennetamiseks, ning võtavad vajaduse korral müügiloa suhtes regulatiivmeetmeid. Nad koostavad korrapäraselt ravimiohutuse järelvalve süsteemi auditeid ja esitavad tulemuste kohta komisjonile aruande hiljemalt 21. septembril 2013 ja seejärel iga kahe aasta tagant.

3. Iga liikmesriik nimetab pädeva asutuse ravimiohutuse järelevalve ülesannete täitmiseks.

4. Komisjon võib liikmesriikidelt nõuda osalemist ravimiohutuse järelevalve tehniliste meetmete rahvusvahelises ühtlustamises ja standardiseerimises ravimiameti koordineerimisel.

Artikkel 102

Liikmesriigid:

a) võtavad kõik vajalikud meetmed soodustamaks, et patsiendid, arstid, proviisorid ja teised tervishoiutöötajad teavitaksid pädevaid asutusi võimalikest kõrvaltoimetest; kõnealuste ülesannete täitmiseks võib vajaduse korral kaasata tarbijaid, patsiente ja tervishoiutöötajaid esindavaid organisatsioone;

▼**M10**

b) lihtsustavad patsientide võimalust anda teavet, pakkudes lisaks veebipõhistele aruandevormidele ka muid aruandevorme;

c) võtavad kõik asjakohased meetmed täpsete ja kontrollitavate andmete saamiseks võimalikke kõrvaltoimeid käsitlevate teadete teaduslikuks hindamiseks;

d) tagavad, et avalikkusele antakse ravimi kasutamise kohta õigeaegselt olulist ravimiohutusalaseid probleeme käsitlevat teavet veebiportaali ja vajaduse korral muude avalikkuse teavitamise vahendite kaudu;

e) tagavad kas teabekogumismeetoditega või, kui võimalik, võimalike kõrvaltoimete teatiste jälgimisega, et võetakse kõik asjakohased meetmed selleks, et teha selgelt kindlaks kõik bioloogilised ravimid, mida nende territooriumil välja kirjutatakse, välja antakse või müüakse ja mille kohta on tehtud võimalike kõrvaltoimete teatiste; võttes nõuetekohaselt arvesse ravimi nimetust (kooskõlas artikli 1 lõikega 20) ja partii numbrit;

f) võtavad vajalikud meetmed tagamaks, et käesolevas jaotises sätestatud kohustuste täitmatajätmise korral kohaldatakse müügiloa omaniku suhtes tõhusaid, proportsionaalseid ja hoiatavaid karistusi.

Esimese lõigu punktide a ja e kohaldamisel võivad liikmesriigid kehtestada arstidele, proviisoritele ja teistele tervishoiutöötajatele erikohustusi.

Artikkel 103

Liikmesriik võib delegeerida talle käesolevas jaotises määratud ülesannete täitmise teisele liikmesriigile, kui selleks on saadud teise liikmesriigi kirjalik nõusolek. Iga liikmesriik võib esindada peale enda ainult ühte liikmesriiki.

Liikmesriik teatab delegeerimisest kirjalikult nii komisjonile, ravimiametile kui ka kõikidele teistele liikmesriikidele. Delegeeriv liikmesriik ja ravimiamet avalikustavad asjaomase teabe.

Artikkel 104

1. Et täita oma ülesandeid ravimiohutuse järelevalve alal, rakendab müügiloa omanik ravimiohutuse järelevalve süsteemi, mis on samaväärne artikli 101 lõikes 1 ettenähtud asjaomase liikmesriikide ravimiohutuse järelevalve süsteemiga.

2. Müügiloa omanik hindab lõikes 1 osutatud ravimiohutuse järelevalve süsteemi abil teaduslikult kogu teavet, võimalusi ohtude vähendamiseks ja ennetamiseks ning võtab vajaduse korral asjakohaseid meetmeid.

Müügiloa omanikult nõutakse, et ta teeks korrapäraselt oma ravimiohutuse järelevalve süsteemi auditeid. Müügiloa omanik teeb ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimikusse märkused auditi tulemuste kohta ja tagab, et tulemuste põhjal koostatakse asjakohane parandusmeetmete kava ja see täidetakse. Kui parandusmeetmed on täies ulatuses ellu viidud, võib märkused kustutada.

▼M10

3. Ravimiohutuse järelevalve süsteemi raames peab:

a) alaliselt ja pidevalt müügiloa omaniku käsutuses olema ravimiohutuse järelevalve eest vastutav asjakohase pädevusega isik;

b) müügiloa omanik tegema nõudmisel kättesaadavaks ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku;

c) müügiloa omanik kasutama iga ravimi puhul riskijuhtimissüsteemi;

d) müügiloa omanik kontrollima, milliseid tulemusi on andnud riskijuhtimissüsteemides sisalduvad riskivähendamismeetmed ja müügiloas artiklite 21a, 22 või 22a kohaselt sätestatud tingimused;

e) müügiloa omanik ajakohastama riskijuhtimissüsteemi ja jälgima ravimiohutuse järelevalve andmeid, et otsustada, kas on ilmnenud uusi riske või kas riskid on muutunud või on tekkinud muutusi ravimi kasu ja riski suhtes.

Esimese lõigu punktis a nimetatud asjakohase pädevusega isiku asu- ja tegevuskoht on liidus ja ta vastutab ravimiohutuse järelevalve süsteemi loomise ja hooldamise eest. Müügiloa omanik teatab pädevale asutusele ja ravimiametile asjakohase pädevusega isiku nime ja kontaktandmed.

▼M16

Kui müügiloa annab Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädev asutus, võib erandina teisest lõigust olla esimese lõigu punktis a nimetatud asjatundja asu- ja tegevuskoht Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa. Käesolevat lõiku ei kohaldata olukordades, kui müügiloa hoidja juba kasutab asjatundja teenuseid, kelle asu- või tegevuskoht on liidus 20. aprillil 2022.

▼M10

4. Olenemata lõike 3 sätetest võivad riiklikud pädevad asutused nõuda, et liikmesriigi tasandil määrataks ravimiohutuse järelevalve kontaktisik, kes annab aru ravimiohutuse järelevalve eest vastutavale pädevale isikule.

Artikkel 104a

1. Piiramata käesoleva artikli lõikeid 2, 3 ja 4, ei nõuta müügiloa omanikelt, kes on müügiloa saanud enne 21. juulit 2012, erandina artikli 104 lõike 3 punktist c iga ravimi puhul riskijuhtimissüsteemi rakendamist.

2. Kui on põhjust kahtlustada riskide olemasolu, mis võivad mõjutada loa saanud ravimi riski ja kasu suhet, võib riiklik pädev asutus kehtestada kohustuse, et müügiloa omanik rakendaks artikli 104 lõike 3 punktis c nimetatud riskijuhtimissüsteemi. Sellega seoses kohustab riiklik pädev asutus müügiloa omanikku esitama ka selle riskijuhtimissüsteemi üksikasjalikku kirjeldust, mida ta kavatseb asjaomase ravimi suhtes rakendada.

▼M10

Sellise kohustuse kehtestamist põhjendatakse nõuetekohaselt, see esitatakse kirjalikult ja see sisaldab riskijuhtimissüsteemi üksikasjaliku kirjelduse esitamise tähtaega.

3. Riiklik pädev asutus annab müügiloa omanikule võimaluse esitada tema poolt kindlaksmääratud tähtaja jooksul kehtestatud kohustuse kohta kirjalikke vastuväiteid, kui müügiloa omanik esitab sellekohase taotluse 30 päeva jooksul alates kohustuse kirjalikult teatavakstegemisest.

4. Müügiloa omanik antud kirjalike vastuväidete põhjal teeb riiklik pädev asutus otsuse, kas kohustus tühistada või seda kinnitada. Kui riiklik pädev asutus kohustust kinnitab, tuleb müügiluba vastavalt muuta ja lisada sellesse loa saamise tingimusena riskijuhtimissüsteemis kasutatavad meetmed, nagu osutatud artikli 21a punktis a.

Artikkel 105

Ravimiohutuse järelevalve, sidevõrkude kasutamise ja turujärelevalvega seotud toimingute jaoks ettenähtud summade haldus on riiklike pädevate asutuste püsiva kontrolli all, et tagada nende sõltumatus selliste ravimiohutusalaste toimingute tegemisel.

Esimene lõik ei keela riiklikel pädevatel asutustel müügiloa omanikelt nimetatud toimingute eest tasu võtta, kui nende riiklike pädevate asutuste sõltumatus selliste ravimiohutusalaste toimingute tegemisel on rangelt tagatud.

2. PEATÜKK

Läbipaistvus ja teabevahetus

Artikkel 106

Iga liikmesriik loob riikliku ravimite veebiportaali, mis on seotud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 26 kohaselt loodud Euroopa ravimite veebiportaaliga, ning haldab seda. Liikmesriik teeb riikliku ravimite veebiportaali kaudu avalikkusele kättesaadavaks vähemalt järgmise teabe:

a) avalikud hindamisaruanded koos kokkuvõttega;

b) ravimi omaduste kokkuvõtted ja pakendi infolehed;

c) selliste ravimite riskijuhtimiskavade kokkuvõtted, millele antakse müügiluba käesoleva direktiivi alusel;

d) määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 23 kohane ravimite nimekiri;

e) teave eri viiside kohta, kuidas meditsiinitöötajad ja patsiendid saavad riiklikele pädevatele asutustele teatada ravimite võimalikest kõrvaltoimetest, sealhulgas määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 25 viidatud veebipõhised struktureeritud vormid.

▼**M10**

Artikkel 106a

1. Kui müügiloa omanik kavatseb esitada avaliku teadaande mõne ravimi kasutamisega seotud ravimiohutusküsimustest, peab ta sellest viivitamata ning igal juhul niisuguse avaliku teadaandega samaaegselt või enne niisugust avalikku teadaannet informeerima riiklikke pädevaid asutusi, ravimiametit ja komisjoni.

Müügiloa omanik tagab, et üldsusele esitataks teave objektiivselt ja see ei oleks eksitav.

2. Liikmesriigid, ravimiamet ja komisjon teavitavad üksteist vähemalt kakskümmend neli tundi enne ravimiohutusalast avalikku teadaannet, välja arvatud juhul, kui rahva tervise kaitse tagamiseks tuleb avalik teadaanne esitada viivitamatult.

3. Toimeainete puhul, mis sisalduvad rohkem kui ühes liikmesriigis loa saanud ravimites, vastutab ravimiamet riiklike pädevate asutuste tehtavate ohutusalaste teadaannete kooskõlastamise eest ja esitab ajakava, mille järgi tehakse teave avalikuks.

Ravimiameti koordineerimisel teevad liikmesriigid kõik mõistlikud jõupingutused, et jõuda kokkuleppele üldiste ohutusalaste teadete ja nende ajakava suhtes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustab ravimiameti nõudmisel kõnealuste ohutusalaste teadete esitamist.

4. Kui ravimiamet või riiklikud pädevad asutused esitavad üldsusele lõigetes 2 ja 3 osutatud teavet, tuleb sellest enne avaldamist eemaldada kogu ärialane või isiklik teave, mille avaldamine ei ole inimeste tervise kaitse seisukohalt oluline.

3. PEATÜKK

Ravimiohutuse järelevalvega seotud andmete registreerimine, nendest teatamine ja nende hindamine

1. jagu

Võimalike kõrvaltoimete registreerimine ja nendest teatamine

Artikkel 107

1. Müügiloa omanikud registreerivad kõik liidus või kolmandates riikides ilmnevad võimalikud kõrvaltoimed, millele on nende tähelepanu juhitud, olenemata sellest, kas seda on teinud patsiendid omaalgatuslikult või tervishoiutöötajad või on need ilmnenud müügiloa saamisjärgsete uuringute kontekstis.

Müügiloa omanikud teevad kõnealuse teabe liidus kättesaadavaks ühtse juurdepääsupunkti kaudu.

Erandina esimesest lõigust tuleb kliiniliste uuringute kontekstis ilmnevad võimalikud kõrvaltoimed registreerida ja nendest teatada vastavalt direktiivile 2001/20/EÜ.

▼**M10**

2. Müügiloa omanikud ei keeldu võtmast arvesse võimalike kõrvaltoimete kohta esitatud teavet, mille patsiendid või tervishoiutöötajad on saatnud elektrooniliselt või mis tahes muul asjakohasel viisil.

3. Müügiloa omanikud sisestavad elektroonilisel teel teabe kõikide liidus või kolmandates riikides ilmnevate võimalike raskete kõrvaltoimete kohta määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 24 osutatud andmebaasi ja andmetöötlusvõrku (edaspidi „Eudravigilance'i andmebaas") 15 päeva jooksul pärast kuupäeva, mil asjaomane müügiloa omanik sai tõsiste kõrvaltoimete ilmnemisest teada.

Müügiloa omanikud sisestavad elektroonilisel teel teabe kõikide liidus ilmnevate võimalike kergemate kõrvaltoimete kohta Eudravigilance'i andmebaasi 90 päeva jooksul pärast kuupäeva, mil asjaomane müügiloa omanik sai kergemate kõrvaltoimete ilmnemisest teada.

Ravimite puhul, mis sisaldavad toimeaineid, millele osutatakse kirjanduse loetelus, mida ravimiamet jälgib vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklile 27, ei ole müügiloa omanikud kohustatud sisestama Eudravigilance'i andmebaasi teatisi võimalikest kõrvaltoimetest, mis esinevad loetletud meditsiinikirjanduses, kuid nad peavad jälgima kogu muud meditsiinikirjandust ning teatama mis tahes võimalikest kõrvaltoimetest.

4. Müügiloa omanikud kehtestavad menetlused täpsete ja kontrollitavate andmete saamiseks võimalikke kõrvaltoimeid käsitlevate teatiste teaduslikuks hindamiseks. Nad koguvad ka kõnealuste teatiste kohta järelmeetmete käigus saadud teavet ja sisestavad ajakohastatud andmed Eudravigilance'i andmebaasi.

5. Müügiloa omanikud teevad võimalikke kõrvaltoimeid käsitlevate teatiste duplikaatide avastamise osas koostööd ravimiameti ja liikmesriikidega.

Artikkel 107a

1. Iga liikmesriik registreerib kõik võimalikud kõrvaltoimed, mis ilmnevad tema territooriumil ning millele on tähelepanu juhtinud tervishoiutöötajad või patsiendid. Liikmesriigid kaasavad mis tahes neile saadetud teatiste kohta täiendavate andmete saamisesse vastavalt vajadusele patsiente ja tervishoiutöötajaid, et järgida artikli 102 lõikeid c ja e.

Liikmesriigid tagavad, et sellistest toimetest võib teatada riiklike ravimite veebiportaalide kaudu või muul viisil.

2. Müügiloa omaniku esitatud teatiste korral võivad liikmesriigid, kelle territooriumil võimalik kõrvaltoime ilmnes, kaasata müügiloa omaniku teatiste kohta täiendavate andmete saamiseks.

3. Liikmesriigid teevad võimalikke kõrvaltoimeid käsitlevate teatiste duplikaatide avastamise osas koostööd ravimiameti ja müügiloa omanikega.

4. 15 päeva jooksul pärast raskete võimalike tõsiste kõrvaltoimete kohta lõikes 1 osutatud teate saamist kannavad liikmesriigid sellised teated elektroonilisel teel Eudravigilance'i andmebaasi.

▼**M10**

90 päeva jooksul pärast lõikes 1 osutatud teadete saamist kannavad liikmesriigid kergemate võimalike kõrvaltoimete kohta saadud teated elektroonilisel teel Eudravigilance'i andmebaasi.

Müügiloa omanikele on sellised teated kättesaadavad Eudravigilance'i andmebaasi kaudu.

5. Liikmesriigid tagavad, et teated võimalike kõrvaltoimete kohta, mis tulenevad ravimi kasutamisega seotud veast ja millele on nende tähelepanu juhitud, tehakse kättesaadavaks Eudravigilance'i andmebaasi kaudu ja neist teatatakse kõigile asutustele, organitele, organisatsioonidele ja/või institutsioonidele, mis vastutavad selles liikmesriigis patsiendiohutuse eest. Nad tagavad ka, et selles liikmesriigis ravimite eest vastutavatele asutustele teatatakse mis tahes võimalikest kõrvaltoimetest, millele on selle liikmesriigi mis tahes muu asutuse tähelepanu juhitud. Need teated esitatakse asjakohaselt määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 25 osutatud vormides.

6. Liikmesriigid ei kehtesta müügiloa omanikele mingeid täiendavaid kohustusi ravimite võimalikest kõrvaltoimetest teatamise kohta, välja arvatud juhul, kui see on ravimiohutuse järelevalve seisukohast põhjendatud.

2. jagu

Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded

Artikkel 107b

1. Müügiloa omanikud esitavad ravimiametile perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded, mis sisaldavad järgmist:

a) ravimi kasulikkuse ja riskide seisukohalt asjakohaste andmete kokkuvõte, sealhulgas kõikide niisuguste uuringute tulemused, milles võetakse arvesse müügiloale avalduda võivat mõju;

b) teaduslik hinnang ravimi riski ja kasu suhte kohta;

c) kõik andmed ravimi läbimüügi mahu ja müügiloa omaniku käsutuses olevate retseptide hulga kohta, sealhulgas hinnang ravimiga kokku puutuva elanikkonna kohta.

Punktis b osutatud hinnang põhineb kõikidel kättesaadavatel andmetel, sealhulgas andmetel, mis on saadud kliinilistest uuringutest lubamatute näidustuste ja elanikkonnagruppide puhul.

Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded tuleb esitada elektrooniliselt.

2. Ravimiamet teeb lõikes 1 osutatud aruanded kättesaadavaks riiklikele pädevatele asutustele ning ravimiohutuse riskihindamise komitee, inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee ja koordineerimisgrupi liikmetele määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 25a osutatud andmebaasi kaudu.

▼**M10**

3. Erandina käesoleva artikli lõikest 1 esitavad artikli 10 lõikes 1 või artiklis 10a osutatud ravimite müügiloa omanikud ning artiklites 14 või 16a osutatud ravimite registreerimise omanikud perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid kõnealuste ravimite kohta järgmistel juhtudel:

a) kui selline kohustus on sätestatud müügiloas vastavalt artiklitele 21a või 22 või

b) kui seda on nõudnud pädev asutus põhjusel, et esineb kahtlusi seoses ravimiohutuse järelevalvega seotud andmetega, või tulenevalt sellest, et pärast müügiloa andmist ei ole toimeaine kohta esitatud perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid. Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete hindamisaruanded edastatakse ravimiohutuse riskihindamise komiteele, kes kaalub vajadust koostada ühtne hindamisaruanne kõigi ravimite müügilubade kohta, mis hõlmavad sama toimeainet, ja teavitab sellest vastavalt koordineerimisgruppi või inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteed, et kohaldada artikli 107c lõikes 4 ja artiklis 107e sätestatud menetlusi.

Artikkel 107c

1. Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedus täpsustatakse müügiloas.

Aruannete esitamise kuupäevi arvutatakse vastavalt täpsustatud sagedusele alates loa andmise kuupäevast.

2. Müügiloa omanikud, kellele anti luba enne 21. juulit 2012 ja kelle müügiloas ei ole sätestatud tingimust perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sageduse ega kuupäeva kohta, esitavad perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid vastavalt käesoleva lõike teisele lõigule, kuni müügiloas sätestatakse muu aurannete esitamise sagedus või muud kuupäevad või määratakse need kindlaks vastavalt lõigetele 4, 5 või 6.

Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded esitatakse viivitamata, kui pädev asutus seda taotleb, või järgmiselt:

a) kui ravim ei ole veel turule lastud – vähemalt iga kuue kuu järel pärast loa saamist kuni ravimi turulelaskmiseni;

b) kui ravim on turule lastud – esimese kahe aasta jooksul pärast ravimi esmakordset turulelaskmist vähemalt iga kuue kuu järel, järgmise kahe aasta jooksul kord aastas ning edaspidi iga kolme aasta järel.

3. Lõiget 2 kohaldatakse ka ravimite suhtes, mis on lubatud ainult ühes liikmesriigis ja mille puhul ei kohaldata lõiget 4.

4. Kui ravimid, millele on antud erinevad müügiload, sisaldavad sama toimeainet või sama toimeainete kombinatsiooni, võib muuta ja ühtlustada lõigete 1 ja 2 rakendamisest tulenevat perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedust ja kuupäevi, et näha ette ühtne hindamine perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete tööjaotusmenetluse kontekstis ning liidu kontrollpäev, mis on esitamise kuupäevade arvutamise aluseks.

▼**M10**

Aruannete esitamise kooskõlastatud sageduse ja liidu kontrollpäeva võib pärast konsulteerimist ravimiohutuse riskihindamise komiteega kindlaks määrata kas:

a) inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, kui määruse (EÜ) nr 726/2004 II jaotise 1. peatükis ettenähtud tsentraliseeritud korra kohaselt on antud vähemalt üks müügilubadest ravimite kohta, mis sisaldavad kõnealust toimeainet;

b) koordineerimisgrupp juhtudel, mis erinevad punktis a osutatutest.

Esimese ja teise lõigu kohaselt kindlaksmääratud aruannete esitamise kooskõlastatud sageduse avalikustab ravimiamet. Müügiloa omanikud esitavad taotluse muuta vastavalt müügiluba.

5. Lõike 4 kohaldamiseks on liidu kontrollpäev ravimite puhul, mis sisaldavad sama toimeainet või sama toimeainete kombinatsiooni, üks järgmistest:

a) kõnealust toimeainet või selle toimeaine kombinatsiooni teiste toimeainetega sisaldavale ravimile liidus esmakordselt antud müügiloa kuupäev;

b) kui punktis a osutatud kuupäeva ei saa kindlaks määrata, siis esimene teadaolev kuupäev, mil kõnealust toimeainet või sellist toimeainete kombinatsiooni sisaldavale ravimile on antud müügiluba.

6. Müügiloa omanikel on lubatud esitada vastavalt vajadusele kas inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele või koordineerimisgrupile taotlus määrata kindlaks liidu kontrollpäevad või muuta perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedust ühel järgmistest põhjustest:

a) rahvatervisega seotud põhjustel;

b) et vältida topelthindamist;

c) et saavutada rahvusvaheline ühtlustatus.

Sellised taotlused esitatakse kirjalikult ja põhjendatakse asjakohaselt. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee või koordineerimisgrupp, olles konsulteerinud ravimiohutuse riskihindamise komiteega, kas kiidab niisugused taotlused heaks või lükkab need tagasi. Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise kuupäevade või sageduse muutmise korral avalikustab selle ravimiamet. Müügiloa omanikud esitavad vastavalt taotluse müügiloa tingimustes muudatuste tegemise kohta.

7. Ravimiamet avaldab liidu kontrollpäevade ja perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sageduse loetelu Euroopa ravimite veebiportaali kaudu.

Mis tahes muudatused perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise kuupäevades või sageduses, mis on märgitud müügiloas lõigete 4, 5 ja 6 alusel, jõustuvad kuus kuud pärast kõnealust avaldamist.

▼**M10**

Artikkel 107d

Riiklikud pädevad asutused hindavad perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid, et teha kindlaks, kas on ilmnenud uusi või kas riskid on muutunud või kas on muutusi ravimi riski ja kasu suhtes.

Artikkel 107e

1. Perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid hinnatakse ühtselt ravimite puhul, mis on lubatud rohkem kui ühes liikmesriigis, ning artikli 107c lõigetes 4 kuni 6 märgitud juhtudel kõikide ravimite puhul, mis sisaldavad sama toimeainet või sama toimeainete kombinatsiooni ning mille kohta on kehtestatud liidu kontrollpäev ja perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sagedus.

Ühtset hindamist teostab kas:

a) koordineerimisgrupi määratud liikmesriik, kui mitte ükski asjaomane müügiluba ei ole antud määruse (EÜ) nr 726/2004 II jaotise 1. peatükis ettenähtud tsentraliseeritud korra kohaselt, või

b) ravimiohutuse riskihindamise komitee määratud ettekandja, kui on antud vähemalt üks asjaomastest määruse (EÜ) nr 726/2004 II jaotise 1. peatükis ettenähtud tsentraliseeritud korra kohastest müügilubadest.

Liikmesriigi valimisel võtab koordineerimisgrupp vastavalt punkti a teisele lõigule arvesse seda, kas mõni liikmesriik on referentliikmesriik vastavalt artikli 28 lõikele 1.

2. Olenevalt olukorrast kas liikmesriik või ettekandja esitab hindamisaruande 60 päeva jooksul alates perioodilise ajakohastatud ohutusaruande saamisest ja saadab selle ravimiametile ja asjaomastele liikmesriikidele. Ravimiamet saadab aruande müügiloa omanikule.

Liikmesriigid ja müügiloa omanik võivad esitada ravimiametile ja ettekandjale või liikmesriigile märkusi 30 päeva jooksul alates hindamisaruande saamisest.

3. Pärast lõikes 2 osutatud märkuste kättesaamist ajakohastab ettekandja või liikmesriik hindamisaruande 15 päeva jooksul, võttes arvesse esitatud märkusi, ning edastab selle ravimiohutuse riskihindamise komiteele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võtab muudetud või edasiste muudatusteta hindamisaruande vastu ja annab soovituse oma järgmisel istungil. Soovitustes mainitakse erinevaid seisukohti koos nende aluseks olevate põhjustega. Ravimiamet lisab vastuvõetud hindamisaruande ja soovituse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 25a alusel loodud hoidlasse ja edastab selle müügiloa omanikule.

Artikkel 107f

Pärast perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete hindamist otsustavad pädevad asutused, kas on vaja võtta meetmeid seoses asjaomase ravimi müügiloaga.

▼**M10**

Pädevad asutused kas säilitavad, muudavad, peatavad või tühistavad müügiloa vastavalt vajadusele.

Artikkel 107g

1. Kui artikli 107e lõike 1 kohaselt hinnatakse ühtselt perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid, mille käigus soovitatakse võtta meetmeid seoses rohkem kui ühe müügiloaga ja mis ei hõlma ühtegi määruse (EÜ) nr 726/2004 II jaotise 1. peatükis ettenähtud tsentraliseeritud korra kohaselt antud müügiluba, vaatab koordineerimisgrupp ohutusaruande läbi 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt aruande saamist ning võtab seisukoha asjaomase müügiloa säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta ning esitab sealhulgas kokkulepitud seisukoha rakendamise ajakava.

2. Kui koordineerimisgrupis saavutavad esindatud liikmesriigid võetavate meetmete osas kokkuleppe ühehäälselt, registreerib esimees kokkuleppe ning saadab selle müügiloa omanikule ja liikmesriikidele. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed asjaomase müügiloa säilitamiseks, muutmiseks, peatamiseks või tühistamiseks kooskõlas kokkuleppes kindlaks määratud rakendamise ajakavaga.

Muutmise korral esitab müügiloa omanik riiklikele pädevatele asutustele asjakohase muutmistaotluse, sealhulgas ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe, kindlaksmääratud rakendamise ajakava kohaselt.

Kui ühehäälset kokkulepet ei suudeta saavutada, edastatakse komisjonile koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht ning komisjon kohaldab artiklis 33 ja 34 sätestatud menetlust.

Kui koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide saavutatud kokkulepe või liikmesriikide enamuse seisukoht erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab koordineerimisgrupp kokkuleppele või enamuse seisukohale koos soovitusega üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest.

3. Kui artikli 107e lõike 1 kohaselt hinnatakse ühtselt perioodilisi ajakohastatud ohutusaruandeid, mille käigus soovitatakse võtta meetmeid seoses rohkem kui ühe müügiloaga ja mis hõlmab vähemalt ühte määruse (EÜ) nr 726/2004 II jaotise 1. peatükis ettenähtud tsentraliseeritud korra kohaselt antud müügiluba, vaatab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee ohutusaruande läbi 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt aruande saamist ning võtab vastu arvamuse asjaomase müügiloa säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta ning esitab sealhulgas arvamuse rakendamise ajakava.

Kui kõnealune inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamus erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oma arvamusele üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest ning soovituse.

▼M10

4. Lõikes 3 osutatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse alusel teeb komisjon järgmist:

a) võtab vastu liikmesriikidele adresseeritud otsuse meetmete kohta, mida tuleb võtta seoses liikmesriikides antud müügilubadega, mille kohta kehtib käesolevas jaos ettenähtud kord, ning

b) kui arvamuse kohaselt on vaja võtta müügiloa suhtes regulatiivmeetmeid, võtab vastu otsuse muuta, peatada või tühistada müügiload, mis on antud vastavalt määruses (EÜ) nr 726/2004 ettenähtud tsentraliseeritud korrale ning mille kohta kehtib käesolevas jaos ettenähtud kord.

Käesoleva lõike esimese lõigu punktis a osutatud otsuse vastuvõtmise ja selle liikmesriikides rakendamise suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artikleid 33 ja 34.

Käesoleva lõike esimese lõigu punktis b osutatud otsuse suhtes kohaldatakse määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklit 10. Kui komisjon sellise otsuse vastu võtab, võib ta vastu võtta ka käesoleva direktiivi artikli 127a kohase liikmesriikidele adresseeritud otsuse.

3. jagu

Teabe tuvastamine

Artikkel 107h

1. Seoses käesoleva direktiivi kohaselt lubatud ravimitega võtavad riiklikud pädevad asutused koostöös ravimiametiga järgmisi meetmeid:

a) jälgivad riskijuhtimiskavades sisalduvate riskiminimeerimismeetmete ja artiklites 21a, 22 või 22a osutatud kohustuste tulemusi;

b) hindavad riskijuhtimissüsteemi ajakohastamist;

c) jälgivad Eudravigilance'i andmebaasis sisalduvaid andmeid, et kindlaks teha, kas on tekkinud uusi riske või kas riskid on muutunud ning kas need riskid mõjutavad ravimi riski ja kasu suhet.

2. Ravimiohutuse riskihindamise komitee teeb algse analüüsi teabe kohta, kas on tekkinud uusi riske või kas riskid on muutunud või kas on muutusi ravimi riski ja kasul suhtes, ning määrab kindlaks teabe prioriteedid. Kui komitee arvab, et järelmeetmed on vajalikud, hinnatakse kõnealust teavet ja sõlmitakse kokkulepe müügilubade osas võetavate kõikide edaspidiste meetmete kohta küsimuse ulatusele ja tõsidusele vastava ajakava alusel.

3. Ravimiamet ja riiklikud pädevad asutused ja müügiloa omanik teatavad üksteisele tuvastatud uutest riskidest või muutunud riskidest või muutustest ravimi riski ja kasu suhtes.

Liikmesriigid tagavad, et müügiloa omanikud teatavad ravimiametile ja riiklikele pädevatele asutustele tuvastatud uutest riskidest või muutunud riskidest või muutustest ravimi riski ja kasu suhtes.

▼**M10**

4. jagu

Liidu kiirmenetlus

Artikkel 107i

▼**M12**

1. Liikmesriik või vajaduse korral komisjon algatab lähtuvalt ravimiohutuse järelevalve toimingute andmete hindamisest tulenevatest kahtlustest käesoleva jao kohase menetluse ning teavitab sellest teisi liikmesriike, ametit ja komisjoni, kui:

a) tal on kavas peatada või tühistada müügiluba;

b) tal on kavas keelustada ravimitarned;

c) tal on kavas keelduda müügiloa pikendamisest või

d) müügiloa omanik on talle teatanud, et ohutuskaalutlustel on ta katkestanud ravimi turulelaskmise või võtnud meetmeid müügiloa tühistamiseks või müügiloa omanikul on kavas nimetatud meetmeid võtta või ta ei ole taotlenud müügiloa pikendamist.

1a. Liikmesriik või komisjon, kui see on asjakohane, teavitab lähtuvalt ravimiohutuse järelevalve toimingute andmete hindamisest tulenevatest kahtlustest teisi liikmesriike, ametit ja komisjoni, kui ta leiab, et on vaja teatada ravimi uutest vastunäidustustest, vähendada selle soovituslikku doosi või piirata ravimi näidustusi. Teates esitatakse kaalutav meede ja selle põhjendus.

Liikmesriik või komisjon, kui see on asjakohane, algatab juhul, kui peetakse vajalikuks võtta kiireloomulisi meetmeid, käesolevas jaos sätestatud menetluse kõikidel käesolevas lõikes osutatud juhtudel.

Kui käesolevas jaos sätestatud menetlust ei algatata, teavitatakse III jaotise 4. peatükis sätestatud menetluste kohaselt loa saanud ravimite puhul juhtumist koordineerimisgruppi.

Artiklit 31 kohaldatakse liidu huvidega seotud juhtudel.

1b. Käesolevas jaos sätestatud menetluse algatamise korral kontrollib amet, kas ohutusalane kahtlus on seotud muude ravimitega kui see, mida teave hõlmab, ja kas see on ühine kõikide sama ravimivaliku või ravimiklassi ravimite puhul.

Kui asjaomane ravim on müügiloa saanud rohkem kui ühes liikmesriigis, teavitab amet põhjendamatu viivituseta menetluse algatajat kontrolli tulemustest ning kohaldatakse artiklites 107j ja 107k sätestatud menetlusi. Vastasel juhul tegeleb ohutusalase kahtlusega asjaomane liikmesriik. Amet või liikmesriik, kui see on asjakohane, teavitab müügiloa omanikke menetluse algatamisest.

▼**M10**

2. Piiramata ►**M12** käesoleva artikli lõigetes 1 ja 1a ◄ ning artiklite 107j ja 107k sätete kohaldamist, võib liikmesriik juhul, kui on vaja võtta kiireloomulisi meetmeid rahvatervise kaitseks, peatada müügiloa ja keelata asjaomase ravimi kasutamise oma territooriumil kuni lõpliku otsuse vastuvõtmiseni. Liikmesriik teavitab oma meetmete võtmise põhjustest komisjoni, ravimiametit ja teisi liikmesriike hiljemalt järgmisel tööpäeval.

3. Artiklites 107j kuni 107k sätestatud menetluse mis tahes etapis võib komisjon nõuda liikmesriikidelt, kus ravimile on müügiluba antud, et nad võtaksid viivitamata ajutisi meetmeid.

Kui ►**M12** lõigete 1 ja 1a kohaselt ◄ kindlaks määratud menetluse kohaldamisala hõlmab ravimeid, millele on antud müügiluba vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004, võib komisjon käesoleva jao kohaselt algatatud menetluse mis tahes etapis viivitamatult võtta kõnealuste müügilubadega seotud ajutisi meetmeid.

4. Käesolevas artiklis osutatud teave võib olla seotud konkreetse ravimi, ravimivaliku või ravimiklassiga.

Kui ravimiamet tuvastab, et ohutusalane kahtlus on seotud rohkemate ravimitega kui need, mida teave hõlmab, või et see on ühine kõikide sama ravimivaliku või ravimiklassi ravimite puhul, laiendab ta menetluse kohaldamisala vastavalt.

Kui käesoleva artikli kohaselt algatatud menetluse kohaldamisalasse kuulub ravimivalik või ravimiklass, kaasatakse menetlusse ka määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt lubatud ravimid, mis kuuluvad sellesse ravimivalikusse või ravimiklassi.

5. Kui liikmesriik esitab ►**M12** lõigetes 1 ja 1a ◄ osutatud teavet, teeb ta ravimiametile kättesaadavaks kogu talle teadaoleva asjakohase teadusliku teabe ning kõik liikmesriigis tehtud hindamiste tulemused.

Artikkel 107j

1. Pärast ►**M12** artikli 107i lõigetes 1 ja 1a ◄ osutatud teabe saamist avaldab ravimiamet Euroopa ravimite veebiportaali kaudu teate menetluse algatamise kohta. Paralleelselt võivad liikmesriigid avaldada algatamise kohta teate oma riiklikes ravimitega seotud veebiportaalides.

Teates täpsustatakse ravimiametile vastavalt artiklile 107i esitatud menetluse asjaolud, asjassepuutuvad ravimid ja vajadusel ka asjaomased toimeained. Selles esitatakse teave müügiloa omanike, tervishoiutöötajate ja üldsuse õiguse kohta esitada ravimiametile menetluse seisukohalt asjakohast teavet ning märgitakse, kuidas sellist teavet esitada.

2. Kooskõlas artikliga 107i ravimiametile esitatud küsimust hindab ravimiohutuse riskihindamise komitee. Ettekandja teeb tihedat koostööd inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee määratud ettekandja ja asjaomaste ravimite referentliikmesriigiga.

▼M10

Kõnealuse hindamise tegemiseks võivad müügiloa omanikud esitada kirjalikke märkusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võib korraldada avalikke ärakuulamisi, kui küsimuse kiireloomulisus seda võimaldab ning kui ta peab seda põhjendatud alustel, eelkõige seoses ohutusalase kahtluse ulatuse ja tõsidusega, asjakohaseks. Ärakuulamised korraldatakse ravimiameti täpsustatava korra kohaselt ja nende toimumisest teatatakse Euroopa ravimite veebiportaali kaudu. Teates täpsustatakse ka osalemise kord.

Avalikul ärakuulamisel pööratakse nõuetekohast tähelepanu ravimi ravitoimele.

Ravimiamet koostab asjaosalistega konsulteerides eeskirjad avalike ärakuulamiste korraldamise ja läbiviimise korra kohta kooskõlas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikliga 78.

Kui müügiloa omanikul või mõnel teisel isikul on kavas esitada menetluse käigus käsitletava küsimuse seisukohalt asjakohast konfidentsiaalset teavet, võib ta taotleda luba esitada kõnealune teave ravimiohutuse riskihindamise komiteele kinnise ärakuulamise käigus.

3. 60 päeva jooksul pärast teabe kättesaamist esitab ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse ning märgib põhjendused, millel see soovitus põhineb, võttes nõuetekohaselt arvesse ravimi ravitoimet. Soovituses mainitakse erinevaid seisukohti ning nende aluseks olevaid põhjuseid. Hädaolukorras ja oma esimehe ettepanekul võib ravimiohutuse riskihindamise komitee leppida kokku lühema tähtaja. Soovitus hõlmab mõnda järgmistest järeldustest või nende kombinatsiooni:

a) liidu tasandil ei ole vaja teha lisahindamist ega võtta lisameetmeid;

b) müügiloa omanik peaks teavet veel hindama ning võtma kõnealuse hindamise tulemustest lähtuvalt järelmeetmeid;

c) müügiloa omanik peaks laskma korraldada müügiloa saamisjärgsed ohutusuuringud ja nende uuringute tulemuste järelhindamise;

d) liikmesriik või müügiloa omanik peaks võtma meetmeid riski minimeerimiseks;

e) müügiluba tuleks peatada, tühistada või selle uuendamisest tuleks keelduda;

f) müügiluba tuleks muuta.

Esimese lõigu punkti d kohaldamisel täpsustatakse soovituses, milliseid riski minimeerimise meetmeid soovitatakse ja millised tingimused või piirangud peaksid müügiloa suhtes kehtima.

Kui esimese lõigu punkti f kohaselt soovitatakse muuta ravimi omaduste kokkuvõtet, markeeringut või infolehte või nendele teavet lisada, tuleb soovituses esitada sellise muudatuse või lisatava teabe sõnastus ning koht, kuhu see ravimi omaduste kokkuvõttes, markeeringus või infolehes märkida.

▼**M10**

Artikkel 107k

1. Kui menetluse kohaldamisala, mis on kindlaks määratud vastavalt artikli 107i lõikele 4, ei hõlma ühtegi määruse (EÜ) nr 726/2004 II jaotise 1. peatükis ettenähtud tsentraliseeritud korra kohaselt antud müügiluba, kontrollib koordineerimisgrupp soovitust 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt soovituse saamist ning võtab seisukoha asjaomase müügiloa säilitamise, muutmise, peatamise, tühistamise või selle uuendamisest keeldumise kohta ning esitab sealhulgas kokkulepitud seisukoha rakendamise ajakava. Seisukoha kiireloomulise võtmise vajaduse korral ja oma esimehe ettepanekul võib koordineerimisgrupp leppida kokku lühema tähtaja.

2. Kui koordineerimisgrupis saavutavad esindatud liikmesriigid võetavate meetmete osas kokkuleppe ühehäälselt, registreerib esimees kokkuleppe ning saadab selle müügiloa omanikule ja liikmesriikidele. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed asjaomase müügiloa säilitamiseks, muutmiseks, peatamiseks või tühistamiseks või selle uuendamisest keeldumiseks kooskõlas kokkuleppes kindlaks määratud rakendamise ajakavaga.

Kui muutmise osas jõutakse kokkuleppele, esitab müügiloa omanik riiklikele pädevatele asutustele asjakohase muutmistaotluse, sealhulgas ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe, kindlaksmääratud rakendamise ajakava kohaselt.

Kui ühehäälset kokkulepet ei suudeta saavutada, edastatakse komisjonile koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht ning komisjon kohaldab artiklis 33 ja 34 sätestatud menetlust. Erandina artikli 34 lõikest 1 kohaldatakse siiski artikli 121 lõikes 2 osutatud menetlust.

Kui koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide saavutatud kokkulepe või koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab koordineerimisgrupp kokkuleppele või enamuse seisukohale koos soovitusega üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest.

3. Kui menetluse kohaldamisala, mis on kindlaks määratud vastavalt artikli 107i lõikele 4, hõlmab vähemalt ühte määruse (EÜ) nr 726/2004 II jaotise 1. peatükis ettenähtud tsentraliseeritud korra kohaselt antud müügiluba, kontrollib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitust 30 päeva jooksul pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteelt soovituse saamist ning võtab vastu arvamuse asjaomase müügiloa säilitamise, muutmise, peatamise, tühistamise või selle uuendamisest keeldumise kohta. Arvamuse kiireloomulise vastuvõtmise vajaduse korral ja oma esimehe ettepanekul võib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee leppida kokku lühema tähtaja.

Kui kõnealune inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamus erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oma arvamusele üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest ning soovituse.

▼M10

4. Lõikes 3 osutatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse alusel teeb komisjon järgmist:

a) võtab vastu liikmesriikidele adresseeritud otsuse meetmete kohta, mida tuleb võtta seoses liikmesriikides antud müügilubadega, mille kohta kehtib käesolevas jaos ettenähtud kord, ning

b) kui arvamuse kohaselt on vaja võtta regulatiivmeetmeid, võtab vastu otsuse muuta, peatada või tühistada määruse (EÜ) nr 726/2004 kohane müügiluba, mille kohta kehtib käesolevas jaos ettenähtud kord, või keeldub sellise müügiloa uuendamisest.

Käesoleva lõike esimese lõigu punktis a osutatud otsuse vastuvõtmise ja selle liikmesriikides rakendamise suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artikleid 33 ja 34. Erandina käesoleva direktiivi artikli 34 lõikest 1 kohaldatakse siiski artikli 121 lõikes 2 osutatud menetlust.

Käesoleva lõike esimese lõigu punktis b osutatud otsuse suhtes kohaldatakse määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklit 10. Erandina nimetatud määruse artikli 10 lõikest 2 kohaldatakse siiski selle määruse artikli 87 lõikes 2 osutatud menetlust. Kui komisjon sellise otsuse vastu võtab, võib ta vastu võtta ka käesoleva direktiivi artikli 127a kohase liikmesriikidele adresseeritud otsuse.

5. jagu

Hinnangute avaldamine

Artikkel 107l

Ravimiamet avaldab artiklites 107b–107k osutatud lõplikud hindamiste tulemused, soovitused, arvamused ja otsused Euroopa ravimite veebiportaali kaudu.

4. PEATÜKK

Müügiloa saamisjärgsete ohutusuuringute järelevalve

Artikkel 107m

1. Käesolevas peatükis käsitletakse müügiloa saamisjärgseid mittesekkuvaid ohutusuuringuid, mille on algatanud ja mida juhib või rahastab müügiloa omanik vabatahtlikult või artikli 21a või 22a alusel kehtestatud kohustuse kohaselt ning mille käigus kogutakse ohutusalast teavet patsientidelt või tervishoiutöötajatelt.

2. Käesolev peatükk ei piira siseriiklike ja liidu niisuguste nõuete kohaldamist, mille eesmärk on tagada müügiloa saamisjärgsetes mittesekkuvates ohutusuuringutes osalejate heaolu ja õigused.

3. Ohutusuuringuid ei tehta, kui uuringute tegemine edendab ravimi kasutamist.

4. Tervishoiutöötajatele võib tasuda müügiloa saamisjärgsetes mittesekkuvates ohutusuuringutes osalemise eest ainult nii, et kompenseeritakse selleks kulunud aeg ja tehtud kulutused.

▼**M10**

5. Riiklik pädev asutus võib nõuda müügiloa omanikult protokolli ja eduaruannete esitamist niisuguste liikmesriikide pädevatele asutustele, kus uuring korraldatakse.

6. Müügiloa omanik saadab 12 kuu jooksul pärast andmete kogumise lõppu lõpparuande niisuguste liikmesriikide pädevatele asutustele, kus uuring korraldati.

7. Uuringu tegemise ajal jälgib müügiloa omanik uuringu käigus tekkivat teavet ja hindab selle mõju asjaomase ravimi riski ja kasu suhtele.

Kogu uus teave, mis võib ravimi riski ja kasu suhte hindamist mõjutada, edastatakse vastavalt artiklile 23 nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus ravimile luba väljastati.

Teises lõigus kehtestatud kohustus ei puuduta teavet uuringute tulemuste kohta, mille müügiloa omanik teeb kättesaadavaks perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete kaudu, nagu on sätestatud artiklis 107b.

8. Artikleid 107n kuni 107q kohaldatakse üksnes lõikes 1 osutatud uuringute suhtes, mis korraldatakse artikli 21a või 22a alusel kehtestatud kohustuse kohaselt.

Artikkel 107n

1. Enne ohutusuuringu tegemist esitab müügiloa omanik protokolli kavandi ravimiohutuse riskihindamise komiteele, välja arvatud juhul, kui ohutusuuringud tehakse ainult ühes liikmesriigis, kes nõuab artikli 22a kohast uuringut. Selliste uuringute puhul esitab müügiloa omanik protokolli kavandi niisuguse liikmesriigi pädevale asutusele, kus uuring korraldatakse.

2. 60 päeva jooksul pärast protokolli kavandi kättesaamist esitab olenevalt olukorrast kas riiklik pädev asutus või ravimiohutuse riskihindamise komitee:

a) kirja, milles kinnitatakse protokolli kavand;

b) keelduva kirja, kus on üksikasjalikult põhjendatud selle alused, ühel järgnevatest juhtudest:

   i) riiklik pädev asutus või komitee leiab, et uuringu tegemine edendab ravimi kasutamist;

   ii) riiklik pädev asutus või komitee leiab, et uuringu vorm ei täida uuringu eesmärke, või

c) kirja, milles teatatakse müügiloa omanikule, et uuring on kliiniline uuring, mis kuulub direktiivi 2001/20/EÜ kohaldamisalasse.

3. Uuringut võib alustada ainult vastavalt vajadusele kas riikliku pädeva asutuse või ravimiohutuse riskihindamise komitee kirjaliku kinnituse alusel.

▼**M10**

Kui on esitatud lõike 2 punktis a osutatud kinnitus, edastab müügiloa omanik protokolli nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus uuring korraldada kavatsetakse, ning võib seejärel alustada uuringut kinnitatud protokolli kohaselt.

Artikkel 107o

Pärast seda, kui uuringut on alustatud, esitatakse vastavalt vajadusele kas riiklikule pädevale asutusele või ravimiohutuse riskihindamise komiteele protokolli tehtavad mis tahes olulisemad muudatused enne nende rakendamist. Vastavalt vajadusele kas riiklik pädev asutus või ravimiohutuse riskihindamise komitee hindab muudatusi ja teavitab müügiloa omanikku oma kinnitusest või keeldumisest. Vajaduse korral teavitab müügiloa omanik liikmesriike, kus uuring korraldatakse.

Artikkel 107p

1. Pärast uuringu lõpetamist esitatakse pädevale asutusele või ravimiohutuse riskihindamise komiteele uuringu lõpparuanne 12 kuu jooksul pärast andmete kogumise lõppu, kui olenevalt olukorrast kas riiklik pädev asutus või ravimiohutuse riskihindamise komitee ei ole andnud kirjalikku vabastust.

2. Müügiloa omanik hindab, kas uuringu tulemused mõjutavad müügiluba, ning esitab vajaduse korral riiklikele pädevatele asutustele taotluse müügiloa muutmiseks.

3. Koos uuringu lõpparuandega esitab müügiloa omanik elektroonilisel teel riiklikule pädevale asutusele või ravimiohutuse riskihindamise komiteele uuringu tulemuste kokkuvõtte.

Artikkel 107q

1. Pärast müügiloa omanikuga konsulteerimist võib ravimiohutuse riskihindamise komitee uuringu tulemuste alusel esitada müügiloa kohta põhjendatud soovitused. Soovitustes mainitakse erinevaid seisukohti ning nende aluseks olevaid põhjuseid.

2. Kui liikmesriigis lubatud ravimi kohta esitatakse käesoleva direktiivi kohaselt soovitus müügiluba muuta, peatada või tühistada, saavutavad koordineerimisgrupis esindatud liikmesriigid lõikes 1 osutatud soovitust arvesse võttes sellekohase kokkuleppe ning esitavad kokkulepitud seisukoha rakendamise ajakava.

Kui koordineerimisgrupis saavutavad esindatud liikmesriigid võetavate meetmete osas kokkuleppe ühehäälselt, registreerib esimees kokkuleppe ning saadab selle müügiloa omanikule ja liikmesriikidele. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed asjaomase müügiloa muutmiseks, peatamiseks või tühistamiseks kooskõlas kokkuleppes kindlaks määratud rakendamise ajakavaga.

▼**M10**

Kui muutmise osas jõutakse kokkuleppele, esitab müügiloa omanik riiklikele pädevatele asutustele asjakohase muutmistaotluse, sealhulgas ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe, kindlaksmääratud rakendamise ajakava kohaselt.

Kokkulepe avaldatakse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 26 kohaselt loodud Euroopa ravimite veebiportaalis.

Kui ühehäälset kokkulepet ei suudeta saavutada, edastatakse komisjonile koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide enamuse seisukoht ning komisjon kohaldab artiklites 33 ja 34 sätestatud menetlust.

Kui koordineerimisgrupis esindatud liikmesriikide saavutatud kokkulepe või liikmesriikide enamuse seisukoht erineb ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest, lisab koordineerimisgrupp kokkuleppele või enamuse seisukohale koos soovitusega üksikasjaliku selgituse erinevuste teaduslikest põhjustest.

5. PEATÜKK

Rakendamine, delegeerimine ja juhendid

Artikkel 108

Käesolevas direktiivis sätestatud ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingute tegemise ühtlustamiseks võtab komisjon vastu rakendusmeetmed, mis hõlmavad järgmisi artikli 8 lõikes 3 ning artiklites 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n ja 107p sätestatud ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingute valdkondi:

a) ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku sisu ja peatoimiku haldamine müügiloa omaniku poolt;

b) riiklike pädevate asutuste ja müügiloa omanike poolt nende ravimiohutuse järelevalvega seotud ülesannete täitmise kvaliteedisüsteemi miinimumnõuded;

c) rahvusvaheliselt kokkulepitud terminoloogia, vormide ja standardite kasutamine ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemisel;

d) miinimumnõuded Eudravigilance'i andmebaasis sisalduvate andmete seireks, et teha kindlaks, kas esineb uusi riske või kas riskid on muutunud;

e) vorm ja sisu, mille abil liikmesriigid ja müügiloa omanikud saavad elektroonilisel teel edastada teavet võimalike kõrvaltoimete kohta;

f) elektroonilisel teel esitatavate perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete ja riskijuhtimiskavade vorm ja sisu;

g) müügiloa saamisjärgsete ohutusuuringute kohta esitatavate protokollide, kokkuvõtete ja lõpparuannete vorm.

▼M10

Kõnealuste meetmete puhul võetakse arvesse rahvusvahelist ühtlustustööd ravimiohutuse järelevalve valdkonnas ning meetmed vaadatakse vajaduse korral läbi, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut. Need meetmed võetakse vastu vastavalt artikli 121 lõikes 2 osutatud regulatiivkomitee menetlusele.

Artikkel 108a

Liidus ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingute teostamise hõlbustamiseks koostab ravimiamet koostöös pädevate asutuste ja teiste huvitatud isikutega:

a) nii pädevate asutuste kui ka müügiloa omanike jaoks ravimiohutuse järelevalve heade tavade juhendid;

b) teaduslikud juhendid müügiloa saamisjärgsete tõhususuuringute kohta.

Artikkel 108b

Komisjon avaldab aruande, milles kirjeldatakse, kuidas liikmesriigid on täitnud ravimiohutuse järelevalve ülesandeid, hiljemalt 21. juulil 2015 ja seejärel iga kolme aasta tagant.

▼B

X JAOTIS

INIMVEREST JA INIMESE VEREPLASMAST SAADUD RAVIMEID KÄSITLEVAD ERISÄTTED

▼M1

Artikkel 109

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

▼B

Artikkel 110

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

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

▼B

XI JAOTIS

JÄRELEVALVE JA SANKTSIOONID

Artikkel 111

▼M11

1. Koostöös ravimiametiga tagab asjaomase liikmesriigi pädev asutus ravimeid reguleerivate juriidiliste nõuete täitmise, korraldades selleks inspektsioone, vajadusel ka ilma ette teatamata, ning paludes vajaduse korral ametlikul ravimikontrolli laboril või selleks määratud laboril võetud proove testida. See koostöö seisneb kavandatud ja teostatud inspektsioone käsitleva teabe jagamises ravimiametiga. Liikmesriigid ja ravimiamet teevad koostööd kolmandates riikides teostatavate inspektsioonide kooskõlastamisel. Inspektsioonid hõlmavad lõigetes 1a-1f nimetatud inspektsioone, kuid ei piirdu nendega.

1a. Liidus või kolmandates riikides asuvaid tootjaid ja ravimite hulgimüüjaid inspekteeritakse korduvalt.

1b. Asjaomase liikmesriigi pädeval asutusel on järelevalvesüsteem, mis hõlmab tema territooriumil riskipõhiseid, vajaliku sagedusega korraldatavaid inspektsioone toimeainete tootjate, importijate ja turustajate ruumides ja tõhusaid järelmeetmeid.

Kui pädev asutus leiab, et on alust kahtlustada, et käesolevas direktiivis sätestatud juriidilisi nõudeid, sealhulgas artikli 46 punktis f ja artiklis 47 osutatud hea tootmistava ja heade turustamistavade põhimõtteid ja suuniseid ei täideta, võib ta korraldada inspektsioone järgmistes ruumides:

a) toimeainete tootjate või turustajate ruumid, mis asuvad kolmandates riikides;

b) abiainete tootjate või importijate ruumid.

1c. Lõigetes 1a ja 1b nimetatud inspektsioone võib samuti korraldada liidus ja kolmandates riikides liikmesriigi, komisjoni või ravimiameti taotlusel.

1d. Inspektsioone võib samuti korraldada ravimite müügiloa omanike ning vahendajate ruumides.

1e. Et kontrollida, kas vastavussertifikaadi saamiseks esitatud andmed vastavad Euroopa farmakopöa monograafiatele, võib Euroopa farmakopöa väljatöötamist puudutava konventsiooni tähendusele vastavate nimestike ja kvaliteedinormide standardimisasutus (Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraat) paluda komisjonil või ravimiametil nõuda sellist inspektsiooni, kui asjaomane lähtematerjal kuulub Euroopa farmakopöa monograafiasse.

1f. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus võib teostada lähtematerjali tootjate inspektsioone tootja konkreetsel taotlusel.

▼M11

1 g. Inspektsioone teostavad pädevat asutust esindavad ametnikud, kellel on õigus:

a) inspekteerida ravimite, toimeainete või abiainete tootjate tootmis- või kaubandusettevõtteid ning laboreid, millele tootmisloa omanik on andnud ülesande teostada kontrolle artikli 20 alusel;

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

c) uurida kõiki inspektsiooni eesmärgiga seotud dokumente, vastavalt liikmesriikides 21. mail 1975. aastal kehtinud sätetele, millega seatakse piirangud tootmismeetodi kirjeldusega seotud volitustele;

d) inspekteerida müügiloa omaniku või müügiloa omaniku poolt IX jaotises nimetatud tegevuste teostamiseks palgatud ettevõtjate ruume, andmeid, dokumente ja ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut.

1h. Inspektsioone teostatakse artiklis 111a osutatud suuniste kohaselt.

▼B

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

▼M11

3. Pärast iga lõikes 1 nimetatud inspektsiooni esitab pädev asutus aruande selle kohta, kas inspekteeritud üksus järgib artiklites 47 ja 84 osutatud hea tootmistava ja heade turustamistavade põhimõtteid ja suuniseid, kui need on asjakohased, või kas müügiloa omanik vastab IX jaotises sätestatud nõuetele.

Inspektsiooni teostanud pädev asutus edastab aruannete sisu inspekteeritud üksusele.

Enne aruande vastuvõtmist võimaldab pädev asutus inspekteeritud üksusel teha märkusi.

4. Ilma et see piiraks mis tahes kokkuleppeid, mis võivad olla sõlmitud liidu ja kolmandate riikide vahel, võib liikmesriik, komisjon või ravimiamet nõuda kolmandas riigis asutatud tootjalt käesolevas artiklis osutatud inspektsiooni läbimist.

5. 90 päeva jooksul pärast lõikes 1 osutatud inspektsiooni väljastatakse inspekteeritud üksusele hea tootmistava või heade turustamistavade sertifikaat (kui see on asjakohane), kui inspektsiooni tulemus näitab, et isik järgib liidu õigusaktides sätestatud hea tootmistava või heade turustamistavade põhimõtteid ja suuniseid.

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

▼**M11**

6. Liikmesriigid kannavad väljastatud hea tootmistava ja heade turustamistavade sertifikaadid liidu andmebaasi, mida haldab liidu nimel ravimiamet. Vastavalt artikli 52a lõikele 7 kannavad liikmesriigid sellesse andmebaasi ka andmed, mis käsitlevad toimeainete importijate, tootjate ja turustajate registreerimist. Andmebaas tehakse üldsusele kättesaadavaks.

▼**M10**

7. Kui ►**M11** lõike 1g ◄ punktides a, b ja c osutatud inspektsiooni tulemus või ravimite või toimeainete turustaja või ►**M11** ————— ◄ abiainete tootja inspektsiooni tulemus näitab, et inspekteeritud üksus ei järgi liidu õiguses sätestatud hea tootmistava või heade turustamistavade põhimõtteid ja suuniseid ja/või juriidilisi nõudeid, kantakse asjaomane teave lõikes 6 ettenähtud liidu andmebaasi.

8. Kui ►**M11** lõike 1 punkt d ◄ osutatud inspektsiooni tulemus näitab, et müügiloa omanik ei järgi ravimiohutuse järelevalve süsteemi vastavalt ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikule ja IX jaotisele, juhib asjaomase liikmesriigi pädev asutus müügiloa omaniku tähelepanu puudustele ja annab talle võimaluse esitada oma märkused.

Sellisel juhul teavitab liikmesriik teisi liikmesriike, ravimiametit ja komisjoni.

Vajaduse korral võtab asjaomane liikmesriik vajalikud meetmed tagamaks, et müügiloa omaniku suhtes kohaldatakse tõhusaid, proportsionaalseid ja hoiatavaid karistusi.

▼**M11**

Artikkel 111a

Komisjon võtab vastu üksikasjalikud suunised, millega kehtestatakse artiklis 111 osutatud inspektsioonide suhtes kohaldatavad põhimõtted.

Liikmesriigid kehtestavad koostöös ravimiametiga artikli 40 lõikes 1 ja artikli 77 lõikes 1 nimetatud loa, artikli 111 lõikes 3 nimetatud aruannete ning artikli 111 lõikes 5 nimetatud hea tootmistava ja heade turustamistavade sertifikaatide vormi ja sisu.

Artikkel 111b

1. Kolmanda riigi nõudel hindab komisjon, kas kõnealuse riigi reguleeriv raamistik, mida kohaldatakse liitu eksporditavatele toimeainetele, ning vastav kontrolli- ja järelevalvetegevus tagavad liiduga võrdväärsel tasemel rahvatervise kaitse. Kui hindamise tulemus kinnitab sellise võrdväärsuse, võtab komisjon vastu otsuse lisada kolmas riik nimekirja.

▼M11

Hindamine toimub asjassepuutuva dokumentatsiooni läbivaatamise vormis ning kui ei ole kehtestatud käesoleva direktiivi artikli 51 lõikes 2 osutatud kokkulepet, mis käsitleb kõnealust tegevusvaldkonda, hõlmab hindamine kolmanda riigi reguleerimissüsteemi kohapealset läbivaatamist ning vajaduse korral kolmandas riigis asuva ühe või mitme toimeainet tootva ettevõtte vaatlusega inspektsiooni. Kõnealuses hindamises tuleb eelkõige pöörata tähelepanu järgmisele:

a) riigis kehtestatud hea tootmistava eeskirjad;

b) hea tootmistava nõuetele vastavuse inspekteerimise korrapärasus;

c) hea tootmistava rakendamise tõhusus;

d) kolmanda riigi edastatud teabe korrapärasus ja kiirus seoses nõuetele mittevastavate toimeainete tootjatega.

2. Komisjon võtab vastu käesoleva artikli lõike 1 punktides a–d sätestatud nõuete kohaldamiseks vajalikud rakendusaktid. Kõnealused rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 121 lõikes 2 osutatud menetlusega.

3. Komisjon kontrollib korrapäraselt, kas lõikes 1 sätestatud tingimused on täidetud. Esimene selline kontroll toimub hiljemalt kolm aastat pärast seda, kui riik on kantud lõikes 1 nimetatud nimekirja.

4. Komisjon teostab lõigetes 1 ja 3 osutatud hindamist ja kontrolli koostöös ravimiametiga ja liikmesriikide pädevate asutustega.

▼M16

Artikkel 111c

1. Komisjon jälgib pidevalt Ühendkuningriigis toimuvat, mis võib mõjutada Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, toimuva artikli 8 lõigetes 2a ja 2b, artikli 20 teises lõigus, artikli 40 lõigetes 1a ja 3a, artikli 48 lõikes 3, artikli 104 lõikes 3 ja artiklis 126c osutatud reguleeriva tegevusega seotud kaitsetaset, võttes eelkõige arvesse järgmisi elemente:

a) normid, millega reguleeritakse müügilubade andmist, müügiloa hoidja kohustusi, tootmislubade andmist, tootmisloa hoidja kohustusi, asjatundjat ja tema kohustusi, kvaliteedikontrolli, partiide kasutamiseks vabastamist ning ravimiohutuse järelevalvet vastavalt Ühendkuningriigi õigusele;

b) kas Ühendkuningriigi pädevad asutused tagavad oma territooriumil punktis a osutatud õigusnormide tõhusa täitmise, muu hulgas nende territooriumil asuvate müügiloa hoidjate, tootmisloa hoidjate ja hulgimüüjate suhtes tehtavad kontrollid ja auditid ning kohapealsed kontrollid tegevuskohtades seoses punktis a osutatud reguleeriva tegevusega.

▼M16

2. Kui komisjon leiab, et rahvatervise kaitse tase, mille Ühendkuningriik tagab ravimite tootmist, turustamist ja kasutamist käsitlevate normidega ning nende normide tõhusa täitmisega, ei ole enam sisuliselt samaväärne sellega, mis on tagatud liidus, või kui komisjonil puudub piisav teave, et hinnata, kas sisuliselt samaväärne rahva tervise kaitse tase on Ühendkuningriigi poolt tagatud, peaks komisjon Ühendkuningriiki kirjaliku teatega sellest teavitama ning esitama asjaomase üksikasjaliku põhjenduse.

Komisjon alustab kuue kuu jooksul pärast esimese lõigu kohaselt esitatud kirjalikku teadet Ühendkuningriigiga konsultatsioone nimetatud kirjaliku teate aluseks olnud olukorra parandamiseks. Põhjendatud juhtudel võib komisjon seda tähtaega pikendada kolme kuu võrra.

3. Kui lõike 2 esimese lõigu kohaselt esitatud kirjaliku teate aluseks olnud olukorda ei ole lõike 2 teises lõigus osutatud tähtaja jooksul kõrvaldatud, on komisjonil õigus võtta vastu delegeeritud õigusakt, milles täpsustatakse lõikes 1 osutatud sätete hulgast need sätted, mille kohaldamine peatatakse.

4. Kui lõikes 3 nimetatud delegeeritud õigusakt on vastu võetud, lõpetatakse nende lõike 1 sissejuhatavas osas osutatud sätete kohaldamine, mis on täpsustatud delegeeritud õigusaktis, delegeeritud õigusakti jõustumisele järgneva kuu esimesel päeval.

5. Kui olukord, mis vastavalt lõikele 3 oli aluseks delegeeritud õigusakti vastuvõtmisele, on parandatud, võtab komisjon vastu delegeeritud õigusakti, milles täpsustatakse peatatud sätted, mida kohaldatakse uuesti. Sel juhul kohaldatakse käesoleva lõike alusel vastu võetud delegeeritud õigusakti sätteid uuesti käesolevas lõikes osutatud delegeeritud õigusakti jõustumisele järgneva kuu esimesel päeval.

▼B

Artikkel 112

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

Artikkel 113

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

Artikkel 114

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

— elusvaktsiinid,

▼B

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

— immunoloogilised ravimid, mida kasutatakse tervisekaitsealaste immuniseerimisprogrammide raames,

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

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

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

Artikkel 115

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

▼M10

Artikkel 116

Pädevad asutused peatavad, tühistavad või muudavad müügiloa, kui leitakse, et ravim on kahjulik, et ravim ei ole tõhus või et ravimi riski ja kasu suhe ei ole positiivne, või kui selle kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele. Ravim ei ole tõhus, kui selgub, et kõnealuse ravimiga ei ole võimalik saavutada ravitulemusi.

▼M10

►C2 Müügiloa võib peatada, tühistada või seda võib muuta ka juhul, kui taotluse tõenduseks artiklite 8, 10, 10a, 10b, 10c või 11 kohaselt ◄ esitatud andmed on valed või neid ei ole muudetud kooskõlas artikliga 23, kui ei ole täidetud artiklis 21a, 22 või 22a osutatud kohustusi või kui ei ole läbi viidud artiklis 112 osutatud kontrolli.

▼M11

Käesoleva artikli teist lõiku kohaldatakse samuti juhul, kui ravimi tootmine ei toimu kooskõlas artikli 8 lõike 3 punkti d kohaselt esitatud kirjeldusega või kui kontrollimine ei toimu kooskõlas artikli 8 lõike 3 punkti h kohaselt kirjeldatud kontrollimeetoditega.

▼B

Artikkel 117

▼M4

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

▼M10

a) ravim on kahjulik või

▼M4

b) ravim ei ole tõhus;

▼M10

c) ravimi riski ja kasu suhe ei ole soodne või

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

3. Pädev asutus võib ravimi puhul, mille tarnimine on keelatud või mis on turult kõrvaldatud vastavalt lõigetele 1 ja 2, võimaldada erandlikel asjaoludel üleminekuajal ravimi tarnimist patsientidele, keda juba ravitakse kõnealuse ravimiga.

▼M11

Artikkel 117a

1. Liikmesriikidel on süsteem, mille eesmärk on ära hoida oletatavalt tervisele ohtlike ravimite jõudmine patsientideni.

▼M11

2. Lõikes 1 osutatud süsteem hõlmab oletatavalt võltsitud ravimeid ning ravimite oletatavaid kvaliteedivigu puudutavate teadete saamist ja menetlemist. Süsteem hõlmab ka kõigi tarneahela oluliste osalejate käest ravimite tagasikutsumist müügiloa omanike poolt või ravimite turult kõrvaldamist liikmesriikide pädevate asutuste korraldusel tavatööaja jooksul ja sellest väljaspool. Samuti võimaldab süsteem ravimite tagasikutsumist neid tooteid saanud patsientide käest, vajaduse korral tervishoiutöötajate abiga.

3. Kui kõnealune ravim võib tõsiselt ohustada rahvatervist, edastab selle liikmesriigi pädev asutus, kus kõnealune toode esmalt identifitseeriti, viivitamata kiireloomulise ohuteate kõigile liikmesriikidele ja kõigile tarneahela osalejatele asjaomases liikmesriigis. Kui selline ravim on arvatavasti jõudnud patsientideni, avaldatakse 24 tunni jooksul kiireloomulised avalikud teated, et see ravim patsientide käest tagasi kutsuda. Teated sisaldavad piisavat teavet oletatava kvaliteedivea või võltsimise ning sellega kaasnevate ohtude kohta.

4. Liikmesriigid teavitavad hiljemalt 22. juuliks 2013 komisjoni oma riiklikest süsteemidest, millele on käesolevas artiklis osutatud.

▼B

Artikkel 118

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

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

▼M11

Artikkel 118a

1. Liikmesriigid sätestavad eeskirjad karistuste kohta, mida kohaldatakse käesoleva direktiivi kohaselt vastu võetud siseriiklike normide rikkumise korral, ning võtavad kõik vajalikud meetmed, et tagada nende karistuste rakendamine. Karistused peavad olema tõhusad, proportsionaalsed ja hoiatavad.

Kõnealused karistused ei tohi olla leebemad kui need, mida kohaldatakse samalaadsete ja sama oluliste siseriikliku õiguse rikkumiste suhtes.

2. Lõikes 1 osutatud eeskirjad puudutavad muu hulgas järgmist:

a) võltsitud ravimite tootmine, turustamine, vahendamine, import ja eksport, samuti võltsitud ravimite kaugmüük üldsusele infoühiskonna teenuste vahendusel;

▼M11

b) mittevastavus käesolevas direktiivis kehtestatud sätetele, mis käsitlevad toimeainete tootmist, turustamist, importi ja eksporti;

c) mittevastavus käesolevas direktiivis kehtestatud sätetele, mis käsitlevad abiainete kasutamist.

Karistuste puhul võetakse vajaduse korral arvesse ohtu, mida ravimite võltsimine kujutab rahvatervisele.

3. Liikmesriigid teevad käesoleva artikli alusel vastu võetud siseriiklikud sätted komisjonile teatavaks hiljemalt 2. jaanuariks 2013 ning teatavad viivitamata kõigist nende sätete hilisematest muudatustest.

Komisjon esitab hiljemalt 2. jaanuariks 2018 Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande, mis sisaldab ülevaadet liikmesriikide poolt seoses käesoleva artikliga võetud ülevõtmismeetmetest ning nende meetmete mõjususe hindamist.

Artikkel 118b

Liikmesriigid korraldavad patsiendi- ja tarbijaorganisatsioone ning vajaduse korral liikmesriikide järelevalveametnikke kaasavaid kohtumisi, et edastada avalikku teavet ennetamise ja järelevalve vallas võetud meetmetest seoses ravimite võltsimise vastase võitlusega.

Artikkel 118c

Liikmesriigid võtavad käesoleva direktiivi kohaldamisel kõik vajalikud meetmed, et tagada koostöö ravimitega tegelevate pädevate asutuste ja tolliasutuste vahel.

▼M4

Artikkel 119

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes.

▼B

XII JAOTIS

ALALINE KOMITEE

▼M15

Artikkel 120

Komisjonil on õigus võtta kooskõlas artikliga 121a vastu delegeeritud õigusakte I lisa muutmiseks, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.

▼M4

Artikkel 121

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

▼M4

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

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

▼M15

_____

▼M4

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

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

▼M7

4. Alalise komitee töökord avalikustatakse.

▼M15

Artikkel 121a

1. Komisjonile antakse õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte käesolevas artiklis sätestatud tingimustel.

2. Artikli 14 lõikes 1, artiklis 22b, artiklis 23b, artiklis 46a, artiklis 47, artiklis 52b, artiklis 54a ning artiklis 120 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile viieks aastaks alates 26. juulist 2019. Komisjon esitab delegeeritud volituste kohta aruande hiljemalt üheksa kuud enne viieaastase tähtaja möödumist. Volituste delegeerimist pikendatakse automaatselt samaks ajavahemikuks, välja arvatud juhul, kui Euroopa Parlament või nõukogu esitab selle suhtes vastuväite hiljemalt kolm kuud enne iga ajavahemiku lõppemist.

▼M16

Artikli 111c lõigetes 3 ja 5 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile määramata ajaks alates 20. aprillist 2022.

3. Euroopa Parlament või nõukogu võivad artikli 14 lõikes 1, artiklis 22b, artiklis 23b, artiklis 46a, artiklis 47, artiklis 52b, artiklis 54a, artikli 111c lõigetes 3 ja 5 ning artiklis 120 osutatud volituste delegeerimise igal ajal tagasi võtta. Tagasivõtmise otsusega lõpetatakse kõnealuses otsuses nimetatud volituste delegeerimine. Otsus jõustub järgmisel päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas* või otsuses nimetatud hilisemal kuupäeval. See ei mõjuta juba jõustunud delegeeritud õigusaktide kehtivust.

▼M15

4. Enne delegeeritud õigusakti vastuvõtmist konsulteerib komisjon kooskõlas 13. aprilli 2016. aasta institutsioonidevahelises parema õigusloome kokkuleppes ([1]) sätestatud põhimõtetega iga liikmesriigi määratud ekspertidega.

5. Niipea kui komisjon on delegeeritud õigusakti vastu võtnud, teeb ta selle samal ajal teatavaks Euroopa Parlamendile ja nõukogule.

([1]) ELT L 123, 12.5.2016, lk 1.

▼M16

6. Artikli 14 lõike 1, artikli 22b, artikli 23b, artikli 46a, artikli 47, artikli 52b, artikli 54a, artikli 111c lõike 3 või 5 või artikli 120 alusel vastu võetud delegeeritud õigusakt jõustub üksnes juhul, kui Euroopa Parlament või nõukogu ei ole kahe kuu jooksul pärast õigusakti Euroopa Parlamendile ja nõukogule teatavaks tegemist esitanud selle suhtes vastuväidet või kui Euroopa Parlament ja nõukogu on enne selle tähtaja möödumist komisjonile teatanud, et nad ei esita vastuväidet. Euroopa Parlamendi või nõukogu algatusel pikendatakse seda tähtaega kahe kuu võrra.

▼B

XIII JAOTIS

ÜLDSÄTTED

▼M4

Artikkel 122

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

▼M10

2. Liikmesriigid saadavad põhjendatud taotluse korral teise liikmesriigi pädevatele asutustele või ravimiametile artikli 111 lõikes 3 osutatud aruanded elektroonilisel teel.

▼M4

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

Erandjuhtudel, kui liikmesriik ei saa rahvatervisega seonduvatel põhjustel artikli 111 lõike 1 kohase kontrolli tulemusena langetatud otsustega nõustuda, teavitab kõnealune liikmesriik viivitamata sellest komisjoni ja ravimiametit. Ravimiamet teavitab sellest asjaomaseid liikmesriike.

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

▼B

Artikkel 123

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

▼M12

2. Müügiloa omanik on kohustatud viivitamata teavitama asjaomaseid liikmesriike kõikidest ravimi turustamise peatamiseks, ravimi turult kõrvaldamiseks või müügiloa tühistamise taotlemiseks võetud meetmetest, samuti otsusest mitte taotleda müügiloa pikendamist ja vastavatest põhjustest. Müügiloa omanik on kohustatud eelkõige teatama, kas ta on selliselt toiminud mõnel artiklis 116 ja artikli 117 lõikes 1 sätestatud alusel.

2a. Müügiloa omanik esitab vastavalt käesoleva artikli lõikele 2 teate ka siis, kui meede võetakse kolmandas riigis artiklis 116 või artikli 117 lõikes 1 sätestatud alusel.

2b. Müügiloa omanik teavitab ka ametit, kui käesoleva artikli lõigetes 2 või 2a osutatud meede on võetud mõnel artiklis 116 või artikli 117 lõikes 1 osutatud alusel.

2c. Amet edastab lõike 2b kohaselt saadud teated põhjendamatu viivituseta kõikidele liikmesriikidele.

▼B

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

▼M12

4. Amet avaldab igal aastal nende ravimite loetelu, millele on liidus müügiloa andmisest keeldutud, mille müügiluba on liidus tühistatud või peatatud, mille tarnimine on keelatud või mis on turult kõrvaldatud, sealhulgas selle meetme põhjused.

▼B

Artikkel 124

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

Artikkel 125

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

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

▼M4

Müügiloa väljastamise või tühistamise otsused kuuluvad avalikustamisele.

▼B

Artikkel 126

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

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

▼M4

Artikkel 126a

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

▼M10

2. Kui liikmesriik seda võimalust kasutab, võtab ta vajalikud meetmed, et tagada käesoleva direktiivi nõuete, eelkõige V, VI, VIII, IX ja XI jaotises sätestatud nõuete täitmine. Liikmesriigid võivad otsustada, et artikli 63 lõikeid 1 ja 2 ei kohaldata lõike 1 alusel loa saanud ravimite suhtes.

3. Enne sellise müügiloa väljastamist:

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

b) võib liikmesriik nõuda, et asjaomase liikmesriigi pädev asutus esitaks koopia nimetatud ravimi artikli 21 lõikes 4 osutatud hindamisaruandest ja kehtivast müügiloast. Kui seda nõutakse, esitab asjaomase riigi pädev asutus 30 päeva jooksul alates nõude saamisest koopia asjaomase ravimi hindamisaruandest ja müügiloast.

▼M4

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

▼M4

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

Artikkel 126b

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

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

▼M16

Artikkel 126c

1. Erandina artiklist 126a võivad Küprose ja Malta pädevad asutused müügiloa või menetluses oleva müügiloa taotluse puudumise korral lubada rahvatervisega seotud õigustatud põhjustel kuni 31. detsembrini 2024 oma riigi turule ravimi, millele on antud müügiluba Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Küprose ja Malta pädevad asutused võivad samuti jätta jõusse või pikendada kuni 31. detsembrini 2024 artikli 126a kohaselt enne 20. aprilli 2022 antud müügilube, millega lubatakse oma riigi turule ravim, millele on antud müügiluba Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

Esimese ja teise lõigu kohaselt antud, pikendatud või kehtima jäetud load ei kehti pärast 31. detsembrit 2026.

2. Erandina artikli 8 lõikest 2 võivad Malta ja Küprose pädevad asutused anda käesoleva artikli lõikes 1 osutatud müügiload müügiloa hoidjatele, kes on asutatud Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa.

3. Kui Küprose või Malta pädevad asutused annavad lõikes 1 osutatud müügiloa või pikendavad seda, tagavad nad vastavuse käesoleva direktiivi nõuetele.

4. Enne lõike 1 kohase müügiloa andmist teevad Küprose või Malta pädevad asutused järgmist:

a) teavitavad Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, asuvat müügiloa hoidjat müügiloa andmise ettepanekust või müügiloa pikendamisest seoses asjaomase ettenähtud ravimiga vastavalt käesolevale artiklile;

b) võivad nõuda Ühendkuningriigi pädevalt asutuselt asjakohast teavet asjaomase ravimi müügiloa kohta.

▼B

Artikkel 127

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

a) nad võtavad arvesse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni kehtivat halduskorraldust;

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

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

▼M10

Artikkel 127a

Kui ravimile antakse luba vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004 ja inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee osutab oma arvamuses soovitatavatele tingimustele või piirangutele, nagu on sätestatud kõnealuse määruse artikli 9 lõike 4 punktides c, ca, cb või cc, võib komisjon käesoleva direktiivi artiklites 33 ja 34 sätestatud korra kohaselt vastu võtta liikmesriikidele adresseeritava otsuse kõnealuste tingimuste või piirangute kohaldamiseks.

▼M4

Artikkel 127b

Liikmesriigid tagavad kasutamata või aegunud ravimite kohaste kogumissüsteemide olemasolu.

▼M16

Artikkel 127c

Artikli 8 lõigetes 2a ja 2b, artiklis 18a, artikli 20 teises lõigus, artikli 40 lõigetes 1a ja 3a, artikli 48 lõikes 3, artikli 104 lõikes 3a ja artiklis 126c sätestatud erandid ei mõjuta müügiloa hoidja kohustusi tagada Küprose, Iirimaa, Malta või Põhja-Iirimaa turule lastud ravimi kvaliteet, ohutus ja tõhusus vastavalt käesoleva direktiivi sätetele.

Artikkel 127d

1. Küprose, Iirimaa ja Malta ning Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused koostavad hiljemalt 20. maiks 2022 nende ravimite loetelu, mille suhtes nad on kohaldanud või kavatsevad kohaldada käesolevas direktiivis sätestatud erandeid, ning teatavad sellest komisjonile ja avaldavad loetelu oma veebisaidil.

2. Küprose, Iirimaa ja Malta ning Põhja-Iirimaa puhul Ühendkuningriigi pädevad asutused tagavad, et lõikes 1 osutatud loetelu ajakohastatakse ja hallatakse sõltumatult vähemalt iga kuue kuu tagant.

▼B

JAOTIS XIV

LÕPPSÄTTED

Artikkel 128

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

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

Artikkel 129

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

Artikkel 130

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

▼M2

I LISA

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

SISUKORD

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted

I osa: Standarditud nõuded müügiloa taotlemiseks

1. Moodul 1: haldusteave

1.1. Sisukord

1.2. Taotlus vorm

1.3. Kokkuvõte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta

1.3.1. Ravimi omaduste kokkuvõte

1.3.2. Märgistus ja infoleht

1.3.3. Maketid ja näidised

1.3.4. Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimiteomaduste kohta

1.4. Teave ekspertide kohta

1.5. Erinõuded mitmesuguste taotluste liikidepuhul

1.6. Keskkonnaohu hindamine

2. Moodul 2: kokkuvõtted

2.1. Ammendav sisukord

2.2. Sissejuhatus

2.3. Ülevaade kvaliteedist

2.4. Mittekliiniline ülevaade

2.5. Kliiniline ülevaade

2.6. Mittekliiniline kokkuvõte

2.7. Kliiniline kokkuvõte

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

3.1. Vorm ja esitus

3.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

3.2.1. Toimeaine(d)

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess

3.2.1.3. Toimeaine(te) iseloomustus

3.2.1.4. Toimeaine(te) kontroll

3.2.1.5. Etalonid või etalonained

3.2.1.6. Toimeaine pakend ja sulgemine

3.2.1.7. Toimeaine(te) püsivus

3.2.2. Valmisravim

3.2.2.1. Valmisravimi kirjeldus ja koostis

3.2.2.2. Farmatseutiline arendus

3.2.2.3. Valmisravimi tootmisprotsess

3.2.2.4. Abiainete kontroll

3.2.2.5. Valmisravimi kontroll

3.2.2.6. Etalonid või etalomaterjalid

3.2.2.7. Valmisravimi pakend ja sulgemine

3.2.2.8. Valmisravimi püsivus

4. Moodul 4: mittekliinilised andmed

4.1. Vorm ja esitus

4.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

4.2.1. Farmakoloogia

▼M2

4.2.2. Farmakokineetika

4.2.3. Toksikoloogia

5. Moodul 5: kliiniliste uuringute andmed

5.1. Vorm ja esitus

5.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

5.2.1. Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed

5.2.2. Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed

5.2.3. Farmakokineetilised uuringud inimesel

5.2.4. Farmakodünaamilised uuringud inimesel

5.2.5. Efektiivsuse ja ohutuse uuringud

5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

5.2.5.2. Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed

5.2.6. Turustamisjärgste komuste aruanded

5.2.7. Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad

II osa: Müügiloa taotluse eritoimikud ja nõuded

1. Väljakujunenud meditsiiniline kasutus

2. Olemuselt sarnased ravimid

3. Eriolukordade puhul nõutav lisateave

4. Sarnased biopreparaadid

5. Kindlates kombinatsioonides kasutatavad ravimid

6. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumentatsioon

7. Segatüüpi müügiloataotlused

III osa: Erilaadsed ravimid

1. Biopreparaadid

1.1. Vereplasmast saadud ravimid

1.2. Vaktsiinid

2. Radiofarmatseutikumid ja prekursorid

2.1. Radiofarmatseutikumid

2.2. Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks

3. Homöopaatilised ravimid

4. Taimsed ravimid

5. Harva kasutatavad ravimid

IV osa: Uudsed ravimid

1. Sissejuhatus

2. Mõisted

2.1. Geeniteraapia ravim

2.2. Somaatilise rakuteraapia ravim

3. Erinõuded seoses mooduliga 3

3.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded

3.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

3.2.1. Sissejuhatus: valmistoode, toimeaine ja lähteained

3.2.1.1. Geeniteraapia ravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust

3.2.1.2. Geeniteraapia ravimid, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud rakke

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Erinõuded

3.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

3.3.1. Sissejuhatus: lõpptoode, toimeaine ja lähteained

3.3.2. Erinõuded

3.3.2.1. Lähteained

3.3.2.2. Tootmisprotsess

3.3.2.3. Identifitseerimiseks vajalikud omadused ja kontrollistrateegia

3.3.2.4. Abiained

3.3.2.5. Arendamisega seotud uuringud

3.3.2.6. Etalonained

3.4. Seadmeid sisaldavate uudsete ravimitega seotud erinõuded

3.4.1. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7 osutatud uudsed ravimid, mis sisaldavad seadmeid

3.4.2. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis d osutatud kombineeritud uudsed ravimid

4. Erinõuded seoses mooduliga 4

4.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded

4.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

4.2.1. Farmakoloogia

4.2.2. Farmakokineetika

4.2.3. Toksikoloogia

4.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

4.3.1. Farmakoloogia

4.3.2. Farmakokineetika

4.3.3. Toksikoloogia

5. Erinõuded seoses mooduliga 5

5.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded

5.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

5.2.1. Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud

5.2.2. Inimesel korraldatavad farmakodünaamilised uuringud

5.2.3. Ohutusuuringud

5.3. Somaatilise rakuteraapia ravimitega seotud erinõuded

5.3.1. Somaatilise rakuteraapia ravimid, mille puhul ravimi toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega

5.3.2. Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvus, püsivus ja sulandumine genoomi

5.3.3. Ohutusuuringud

5.4. Koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

5.4.1. Farmakokineetilised uuringud

5.4.2. Farmakodünaamilised uuringud

5.4.3. Ohutusuuringud

▼M2

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted

(1) Artikli 8 või artikli 10 lõike 1 kohase müügiloa taotlusele lisatud andmed ja dokumendid esitatakse vastavalt käesolevas lisas sätestatud nõuetele ning järgivad komisjoni poolt Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 2.B köites („Teadanne inimtervishoius kasutatavate ravimite müügiloa taotlejatele. Toimiku esitus ja sisu. Ühine tehniline dokument (CTD)") avaldatud juhiseid.

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

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

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

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

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

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

([1]) Inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvaheline konverents.

([2]) EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.

▼M2

(8) Kõik Euroopa Ühenduses läbiviidud kliinilised katsetused peavad vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes) ([1]) nõuetele. Et Euroopa Ühenduses kasutamiseks mõeldud ravimite Euroopa Ühenduses tehtud kliinilisi uuringuid saaks taotluse hindamisel arvesse võtta, tuleb need kavandada, läbi viia ja neist aru anda vastavalt asjakohastele headele kliinilistele tavadele ja eetilistele põhimõtetele, juhindudes direktiivi 2001/20/EÜ sätetega samaväärsetest printsiipidest. Uuringud viiakse läbi näiteks kooskõlas Helsingi deklaratsioonis sätestatud eetiliste põhimõtetega.

(9) Mittekliinilised (farmakoloogilis-toksikoloogilised) katsetused viiakse läbi vastavalt nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ (heade laboratooriumitavade põhimõtete kohaldamist ja nende keemiliste ainete testimise ajal kasutamise kontrolli käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta) ([2]) ja 88/320/EMÜ (heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta) ([3]) sätestatud häid laboritavasid käsitlevatele põhimõtetele.

(10) Liikmesriigid tagavad samuti, et kõik loomkatsed viiakse läbi kooskõlas nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiiviga 86/609/EMÜ katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitsega seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta.

(11) Et aidata kaasa kasulikkuse/ohtlikkuse hindamisele, esitatakse pädevale asutusele igasugune esialgses taotluses märkimata uus teave ning ravimijärelevalve teel saadud teave. Pärast müügiloa andmist esitatakse pädevale asutusele komisjoni määruste (EÜ) nr 1084/2003 ([4]) ja (EÜ) nr 1085/2003 ([5]) nõuete kohaselt, või vajaduse korral siseriiklike sätete ning komisjoni avaldatud „Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade” 9. köite nõuete kohaselt igasugused muutused toimiku andmetes.

Lisa on jaotatud neljaks osaks:

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

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

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

([1]) EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.
([2]) EÜT L 15, 17.1.1987, lk 29.
([3]) EÜT L 145, 11.6.1988, lk 35.
([4]) EÜT L 159, 27.6.2003, lk 1.
([5]) EÜT L 159, 27.6.2003, lk 24.

▼M2

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

I OSA

STANDARDITUD NÕUDED MÜÜGILOA TAOTLEMISEKS

1. MOODUL 1: HALDUSTEAVE

1.1. **Sisukord**

Esitatakse müügiloa taotlemise toimiku moodulite 1–5 ammendav sisukord.

1.2. **Taotluse vorm**

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

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

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

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

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

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

1.3.1. *Ravimi omaduste kokkuvõte*

Taotleja esitab artikli 11 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

1.3.2. *Märgistus ja infoleht*

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

1.3.3. *Maketid ja näidised*

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

▼M2

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

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

1.4. **Teave ekspertide kohta**

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

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

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

Erinõudeid mitmesugustele taotluse liikidele käsitletakse käesoleva lisa II osas.

1.6. **Keskkonnaohu hindamine**

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

Keskkonnaohtlikkusega seotud teave paigutatakse mooduli 1 juurde liite kujul.

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

Teave sisaldab:

— sissejuhatust,

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

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

[1] EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1.

▼M2

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

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

— asjakohaseid meetmeid avalikkuse teavitamiseks.

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

2. MOODUL 2: KOKKUVÕTTED

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

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

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

2.1. **Ammendav sisukord**

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

2.2. **Sissejuhatus**

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

2.3. **Ülevaade kvaliteedist**

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

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

2.4. **Mittekliiniline ülevaade**

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

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

▼M2

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

Uued abiained peavad läbima ohutuse erihindamise.

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

2.5. **Kliiniline ülevaade**

Kliiniline ülevaade peab andma kliinilises kokkuvõttes ja moodulis 5 sisalduvate kliiniliste andmete kriitilise analüüsi. Esitatakse lähenemisviis ravimi kliinilisele arendusele, kaasa arvatud uuringute kavandamine, nendega seotud otsustused ning nende läbiviimise käik.

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

Seletatakse arenduses käsitletud efektiivsuse või ohutuse küsimusi ja lahendamata probleeme.

2.6. **Mittekliiniline kokkuvõte**

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

— Sissejuhatus

— Kirjalik farmakoloogiline kokkuvõte

— Farmakoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik farmakokineetiline kokkuvõte

— Farmakokineetiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik toksikoloogiline kokkuvõte

— Toksikoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

2.7. **Kliiniline kokkuvõte**

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

Kokkuvõtlik kliiniline teave esitatakse järgmises järjestuses:

— Kokkuvõte biofarmaatsia alastest uuringutest ja nendega seotud analüüsimeetoditest

— Kokkuvõte kliinilis-farmakoloogilistest uuringutest

— Kokkuvõte kliinilise tõhususe kohta

— Kokkuvõte kliinilise ohutuse kohta

— Ülevaated üksikuurimustest

▼M2

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

3.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 3 üldine plaan on järgmine:

— Sisukord

— Andmekorpus

— *Toimeaine*

Üldine teave

— Nimetused

— Struktuur

— Üldomadused

Tootmine

— Tootja(d)

— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus

— Materjalide kontroll

— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll

— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

— Tootmisprotsessi arendus

Iseloomustus

— Struktuuri ja muude omaduste selgitused

— Lisandid

Toimeaine kontroll

— Spetsifikaat

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Partiide kaupa tehtavad analüüsid

— Spetsifikaadi põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused

— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus

— Andmed püsivuse kohta

— *Valmisravim*

Ravimi kirjeldus ja koostis

Farmatseutiline arendus

— Ravimi koostisosad

— Toimeaine

— Abiained

— Ravim

— Koostise arendus

— Üledoosid

— Füüsikalis-keemilised ja bioloogilised omadused

— Tootmisprotsessi arendus

— Pakendite sulgemise süsteem

— Mikrobioloogilised täiendid

— Vastavus

▼M2

Tootmine

— Tootja(d)

— Partii koostis

— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus

— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll

— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

Abiainete kontroll

— Spetsifikaadid

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Spetsifikaatide põhjendus

— Inim- või loomse päritoluga abiained

— Uued abiained

Valmisravimi kontroll

— Spetsifikaadid

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Partiide kaupa tehtavad analüüsid

— Lisandite iseloomustus

— Spetsifikaatide põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused

— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus

— Andmed püsivuse kohta

— *Liited*

— Rajatised ja sisseseade (üksnes biopreparaatide puhul)

— Juhuslike lisandite ohutuse hinnang

— Abiained

— *Täiendav Euroopa Ühenduse teave*

— Ravimi tootmisprotsessi valideerimise skeem

— Meditsiiniseadmed

▼M2

— Vastavussertifikaadid

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

— Viited kirjandusele

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

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

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

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

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

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

Kuid juhul, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud lähteaine on toodetud viisil, mis võib jätta lisandeid, mida ei ole farmakopöa monograafia alusel kontrollitud, tuleb teatavaks teha kõnealused lisandid ning nende suurimad lubatud piirnormid ning esitada sobiva katsemenetluse kirjeldus. Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon osutub aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa omanikult asjakohasemaid spetsifikatsioone. Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa omanik esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed oletatava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

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

▼M2

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

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

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

i) tootmisprotsessi üksikasjaliku kirjelduse;

ii) kvaliteedikontrolli tootmise ajal; ja

iii) protsessi valideerimise,

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

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

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

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

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

▼**M13**

(12) Kui toode kuulub käesoleva direktiivi kohaldamisalasse kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2017/745 ([1]) artikli 1 lõike 8 teise lõiguga või artikli 1 lõike 9 teise lõiguga, peab müügiloa toimik sisaldama toote seadme-osa kohta kõnealuse määruse I lisas sätestatud üldiste ohutus- ja toimivusnõuete suhtes tehtud vastavushindamise tulemusi (kui need on kättesaadavad), mis sisalduvad tootja ELi vastavusdeklaratsioonis või teavitatud asutuse väljastatud vastavas sertifikaadis, mille alusel tootja võib meditsiiniseadmele kinnitada CE-märgise.

Kui toimik ei sisalda esimeses lõigus osutatud vastavushindamise tulemusi ja kui seadme eraldi kasutamise korral peab vastavalt määrusele (EL) 2017/745 vastavushindamises osalema teavitatud asutus, nõuab asutus, et taotleja esitab seadme-osa kõnealuse määruse I lisas sätestatud asjakohastele üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele vastavuse kohta arvamuse, mille on koostanud teavitatud asutus, mis on vastavalt kõnealusele määrusele määratud seda tüüpi seadet hindama.

▼**M2**

3.2.1. *Toimeaine(d)*

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta

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

Samuti esitatakse struktuurivalem, sealhulgas nii suhteline kui absoluutne stereokeemiline valem, molekulivalem ja suhteline molekulmass. Biopreparaatide puhul tuleb vajadusel esitada aminohapete järjestuse skeem ja suhteline molekulmass.

Esitatakse loetelu toimeaine füüsikalis-keemilistest ja muudest asjakohastest omadustest, biopreparaatide puhul kaasa arvatud bioloogiline aktiivsus.

b) Käesolevas lisas kasutatud mõiste *lähtematerjalid* tähistab kõiki materjale, millest toodetakse või ekstraheeritakse toimeainet.

Biopreparaatide puhul tähistab *lähtematerjal* mis tahes bioloogilise päritoluga materjali, näiteks mikroorganisme, taimseid või loomseid kudesid või organeid, inim- või loomse päritoluga rakke või vedelikke (kaasa arvatud veri ja vereplasma) ja biotehnoloogilisi rakustruktuure (rekombinantsed või mitterekombinantsed rakusubstraadid, kaasa arvatud tüvirakud).

Biopreparaat on toode, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline aine on aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi katseid tootmisprotsessi ja selle kontrolliga. Biopreparaatideks loetakse järgmisi tooteid: immunoloogilised ravimid ning inimese verest ja inimese vereplasmast saadud ravimid vastavalt artikli 1 lõigete 4 ja 10 määratlustele; ravimid, mis kuuluvad määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osa reguleerimisalasse; kõrgtehnoloogilised ravimid käesoleva lisa IV osa määratluses.

([1]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 5. aprilli 2017. aasta määrus (EL) 2017/745, milles käsitletakse meditsiiniseadmeid, millega muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ, määrust (EÜ) nr 178/2002 ja määrust (EÜ) nr 1223/2009 ning millega tunnistatakse kehtetuks nõukogu direktiivid 90/385/EMÜ ja 93/42/EMÜ (ELT L 117, 5.5.2017, lk 1).

▼M2

Mis tahes muid toimeaine(te) valmistamiseks või ekstraheerimiseks kasutatavad aineid, millest toimeainet otseselt ei eraldata, näiteks reaktiive, kasvusubstraate, vasikaloote seerumit, lisaaineid, kromatograafias kasutatavaid puhvreid jne loetakse toormaterjalideks.

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess

a) Toimeaine tootmise protsessi kirjeldus annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine tootmisega. Et tootmisprotsessi ja selle kontrolli piisavalt kirjeldada, tuleb esitada ameti avaldatud juhistes sätestatud asjakohane teave.

b) Loetletakse kõik toimeaine(te) tootmiseks vajalikud materjalid, näidates millises tootmisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrolli kohta. Esitatakse teave, mis tõendab materjalide vastavust nende kavandatud kasutusviisi kohastele standarditele.

Loetletakse toormaterjalid ning dokumenteeritakse andmed nende kvaliteedi ja kontrollimise kohta.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad ning kõik toomise ja katsetamisega seotud kavandatavad tootmiskohad ja -rajatised.

c) Biopreparaatide puhul kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

Lähtematerjalide päritolu ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse.

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peavad taotlejad tõestama, et toimeaine vastab „Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks” ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Rakupankade kasutamisel tõendatakse, et rakuomadused on püsinud muutumatuna tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.

Külvimaterjale, rakupanku, seerumi- ja plasmasegusid ning muid bioloogilise päritoluga aineid ja võimaluse korral nende lähtematerjale kontrollitakse juhuslike lisandite suhtes.

Kui potentsiaalsete haigusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida seejärel tuleb kinnitada.

Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine külvipartiide süsteemil ja loodud rakupankadel. Bakteri- ja viirusevaktsiinide puhul on vaja nakkusetekitaja omadused külvides tõestada. Lisaks sellele on elusvaktsiinide puhul vaja külvides tõestada omaduste nõrgenemise püsivus; kui see ei ole piisav, esitatakse ka tõendusmaterjal nõrgenemise kohta tootmisjärgus.

Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul kirjeldatakse lähtematerjali päritolu ja kriteeriume ning kogumis-, transportimis- ja säilitamismenetlusi ja dokumenteeritakse need.

Kirjeldatakse tootmisrajatisi ja -sisseseadet.

▼M2

d) Vajadusel esitatakse igas kriitilises järgus tehtud kontrollkatsed ja heakskiitmiskriteeriumid, teave kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning tootmisprotsessi valideerimise ja/või hindamise uuringud.

e) Kui potentsiaalsete nakkusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida on vaja kinnitada viirusohutuse hindamist käsitlevas jaos.

f) Esitatakse toimeaine tootmisprotsessis ja/või tootmispaigas arenduse käigus tehtud muudatuste kirjeldused.

3.2.1.3. Toimeaine(te) iseloomustus

Esitatakse toimeaine struktuuri ja muid omadusi selgitavad andmed.

Esitatakse mis tahes füüsikalis-keemilistel ja/või immunokeemilistel ja/või bioloogilistel meetoditel põhinevate toimeainete struktuuri kinnitus ning teave lisandite kohta.

3.2.1.4. Toimeaine(te) kontroll

Esitatakse üksikasjalik teave toimeainete tavapäraseks kontrollimiseks kasutatavate spetsifikatsioonide, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta ning spetsifikatsioonide valiku põhjendus.

Esitatakse arenduse käigus toodetud üksikpartiide kontrolli tulemused.

3.2.1.5. Etalonid või etalonained

Märgitakse etalonpreparaadid või standardid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult. Vajaduse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonmaterjale.

3.2.1.6. Toimeaine pakend ja sulgemine

Esitatakse toimeaine pakendi ja sulgemissüsteemi(de) kirjeldus ja nende spetsifikatsioonid.

3.2.1.7. Toimeaine(te) püsivus

a) Võetakse kokku läbiviidud uuringud, kasutatud protokollid ja uuringute tulemused.

b) Asjakohases vormis tuuakse ära püsivusalaste uuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks kasutatud analüüsivõtete kohta ja nende võtete valideerimise kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgse püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

3.2.2. *Valmisravim*

3.2.2.1. Valmisravimi kirjeldus ja koostis

Esitatakse valmisravimi kirjeldus ja selle koostis. See teave peab sisaldama ravimvormi ja koostise kirjeldust koos valmisravimi kõigi koostisosade loeteluga, nende sisaldusega ühes ühikus ja igaühe funktsiooniga järgmiste ainete puhul:

— toimeaine(d),

— abiainete komponendid, olenemata nende olemusest ja kasutatud kogusest, k.a värvained, säilitusained, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid, aromaatained jne,

▼M2

— neelamiseks või muul viisil patsiendile manustamiseks mõeldud ravimite kattekomponendid, nt kapslid, želatiinkapslid, rektaalselt manustatavad kapslid, kaetud tabletid, kilekattega tabletid jne,

— kõnealustele andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamis- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa.

Olenemata artikli 8 lõike 3 punkti c sätete kohaldamisest, on ravimikomponentide kirjeldamisel kasutatavad tavamõisted järgmised:

— Euroopa farmakopöasse või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul: kõnealuse monograafia põhinimetus koos viitega asjaomasele farmakopöale,

— muude ainete puhul Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN) või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,

— värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt nõukogu 12. detsembri 1977. aasta direktiivile 78/25/EMÜ ravimites lubatud värvaineid käsitlevate liikmesriikide eeskirjade ühtlustamise kohta ([1]) ja/või Euroopa Parlamendi ja nõukogu 30. juuni 1994. aasta direktiivile 94/36/EÜ toiduainetes kasutatavate värvainete kohta. ([2])

Ravimite toimeainete kvantitatiivsete andmete esitamisel on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja täpsustada selle massi või bioloogilise aktiivsuse ühikute arvu kas iga toimeaine doosiühiku või massi- või mahuühiku kohta.

Ühendites või derivaatides esinevate toimeainete puhul märgitakse kogus üldmassina ja vajaduse korral molekuli aktiivosa või -osade massina.

Ravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liikmesriigis müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, esitatakse toimeaine kvantitatiivsed andmed süstemaatiliselt molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud ravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa molekulaarselt määratleda. Kui Maailma Tervishoiuorganisatsioon on määratlenud rahvusvahelise bioloogilise aktiivsuse ühiku, siis kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav.

([1]) EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18.
([2]) EÜT L 237, 10.9.1994, lk 13.

▼M2

3.2.2.2. Farmatseutiline arendus

See peatükk on pühendatud arendusalastele uuringutele, mida tehakse annustamise, tootmisprotsessi, koostise, pakendite sulgemise süsteemi, mikrobioloogiliste täienduste ja kasutamisjuhendi kooskõlla viimiseks müügiloa taotluse toimikus märgitud kavatsetava kasutusviisiga.

Peatükis kirjeldatavad uuringud erinevad spetsifikatsioonide järgi tehtavatest kontrollkatsetest. Osutatakse ja kirjeldatakse koostise ja töötlemisvõtete kriitilisi näitajaid, mis võivad mõjutada partii reprodutseeritavust, ravimi efektiivsust ja kvaliteeti. Vajadusel viidatakse toetavatele lisaandmetele müügiloa taotluse mooduli 4 (Mittekliiniliste uuringute andmed) ja mooduli 5 (Kliiniliste uuringute andmed) asjakohastes peatükkides.

a) Dokumenteeritakse toimeaine sobivus abiainetega ning tähtsamad füüsikalis-keemilised näitajad, mis võivad mõjutada valmisravimi efektiivsust või kombineeritud ravimi eri toimeainete omavahelist kokkusobivust.

b) Põhjendatakse abiainete valikut, eriti igaühe otstarbe ja kontsentratsiooni seisukohast.

c) Kirjeldatakse valmistoote arendust, arvestades kavandatavat manustamis- ja kasutamisviisi.

d) Põhjendatakse muudatusi ettenähtud kontsentratsioonis.

e) Kui tegemist on füüsikalis-keemiliste ja bioloogiliste omadustega, osutatakse igale valmistoote efektiivsust mõjutavale näitajale ning dokumenteeritakse need.

f) Kajastatakse tootmisprotsessi valikut ja optimeerimist ning erinevusi põhiliste kliiniliseks katsetamiseks mõeldud partiide tootmises kasutatud protsessi ja kavandatava valmisravimi tootmisprotsessi vahel.

g) Dokumentaalselt kajastatakse valmistoote ladustamiseks, veoks ja kasutamiseks mõeldud pakendamise ja pakendite sulgemise süsteeme. Võib osutuda vajalikuks käsitleda pakendi ja ravimi vahelist võimalikku vastasmõju.

h) Ravimvormi mikrobioloogilised lisandid steriilse ja mittesteriilse toote korral peavad olema kooskõlas Euroopa farmakopöa ettekirjutustega ja nende kohaselt kirjeldatud.

i) Märgistamiseks vajaliku toetava lisateabe andmisel tuleb dokumenteerida valmistoote sobivus lahjendusvedelikega või doseerimisvahenditega.

3.2.2.3. Valmisravimi tootmisprotsess

a) Artikli 8 lõike 3 punkti d kohasele müügiloataotlusele lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

▼M2

Selleks peab kirjeldus sisaldama vähemalt järgmist:

— valmistamise eri etapid, kaasa arvatud kontrollimisvõtted ja heakskiitmise kriteeriumid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides ebasoovitavaid muutusi,

— pideva tootmise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,

— eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks, kui kasutatakse ebastandardset valmistamisviisi või kui see on ravimi seisukohast äärmiselt oluline,

— steriilsete ravimite puhul kasutatud steriliseerimisprotsesside ja/või aseptiliste meetodite üksikasjad,

— partiide koostamise üksikasjalik skeem.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ning iga tootmise ja katsetamisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.

b) Lisatakse andmed tootmisprotsessi vaheetappidel tootmisprotsessi muutumatuse tagamiseks tehtavate kontrollkatsete kohta.

Sellised katsed on olulised selleks, et kontrollida ravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepaneku rakendada lõpptoote kontrollimisel sellist analüüsimeetodit, mis ei näe ette kõikide toimeainete kontrolli (või kõikide selliste abiainekomponentide kontrolli, millele kehtivad samasugused nõuded kui toimeainetele).

Sama kehtib ka siis, kui lõppoote kvaliteedi kontroll sõltub tootmisaegsetest kontrollkatsetest, eelkõige sel juhul, kui ravimit määratletakse peamiselt valmistamismeetodi alusel.

c) Esitatakse tootmisprotsessi kriitiliste järkude või katsete valideerimiseks kasutatavate uuringute kirjeldused ja dokumenteeritud tulemused.

3.2.2.4. Abiainete kontroll

a) Loetletakse abiainete tootmiseks vajalikud materjalid, näidates, millises tootmisprotsessi staadiumis iga materjali kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavatsetava kasutuse aspektist asjakohastele standarditele.

Värvaine peab igal juhul vastama direktiivide 78/25/EMÜ ja/või 94/36/EÜ nõuetele. Lisaks peab värvaine vastama muudetud direktiivis 95/45/EÜ sätestatud puhtusekriteeriumidele.

b) Iga abiaine kohta antakse üksikasjalik spetsifikatsioon ja selle põhjendus. Kirjeldatakse analüüsivõtteid ja valideeritakse need nõuetekohaselt.

c) Erilist tähelepanu pööratakse inim- või loomse päritoluga abiainetele.

▼M2

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peab taotleja ka abiainete osas tõendama, et ravimit toodetakse kooskõlas loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate ravimite kaudu kandumise ohu vähendamist käsitlevate suuniste ja nende ajakohastatud variantidega, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Nimetatud juhistele vastavust võib tõendada kas soovitavalt Euroopa farmakopöa transmissiivset spongioosset entsefalopaatiat käsitlevale asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadi esitamisega või seda vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

d) Uued abiained

Abiaine(te) puhul, mida kasutatakse ravimites esimest korda või mida manustatakse uuel teel, esitatakse vastavalt eespool kirjeldatud toimeainet käsitlevale vormile kõik tootmise üksikasjad, iseloomustus, kontrollimine koos ristviidetega nii kliinilistele kui mittekliinilistele toetavatele andmetele ohutuse kohta.

Lisatakse dokument, mis sisaldab üksikasjalikku keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalast teavet. See teave peab olema vormistatud sama skeemi järgi kui toimeaine(te)le pühendatud peatükk moodulis 3.

Teave uute abiainete kohta võib olla esitatud omaette dokumendina eelmistes lõikudes kirjeldatud vormi järel. Kui taotleja ei ole isik, kes toodab uut abiainet, tehakse nimetatud omaette dokument kättesaadavaks taotlejale, kes esitab selle pädevale asutusele.

Lisateave uue abiaine toksilisuseuuringute kohta esitatakse toimiku moodulis 4.

Kliinilised uuringud esitatakse moodulis 5.

3.2.2.5. Valmisravimi kontroll

Lõpptoote kontrollimisel moodustavad ravimipartii kõik ravimvormi ühikud, mis on valmistatud ühesugusest materjali algkogusest ning on läbinud ühed ja samad tootmis- ja/või steriliseerimistoimingud, või pideva tootmisprotsessikorral kõik teatava ajavahemiku jooksul valmistatud ühikud.

Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeainesisalduse suurim lubatud hälve valmistamise ajal olla kuni ± 5 %.

Üksikasjalik teave tuleb esitada spetsifikatsioonide (levitamine ja kõlblikkusaeg) ja nende valiku kohta, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta.

3.2.2.6. Etalonid või etalonmaterjalid

Identifitseeritakse etalonpreparaadid ja valmisravimi kontrollimisel kasutatavad etalonid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult, kui seda pole eelnevalt tehtud toimeainet käsitlevas jaos.

▼M2

3.2.2.7. Valmisravimi pakend ja sulgemine

Kirjeldatakse pakendeid ja pakendite sulgemise süsteemi, kaasa arvatud kõik esmapakendite materjalid ja nende spetsifikatsioonid. Spetsifikatsioon peab sisaldama nimetust ja kirjeldust. Vajadusel lisatakse farmakopöaga hõlmamata meetodid (koos valideerimisega).

Välispakendite osas, millel puudub seos ravimiga, antakse üksnes lühikirjeldus. Ravimi seisukohast oluliste välispakendite puhul antakse lisateavet.

3.2.2.8. Valmisravimi püsivus

a) Tehakse kokkuvõte läbiviidud uuringuliikidest, kasutatud protokollidest ja uuringute tulemustest.

b) Asjakohases vormis esitatakse püsivusuuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks ja analüüsivõtete valideerimiseks kasutatud analüüsimeetodite kohta; vaktsiinide puhul esitatakse vajadusel ka teave kumulatiivse püsivuse kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

4. MOODUL 4: MITTEKLIINILISED ANDMED

4.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 4 üldine plaan on järgmine:

— Sisukord

— Uuringute aruanded

  — *Farmakoloogia*

    — Esmane farmakodünaamika

    — Teisene farmakodünaamika

    — Ohutusfarmakoloogia

    — Farmakodünaamilised vastasmõjud

  — *Farmakokineetika*

    — Analüüsimeetodid ja valideerimisaruanded

    — Imendumine

    — Jaotumine

    — Ainevahetus

    — Eritumine

    — Farmakokineetilised vastastoimed (mittekliinilised)

    — Muud farmakokineetika-alased uuringud

  — *Toksikoloogia*

    — Ühekordse doosi toksiline toime

    — Kordusdoosi toksiline toime

    — Genotoksilisus

      — *In vitro*

      — *In vivo* (sealhulgas toetavad toksikokineetilised hinnangud)

    — Kantserogeensus

      — Pikaajalised uuringud

      — Keskmise- ja lühiajalised uuringud

▼M2

— Muud uuringud

— Paljunemis- ja arenemisvõimet kahjustav toksiline toime

— Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

— Embrüonaalne ja looteline areng

— Sünnieelne ja sünnijärgne areng

— Uuringud järglastel (noorloomadel) ja/või pärastine hindamine

— Lokaalne taluvus

— *Muud toksilisuseuuringud*

— Antigeensed omadused

— Immunotoksilisus

— Toimemehhanismi uuringud

— Sõltuvus

— Metaboliidid

— Lisandid

— Muu

— Viited kirjandusele

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

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

(1) Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid peavad selgitama:

a) preparaadi võimalikku mürgisust ning selle mis tahes ohtlikku või soovimatut toksilist toimet, mis võib ilmneda inimtervishoius kasutamiseks kavandatud tingimustes; neid tuleb hinnata seoses asjaomase haigusseisundiga;

b) preparaadi kvalitatiivseid ja kvantitatiivseid farmakoloogilisi omadusi seoses selle kavandatava kasutamisega inimtervishoius. Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkohaldatavad. Igal vajalikul juhul kasutatakse katsetamisviiside väljatöötamiseks ja tulemuste hindamiseks matemaatilisi ja statistilisi menetlusi.

Lisaks sellele tuleb arstidele esitada teave preparaadi raviomaduste ja võimaliku toksilisuse kohta.

(2) Mõnede biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul võib osutuda vajalikuks käesoleva mooduli nõuete kohandamine üksiktoodetele; seetõttu põhjendab taotleja läbiviidud katsetamiskava.

Katsetamiskava koostamisel arvestatakse järgmist:

kõikide katsete kavandamisel, mille puhul on vajalik preparaadi korduv manustamine, võetakse arvesse antikehade võimalikku teket ja nende kaasmõju;

paljunemisvõimet, embrüo/loote- ja perinataalset mürgistust ning mutageensust ja kantserogeensust käsitlevaid uuringuid. Kui kahtlustatakse toimeainest või ainetest erinevate komponentide toimet, võib uuringu asemel esitada kinnituse nende eemaldamise kohta.

▼M2

(3) Abiaine esmakordse kasutamise korral farmaatsia valdkonnas uuritakse selle toksikoloogilisi ja farmakokineetilisi omadusi.

(4) Kui ravimi säilitamise ajal võib see märkimisväärselt laguneda, tuleb käsitleda laguproduktide toksilisi omadusi.

4.2.1. *Farmakoloogia*

Farmakoloogilisel uuringul võib järgida kaht erinevat lähenemisviisi.

— Esiteks uuritakse ja kirjeldatakse piisavalt kavandatava terapeutilise kasutusega seotud toiminguid. Võimaluse korral kasutatakse tunnustatud ja valideeritud *in vivo* ja *in vitro* katseid. Uusi eksperimentaaltehnikaid kirjeldatakse nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik kirjelduse põhjal korrata. Tulemusi väljendatakse kvantitatiivselt (nt doosi-toime, aja-toime jms kõverate abil) ja võrreldakse igal võimalusel sarnase terapeutilise toimega ainet käsitlevate andmetega.

— Teiseks uurib taotleja aine võimalikke soovimatuid farmakodünaamilisi toimeid organismi füsioloogilistele funktsioonidele. Need uuringud viiakse läbi kavatsetavate ja neist kõrgemate terapeutiliste kontsentratsioonidega. Kui ei ole tegemist standardmenetlusega, tuleb katsemeetodeid kirjeldada nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik korrata ning uurija peab tõendama nende kehtivust. Uuritakse igasuguseid oletatavaid muutusi organismi vastustes aine korduvdoosi manustamisele.

Toimeainete kombinatsioonide uurimise põhjused võivad olla kas farmakoloogilised või tuleneda ravitoimest. Esimesel juhul toob farmakodünaamiline uuring välja need koosmõjud, mis võivad anda kombinatsioonile raviotstarbelise väärtuse. Teisel juhul, kui kombinatsioonile otsitakse teaduslikku põhjendust kliiniliste katsete abil, määratakse uuringuga kindlaks, kas kombinatsiooni loodetavat toimet saab näidata loomadel ning uuritakse vähemalt kõikide kõrvaltoimete osatähtsust.

4.2.2. *Farmakokineetika*

Farmakokineetika uurib toimeaine liikumist organismis ja hõlmab selliste ainete imendumist, jaotumist, metabolismi (biotransformatsiooni) ja eritumist.

Nende etappide uuringuid võib teha füüsikaliste, keemiliste või bioloogiliste meetoditega ja jälgides aine enda tegelikku farmakodünaamilist toimet.

Teavet jaotumise ja organismist väljutamise kohta on vaja kõikidel juhtudel, kui sellised andmed on hädavajalikud inimestele antavate dooside kindlaksmääramiseks, samuti kemoteraapias kasutatavate ainete (antibiootikumid jne) ja selliste ainete puhul, mille kasutamine sõltub muust toimest kui farmakodünaamiline toime (nt paljud diagnostilised reagendid jne).

In vitro uuringute eeliseks võrreldes *in vivo* loomkatsetega on inimpäritoluga katsematerjalide kasutamise võimalus (proteiinide sidumise võime, metabolism, ravimite vahelised vastasmõjud).

▼M2

Kõiki farmakoloogilisi toimeaineid on vaja ka farmakokineetiliselt uurida. Käesoleva direktiivi sätete kohaselt uuritud teadaolevate ainete uute kombinatsioonide puhul ei nõuta farmakokineetilisi uuringuid, kui nende tegemata jätmist põhjendavad mürgisusuuringud ja kliinilised katsed.

Farmakokineetiliste uuringute plaan tehakse nii, et see võimaldab loom- ja inimkatsetes saadud andmete võrdlust ja ekstrapoleerimist.

4.2.3. *Toksikoloogia*

a) Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse katse on selliste mürgistuste kvalitatiivne ja kvantitatiivne uuring, mis võivad tuleneda ravimis sisalduva(te) toimeaine(te) ühekordsest manustamisest samasuguses proportsioonis ja füüsikalis-keemilises olekus, nagu need esinevad asjaomases ravimis.

Ühekordse doosi mürgisuse katse viiakse läbi ameti avaldatud asjakohastele juhendite kohaselt.

b) Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse katsete eesmärk on tuua esile kõik vaadeldava toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduva manustamisega kaasnevad füsioloogilised ja/või anatoomilis-patoloogilised muutused ning määrata kindlaks nende seos doosiga.

Üldjuhul on soovitav läbi viia kaks katset: lühiajaline katse, mis kestab kaks kuni neli nädalat, ja pikaajaline katse. Pikaajalise testi kestus sõltub kliinilistest kasutustingimustest. Selle eesmärk on kirjeldada võimalikke ebasoodsaid toimeid, millele tuleks tähelepanu pöörata kliinilistes katsetustes. Katse kestus on määratletud ameti avaldatud asjakohastes juhistes.

c) Genotoksilisus

Mutageense ja klastogeense toime uuringute eesmärk on selgitada välja muutused, mida aine võib tekitada organismi või raku geneetilises materjalis. Mutageensed ained võivad endast kujutada ohtu tervisele, kuna kokkupuude mutageenidega võib esile kutsuda mutatsioone loote arengus, mis omakorda võivad tekitada pärilikke kõrvalekaldeid ja somaatilisi mutatsioone, mis viivad vähi tekkeni. Sellised uuringud on kohustuslikud kõikide uute ainete puhul.

d) Kantserogeensus

Kantserogeensuse väljaselgitamise teste nõutakse tavaliselt järgmistel juhtudel:

1. Kõikide ravimite puhul, mida kavatsetakse kasutada patsientidel pika eluperioodi kestel kas pidevalt või vahelduvalt ja korduvalt.

2. Soovitavalt mõnede ravimite puhul, millel kahtlustatakse kantserogeenset toimet, s.o kantserogeenidega samast grupist või sarnase struktuuriga ravimite puhul, või kui korduvdoosi toksilisuseuuringud on andnud vastavat tõendusmaterjali.

▼M2

3. Selgelt genotoksilisi ühendeid ei ole vaja uurida, kuna neid peetakse paljude liikide suhtes kantserogeenideks ja see toob vältimatult kaasa ohu ka inimestele. Kui sellist ravimit kavatsetakse pikaajaliselt manustada inimestele, võib osutuda vajalikuks pikaajaline uuring varaste kasvajaliste muutuste koheseks avastamiseks.

e) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime

Naise või mehe organismi reproduktiivse funktsiooni võimalikku kahjustumist ning järglastel ilmnevat kahjulikku mõju uuritakse asjakohaste katsete abil.

Need katsed hõlmavad toime uuringuid seoses täiskasvanud meeste ja naiste reproduktiivse funktsiooniga ning toksiliste ja teratogeensete toimete uuringuid kõikides arengufaasides viljastumisest kuni suguküpsuseni, kaasa arvatud latentsed toimed, kui uuritavat ravimit manustati naistele raseduse ajal.

Nende uuringute ärajätmine peab olema piisavalt põhjendatud.

Ravimi näidustustest olenevalt võivad ravimi manustamisel põhjendatud olla järglaste arengu jälgimisele suunatud lisauuringud.

Embrüo/loote mürgistuse uuringuid viiakse tavaliselt läbi kahe imetajaliigiga, millest üks ei tohiks olla pisinäriline. Perinataalseid ja sünnijärgseid uuringuid tehakse vähemalt ühe liigiga. Kui on teada, et ravimi ainevahetuskäik on teatavate liikide ja inimese puhul ühesugune, on soovitav lisada kõnealused liigid. Samuti on soovitav, et üks liik oleks sama mis kordusdoosi mürgisuse uuringutes.

Testide üksikasjade kavandamisel võetakse arvesse teaduse arengutaset taotluse esitamise ajal.

f) Lokaalne taluvus

Lokaalse taluvuse uuringute eesmärk on välja selgitada, kas kehapiirkonnad, mis võivad ravimiga kokku puutuda selle raviotstarbelisel kasutamisel, taluvad kõnealust ravimit (nii toime- kui ka abiaineid). Katsetamisstrateegiana kasutatakse menetlust, mis võimaldab eristada manustamise mehhaanilist toimet või puhtalt füüsikaliskeemilist toimet toksikoloogilisest või farmakodünaamilisest toimest.

Lokaalse taluvuse katseid tehakse preparaadiga, mis on parajasti väljaarendamisel inimtervishoius kasutamiseks, kasutades kontrollgruppidel lahjendusvahendeid või abiaineid. Vajadusel kaasatakse katsetesse positiivsed kontroll-/etalonained.

Lokaalse taluvuse katsete planeerimisel (liigi valik, kestus, manustamissagedus ja -teed ning annused) lähtutakse uuritavast probleemist ja kavandatavatest kliinilistest manustamistingimustest. Vajaduse korral uuritakse kohalike kahjustuste pöörduvust.

Loomkatsed võib asendada valideeritud *in vitro* katsetega, kui tulemused on ohutushindamise seisukohast võrreldava kvaliteedi ja informatiivsusega.

▼M2

Välispidiselt kasutatavate kemikaalide puhul (nahale, rektaalselt või vaginaalselt) hinnatakse sensibiliseerivat toimet vähemalt ühes parajasti kättesaadavas katsesüsteemis (katsed merisigadega või kohalike lümfisõlmede proov).

5. MOODUL 5: KLIINILISTE UURINGUTE ANDMED

5.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 5 üldine plaan on järgmine:

— Kliiniliste uuringute andmete sisukord

— Kõigi kliiniliste uuringute loetelu tabeli kujul

— Kliinilised uuringud

— *Biofarmaatsiaalased uuringud*

— Biosaadavuse uuringud

— Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringud

— *In vitro* ja *in vivo* katsete vastavuse uuringud

— Andmed bioloogilis-analüütiliste ja analüütiliste meetodite kohta

— *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetilised uuringud*

— Vereplasma proteiinide sidumise võime uuringud

— Maksa metabolismi ja vastasmõjude uuringud

— Uuringud muudel inimpäritoluga bioloogilistel materjalidel

— *Farmakokineetilised uuringud inimesel*

— Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud tervetel isikutel

— Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud haigetel

— Farmakokineetiliste püsitegurite uuringud

— Juhuslike farmakokineetiliste tegurite uuringud

— Elanikkonna farmakokineetilised uuringud

— *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

— Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud tervetel isikutel

— Farmakodünaamislised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud haigetel

— *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*

— Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

▼M2

— Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed

— Rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsi aruanded, kaasa arvatud mis tahes formaalsed kaasnevad analüüsid, meta-analüüsid ja eri teadusharude analüüsid

— Muude uuringute andmed

— *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

— Viited kirjandusele

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

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

a) Artikli 8 lõike 3 punkti i ja artikli 10 lõike 1 kohaselt esitatud kliiniliste andmete alusel peab olema võimalik esitada piisavalt põhjendatud ja teaduslikult usaldusväärne arvamus selle kohta, kas ravim vastab müügiloa andmise kriteeriumidele. Seega on oluline, et edastatakse kõik kliiniliste uuringute soodsad ja ebasoodsad tulemused.

b) Kliinilistele uuringutele peavad alati eelnema asjakohased farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid, mis on tehtud loomadega vastavalt käesoleva lisa 4. osa nõuetele. Uurija peab tutvuma farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste uuringute põhjal tehtud järeldustega, mistõttu peab taotleja esitama talle vähemalt uurija brošüüri, mis sisaldab enne kliiniliste uuringute algust teada olnud asjakohast teavet, sh keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaseid andmeid, toksikoloogilisi, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi andmeid loomadel tehtud uuringutest ning varasemate uuringute tulemusi, samuti kavandatud katsetuste olemust, ulatust ja kestust piisavalt põhjendavaid andmeid; nõudmise korral esitatakse täielikud farmakoloogilised ja toksikoloogilised aruanded. Inim- või loomse päritoluga materjalide puhul rakendatakse kõiki olemasolevaid vahendeid nakkusetekitajate leviku välistamiseks enne uuringu alustamist.

c) Müügiloa omanikud peavad korraldama põhilise kliinilise dokumentatsiooni (kaasa arvatud haiguslood, kuid välja arvatud isikute tervisekaardid) säilitamise andmete valdajate poolt:

— vähemalt 15 aastat pärast katsete lõpetamist või poolelijätmist,

— või vähemalt kaks aastat pärast viimase müügiloa andmist Euroopa Ühenduses ja kui Euroopa Ühenduses pole lõpetamisel või pooleli olevaid taotlusi,

— või vähemalt kaks aastat pärast uuritud toote kliinilise arendamise ametlikku katkestamist.

Patsientide tervisekaarte säilitatakse kehtivate õigusaktidega või haigla, asutuse või erapraksise eeskirjadega lubatud maksimumaja jooksul.

Dokumente võib siiski alles hoida ka kauem, kui seda nõutakse õigusaktides või uuringu tellijaga sõlmitud lepingus. Uuringu tellija ülesanne on teavitada haiglat, asutust või erapraksist siis, kui dokumente enam ei vajata.

▼M2

Uuringu tellija või muu andmevaldaja säilitab kogu uuringuga seotud dokumentatsiooni nii kaua, kuni preparaadi luba kehtib. Selline dokumentatsioon hõlmab: uuringuplaani, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, uuringu tegemise ja juhtimise tingimusi ning üksikasju uuritava preparaadi ja kasutatud võrdlusravimi ja/või platseebo kohta; standardset töökorda; kõiki uuringuplaani ja menetlusi käsitlevaid kirjalikke arvamusi; uurija brošüüri; kõikide uuringus osalejate uuringulugusid; lõpparuannet; kontrollitõendit või -tõendeid, kui see/need on olemas. Uuringu tellija või järgmine omanik säilitab lõppaurannet viis aastat pärast seda, kui ravimi luba on kaotanud kehtivuse.

Lisaks Euroopa Ühenduses tehtud katsetustele korraldab müügiloa omanik dokumentatsiooni arhiveerimise vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ sätetele ja üksikasjalikele rakendussuunistele.

Kõik andmete omanikuõiguse üleminekud dokumenteeritakse.

Asjakohaste asutuste taotluse korral tehakse kõik andmed ja dokumendid kättesaadavaks.

d) Kõikide kliiniliste uuringute andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et oleks võimalik teha objektiivne otsus:

— uuringuplaan, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, ning uuringu tegemise ja juhtimise tingimused ja uuritavat ravimit käsitlevad üksikasjad,

— kontrollitõend(id), kui see need on olemas,

— uurija(te) nimekiri, kuhu on märgitud uurija nimi, aadress, ametikoht, kvalifikatsioon, teadustöö alased ülesanded, uuringu tegemise koht ja teave iga patsiendi kohta eraldi, k.a kõikide uuringus osalejate uuringulood,

— lõpparuanne, millele on alla kirjutanud uurija ja millele mitmes keskuses tehtud uuringute puhul on alla kirjutanud kõik uurijad või koordineeriv (juhtiv-) uurija.

e) Eespool nimetatud kliiniliste uuringute üksikasjad esitatakse pädevatele asutustele. Taotleja võib kokkuleppel pädevate asutustega jätta osa kõnealusest teabest esitamata. Nõudmise korral esitatakse viivitamata täielik dokumentatsioon.

Uurija esitab katsematerjale käsitlevates järeldustes arvamuse tavapärastes tingimustes kasutatava preparaadi ohutuse kohta, selle taluvuse ja efektiivsuse kohta ning kogu kasuliku teabe, mis on seotud näidustuste ja vastunäidustuste, doseerimise ja ravi keskmise kestusega, samuti kõik ravi jooksul võetavad eriettevaatusabinõud ja üledoosi kliinilised sümptomid. Mitmes keskuses tehtud uuringu tulemuste kohta koostatud aruandes esitab juhtivuurija oma järeldustes arvamuse uuritava ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta kõikide keskuste nimel.

▼M2

f) Kõikide uuringute kohta koostatakse kliiniliste vaatluste kokkuvõte, kuhu märgitakse:

1) osa lenud patsientide arv ja sugu;

2) uuringu ja võrdlustestidega seotud patsiendirühmade valik ja vanuseline jagunemine;

3) uuringutelt enne lõppu kõrvaldatud patsientide arv ja kõrvaldamise põhjused;

4) kui kontrolluuringud viidi läbi eespool nimetatud tingimustel, siis kas kontrollrühm:

— ei saanud ravi,

— sai platseebot,

— sai muud teadaoleva toimega ravimit,

— sai mingit muud ravi kui medikamentoosne ravi;

5) vaatlemisel täheldatud ebasoovitavate kõrvaltoimete sagedus;

6) üksikasjad enamohustatud patsientide kohta, nt vanurite, laste ja rasedate kohta ning naiste kohta menstruatsiooni ajal, samuti patsientide kohta, kelle füsioloogiline või patoloogiline seisund nõuab eritähelepanu;

7) efektiivsuse parameetrid või hindamiskriteeriumid ja sellistele parameetritele vastavad tulemused;

8) tulemuste statistiline analüüs, kui seda nõuavad uuringukavad ja asjaomased muutujad.

g) Peale selle esitab uurija alati oma tähelepanekud järgmiste asjaolude kohta:

1) kõik märgid, mis viitavad ravimiga harjumisele, ravimsõltuvusele või raskusele patsiente ravimist võõrutada;

2) tähelepanekud samal ajal manustatavate ravimite koosmõju kohta;

3) teatavate patsientide uuringust väljaarvamise kriteeriumid;

4) kõik uuringu jooksul või sellele järgneval perioodil asetleidnud surmajuhtumid.

h) Uusi ravimikombinatsioone käsitlevad andmed peavad olema identsed uute ravimite kohta nõutud andmetega ja need peavad tõendama kombinatsiooni ohutust ja tõhusust.

i) Andmete täielikku või osalist esitamata jätmist tuleb põhjendada. Kui uuringu käigus ilmnevad ootamatud tulemused, tuleb läbi viia täiendavad prekliinilised toksikoloogilised ja framakoloogilised katsed, mille tulemusi on vaja analüüsida.

j) Kui ravim on ette nähtud pikaajaliseks manustamiseks, esitatakse kõik korduvale manustamisele järgnevad farmakoloogilise toime muutused ja pikaajalise raviskeemi kindlaksmääramist mõjutavad andmed.

5.2.1. *Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed*

Esitatakse biosaadavuse, võrdleva biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringute, *in vitro* ja *in vivo* katsete võrreldavuse uuringute andmed ning bioloogilis-analüütilised ja analüütilised meetodid.

Lisaks sellele hinnatakse biosaadavust sel juhul, kui see on vajalik artikli 10 lõike 1 punktis a nimetatud ravimite bioekvivalentsuse näitamiseks.

▼**M2**

5.2.2. *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed*

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *bioloogiline materjal* tähistab mis tahes valke, rakke, kudesid ja sarnaseid inimpäritoluga materjale, mida kasutatakse raviaine omaduste hindamiseks *in vitro* või *ex vivo*.

Seepärast esitatakse vereplasma valkude sidumise võime, maksa metabolismi ja toimeainete vastasmõjude uuringute andmed ning muude uuringute andmed, kus kasutatakse inimese bioloogilisi materjale.

5.2.3. *Farmakokineetilised uuringud inimesel*

a) Kirjeldatakse järgmisi farmakokineetilisi omadusi:

— imendumine (kiirus ja ulatus),

— jaotumine,

— ainevahetus,

— eritumine.

Kirjeldatakse olulisi kliinilisi omadusi, k.a kineetiliste andmete mõju eelkõige enamohustatud patsientide doseeringu määramisele, ning inimese ja prekliinilistes uuringutes kasutatud loomaliikide vahelisi erinevusi.

Lisaks standardsetele mitmeproovilistele farmakokineetilistele uuringutele võivad küsimusi püsi- ja juhutegurite osast doosi ja farmakokineetilise reaktsiooni vahekorra kohta selgitada kliiniliste uuringute ajal tehtavad elanikkonna pistelised farmakokineetilised uuringud. Esitatakse farmakokineetiliste ja algtaluvuse uuringute andmed tervetel ja haigetel, püsi- ja juhutegurite mõju hindamise uuringute andmed ja elanikkonna farmakokineetiliste uuringute andmed.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakokineetilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.4. *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

a) Näidatakse tõhususe seost farmakodünaamilise toimega, esitades järgmised üksikasjad:

— doosi ja vastusreaktsiooni seos ning selle kestus,

— doosi põhjendus ja manustamistingimused,

— võimaluse korral toime selgitus.

Kirjeldatakse farmakodünaamilist toimet, mis ei ole seotud efektiivsusega.

Inimestel demonstreeritud farmakodünaamilisest toimest ei piisa selleks, et teha otsuseid konkreetse võimaliku ravitoime kohta.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

▼M2

Uuritakse farmakodünaamilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.5. *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*

5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

Tavaliselt tehakse kliinilisi katseid nn kontrollitud kliiniliste katsetena, võimaluse korral juhuslikul valimil ning vajadusel võrdluses platseeboga ja võrdluses tõestatud raviomadustega üldkasutatava ravimiga; kõiki teistsuguseid uuringukavasid on vaja põhjendada. Kontrollrühma ravi on iga kord erinev ja see sõltub eetilistest kaalutlustest ja ravimi terapeutilisest spektrist; seetõttu võib olla mõnel juhul asjakohasem võrrelda uue ravimi efektiivsust platseebo toime asemel pigem tõestatud raviväärtusega ravimi toimega.

(1) Võimaluse korral ja eelkõige nende uuringute puhul, kus ei ole võimalik objektiivselt mõõta preparaadi toimet, võetakse meetmeid erapoolikuse vältimiseks, rakendades sh juhu- ja pimemeetodeid.

(2) Uuringukava peab sisaldama põhjalikku kirjeldust rakendatavate statistiliste meetodite, patsientide arvu ja nende kaasamise põhjuste kohta (sh uuringu statistilise väärtuse arvutusi), kasutatavat tähtsusastet ning statistilise arvestusüksuse kirjeldust. Erapoolikuse vältimiseks võetavad meetmed, eelkõige juhumeetodid, dokumenteeritakse. Suure hulga isikute kaasamine uuringusse ei asenda täielikult nõuetekohast kontrolluuringut.

Andmed ohutuse kohta vaadatakse läbi komisjoni avaldatud juhiste kohaselt, pöörates erilist tähelepanu doosi muutusest tingitud nähtudele või vajadusele kaasneva ravi järgi, tõsistele soovimatutele kõrvalnähtudele, ravi katkestamisest tingitud nähtudele ja surmajuhtumitele. Kõik enamohustatud patsiendid või grupid tehakse kindlaks ja pööratakse erilist tähelepanu võimalikele ohustatud patsientidele, keda võib olla vähe, näiteks lastele, rasedatele, nõrgestatud organismiga vanuritele, väljendunud ainevahetus- või eritushäiretega inimestele jne. kirjeldatakse ravimi võimalike kasutusviisidega kaasneva ohutushindamise vajalikkust.

5.2.5.2. Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed

Nimetatud andmed esitatakse.

5.2.6. *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

Kui ravimile on teistes riikides juba luba antud, esitatakse teave asjaomase ravimiga ja samasugust toimeainet või samasuguseid toimeaineid sisaldavate ravimitega seotud soovimatute kõrvaltoimete kohta, võimaluse korral seostatuna seal manustatud kogustega.

▼M2

5.2.7. *Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad*

Kui haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad on esitatud kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste juhistega, siis järjestatakse nad vastavalt kliiniliste uuringute ülevaadetele ja tähistatuna vastavalt neile uuringutele.

II OSA

MÜÜGILOA TAOTLUSE ERITOIMIKUD JA NÕUDED

Mõned ravimid on eriomadustega, mis tingivad kõigi käesoleva lisa I osas müügiloa taotluse toimikule esitatud nõuete kohandamist. Et arvesse võtta neid eriolukordi, peavad taotlejad järgima toimiku asjakohast ja kohandatud esitust.

1. VÄLJAKUJUNENUD MEDITSIINILINE KASUTUS

Ravimite suhtes, mille toimeaine kasutamine on üldlevinud, nagu osutatud artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktis ii, efektiivsus tunnustatud ja ohutuse tase vastuvõetav, kohaldatakse erieeskirju.

Taotleja esitab moodulid 1, 2 ja 3 nagu kirjeldatud käesoleva lisa I osas.

Moodulitele 4 ja 5 lisatakse üksikasjalik teaduslik bibliograafia kliiniliste ja mittekliiniliste omaduste kohta.

Et tõestada väljakujunenud meditsiinilist kasutamist, kohaldatakse järgnevaid erieeskirju.

a) Tegurid, millega tuleb arvestada ravimi koostisosade väljakujunenud meditsiinilise kasutuse tõestamisel, on järgmised:

— aeg, mille jooksul aine on kasutusel olnud,

— aine kasutamise kvantitatiivsed aspektid,

— millisel tasemel pakub aine kasutamine teaduslikku huvi (teaduskirjanduses avaldatud kajastused) ja

— teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

Seetõttu võib „hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse” kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri ainete puhul mitmesugune. Kuid mingil juhul ei või ravimi koostisosa „hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse” kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui ravimi esimesest süstemaatilisest ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses.

b) Taotleja esitatud dokumentatsioon peaks hõlmama kõiki efektiivsushinnangu aspekte ning sisaldama ülevaadet asjakohasest kirjandusest või viitama sellisele kirjandusülevaatele, võttes arvesse müügiloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetav kui ka mittetoetav dokumentatsioon. Eriti on „väljakujunenud meditsiinilise kasutusega” seoses vaja selgitada, et kontrollimiste ja uuringute kõrval võib bibliograafiline viitamine teistele tõendusallikatele ning mitte katsete ja analüüsidega saadud andmetele (müügijärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotluses rahuldavalt selgitatakse ja põhjendatakse kõnealuste infoallikate kasutamist.

▼M2

c) Eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada;

d) Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba.

e) Eriti tähtis on teiste samasuguseid koostisosi sisaldavate preparaatidega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

2. OLEMUSELT SARNASED RAVIMID

a) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil i (olemuselt sarnased ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid, tingimusel, et algse müüdiloa omanik on taotlejale andnud nõusoleku teha ristviiteid tema taotluse moodulite 4 ja 5 sisule.

b) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil iii (olemuselt sarnased geneerilised ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid koos biosaadavust ja originaalravimiga bioekvivalentsust näitavate andmetega, kui viimane ei ole biopreparaat (vt II osa, 4, sarnased biopreparaadid).

Nende toodete puhul keskenduvad mittekliinilised/kliinilised ülevaated/kokkuvõtted eriti järgmistele üksikasjadele:

— väidetava sarnase olemuse põhjendused,

— ülevaade toimeainepartiides ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajadusel säilitamise ajal tekkivatest laguproduktidest), mida müügiks kavandatav toode võib sisaldada, koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta,

— bioekvivalentsuse uuringute ülevaade või põhjendus, miks neid uuringuid pole tehtud, kooskõlas juhendiga „Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimine”,

— ajakohastatud andmed avaldatud kirjanduse kohta seoses asjaomase toote ja kõnealuse taotlusega. Sel eesmärgil võib viidata ekspertajakirjades avaldatud artiklitele,

— iga ülevaates sisalduvat väidet toote omaduste kohta, mis pole teada tuntud ravimi ja/või vastava ravimgrupi omaduste puhul või kaldub neist omadustest kõrvale, tuleb käsitleda mittekliinilistes/kliinilistes kokkuvõtetes/ülevaadetes ja toetada viidetega avaldatud kirjandusele ja/või tehtud lisauuringutele,

— kui taotleja väidab olemuse sarnasust, peaks ta lubatud toimeaine eri soolade, estrite ja muude derivaatide ohutuse ja efektiivsuse tõendusmaterjalina vajadusel esitama täiendavaid andmeid.

3. ERIOLUKORDADE PUHUL NÕUTAV LISATEAVE

Kui olemuselt sarnase ravimi toimeaine molekul sisaldab sama terapeutilise toimega osa kui algselt lubatud ravimi toimeaine, kuid see on ühendatud teistsuguse soola/estri, kompleksi/derivaadiga, esitatakse tõestusmaterjal selle kohta, et terapeutilise osa farmakokineetikas, farmakodünaamikas ja toksilisuses pole muutusi, mis võiksid mõjutada ohutuse/efektiivsuse näitajaid. Kui see pole nii, vaadeldakse seda ühendit kui uut toimeainet.

▼M2

Kui ravimit kavatsetakse kasutada teistsugusel raviotstarbel või teistsuguse ravimvormina või manustada teist teed pidi, teistsugustes doosides või teistsuguse skeemi järgi, tuleb esitada asjakohaste toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ja/või kliiniliste uuringute tulemused.

4. SARNASED BIOPREPARAADID

Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti iii sätted ei pruugi olla piisavad biopreparaatide puhul. Kui olemuselt sarnaste (geneeriliste) ravimite puhul nõutav teave ei võimalda tõestada kahe biopreparaadi sarnast olemust, esitatakse lisaandmeid eriti toksikoloogiliste ja kliiniliste näitajate kohta.

Kui käesoleva lisa I osa lõike 3 lõigus 2 määratletud biopreparaadi, mis on sarnane mõne varasema ühenduses müügiloa saanud biopreparaadiga, esitab müügiloa taotlemiseks sõltumatu taotleja pärast andmekaitseperioodi lõppemist, rakendatakse järgmist lähenemisviisi.

— Esitatav teave ei piirdu biosaadavuse ja bioekvivalentsuse andmetega täiendatud moodulitega 1, 2 ja 3 (farmaatsia-, keemia- ja bioloogiaalased andmed). Täiendavate andmete laad ja hulk (s.o toksikoloogilised ja muud mittekliinilised ning asjakohased kliinilised andmed) määratakse igal üksikjuhul kindlaks kooskõlas asjaomaste teaduslike suunistega.

— Biopreparaatide mitmekesisusest tulenevalt nõuab pädev asutus moodulites 4 ja 5 ettenähtud kindlateemalisi uuringuid, võttes arvesse iga üksiku ravimi erilist iseloomu.

Kohaldatavaid üldpõhimõtteid käsitletakse ameti avaldatud juhendis, mis arvestab asjaomase biopreparaadi omadusi. Juhul kui algselt lubatud ravimil on mitmeid näidustusi, tuleb põhjendada väidetavalt sarnase ravimi tõhusust ja ohutust, või vajadusel tõendada seda eraldi seoses iga näidustusega.

5. KINDLATES KOMBINATSIOONIDES KASUTATAVAD RAVIMID

Artikli 10 lõike 1 punktil b põhinevad taotlused seostatakse vähemalt kaht toimeainet sisaldavate uute ravimitega, mis pole varem lubatud kui kindlakskujunenud kombinatsioonides kasutatavad ravimid.

Nende taotluste puhul esitatakse kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi kohta täielik toimik (moodulid 1–5). Vajadusel esitatakse teave tootmiskohtade ja juhuslike lisandite kohta ning ohutushinnang.

6. ERANDLIKEL ASJAOLUDEL ESITATUD TAOTLUSTE DOKUMENTATSIOON

Kui taotleja suudab teatavate näidustuste puhul tõendada, nagu ette nähtud artiklis 22, et tal ei ole võimalik esitada põhjalikke andmeid tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes, sest:

— näidustused, mille jaoks kõnealune preparaat on ette nähtud, esinevad niivõrd harva, et taotlejal ei ole tegelikult võimalik esitada täielikku tõendusmaterjali,

— teaduse hetketase ei võimalda esitada täielikku teavet, või

— sellise teabe kogumine on vastuolus meditsiinieetika üldtunnustatud põhimõtetega,

▼M2

võidakse anda müügiluba teatavate erikohustuste täitmise tingimusega.

Kohustuste hulka võivad kuuluda järgmised:

— taotleja viib pädeva asutuse kehtestatud aja jooksul läbi kindaksmääratud uuringuprogrammi, mille tulemuste alusel hinnatakse uuesti kasulikkust/ohutust,

— ravimit võib väljastada ainult arstiretsepti alusel ja teatavatel juhtudel võib seda manustada ainult range meditsiinilise järelevalve all, võimaluse korral haiglas, ning radiofarmatseutiliste preparaatide puhul ainult selleks volitatud isiku järelevalve all,

— infolehe ja muu meditsiinilise teabe abil juhitakse arstipraksisega tegeleva isiku tähelepanu asjaolule, et kõnealuse ravimi kohta ei ole veel igakülgseid piisavaid andmeid.

7. SEGATÜÜPI MÜÜGILOATAOTLUSED

Segatüüpi müügiloataotlused on taotlused, mille toimikutes moodulid 4 ja/või 5 koosnevad taotleja poolt läbiviidud piiratud ulatusega mittekliiniliste ja/või kliiniliste uuringute andmetest, mis on kombineeritud bibliograafiliste viidetega. Kõigi teiste moodulite ülesehitus vastab käesoleva lisa I osas toodud kirjeldusele. Pädevad asutused otsustavad nende individuaalsete esitusviiside tunnustamise üksikjuhtumite kaupa.

III OSA

ERILAADSED RAVIMID

Käesolevas osas sätestatakse erinõuded seoses teatavate kindlaksmääratud ravimitega.

1. BIOPREPARAADID

1.1. **Vereplasmast saadud ravimid**

Inimverest või -plasmast saadud toodete puhul ja erandina mooduli 3 sätetest võib „Teabes lähte- ja toormaterjalide kohta” nimetatud nõuded inimverest/-plasmast saadud lähtematerjalidele asendada käesoleva osa kohaselt sertifitseeritud plasma põhitoimikuga.

a) Põhimõtted

Käesolevas lisas kasutatakse mõisteid:

— *plasma põhitoimik* – omaette dokumentatsioon, mis on lahus müügiloa taotluse toimikust, ja kus esitatakse üksikasjalikult igasugune asjakohane teave kogu all-/vahesaaduste tootmiseks lähte-/toormaterjalina kasutatud inimplasma omaduste kohta, abiaine(te) ja toimeaine(te) koostisosade kohta, mis moodustavad osa Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. novembri 2000. aasta direktiivis 2000/70/EÜ (millega muudetakse nõukogu direktiivi 93/42/EÜ inimvere või inimplasma püsivaid derivaate sisaldavate meditsiiniseadmete kohta) ([1]) osutatud ravimitest või meditsiiniseadmetest.

([1]) EÜT L 313, 13.12.2000, lk 22.

▼M2

— Kõik inimplasma fraktsioneerimisega/töötlemisega tegelevad keskused või asutused koostavad ja ajakohastavad pidevalt plasma põhitoimikus osutatud asjakohast teavet.

— Plasma põhitoimiku esitab müügiloa taotleja või omanik ametile või pädevale asutusele. Kui isik, kelle valduses on plasma põhitoimik, pole müügiloa taotleja või omanik, tehakse plasma põhitoimik kättesaadavaks müügiloa taotlejale või omanikule, esitamiseks pädevale asutusele. Igal juhul vastutab ravimi eest müügiloa taotleja või omanik.

— Pädev asutus, kes müügiloa taotlust hindab, ootab enne otsuse tegemist, kuni amet annab välja sertifikaadi.

— Igas müügiloa taotluse toimikus, mis sisaldab teavet ravimite inimplasmast saadud koostisosade kohta, tuleb viidata lähte-/toormaterjalina kasutatud plasmale vastavale põhitoimikule.

b) S i s u

Vastavalt artikli 109 sätetele, muudetud direktiiviga 2002/98/EÜ, milles osutatakse doonoritele ja doonorvere kontrollile esitatavatele nõuetele, sisaldab plasma põhitoimik teavet lähte-/toormaterjalina kasutatud plasma kohta eriti järgmistes üksikasjades:

(1) Plasma päritolu

i) Teave keskuste või asutuste kohta, kus plasmat kogutakse, kaasa arvatud nende inspekteerimine ja heakskiitmine, ning epidemioloogilised andmed verega edasikanduvate haiguste kohta;

ii) teave keskuste või asutuste kohta, kus kontrollitakse doonorverd ja plasmasegusid, kaasa arvatud nende inspekteerimise ja heakskiitmisega seotud staatus;

iii) vere-/plasmadoonorite valiku/tagasilükkamise kriteeriumid;

iv) kehtiv süsteem, mis võimaldab jälgida iga üksiku vere- või plasmakoguse kulgemist vere-/plasmakogumisasutusest kuni valmistooteni ja vastupidi.

(2) Plasma kvaliteet ja ohutus

i) Vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele;

ii) vere-/plasmakoguste ja segude kontrollimine haigustekitajate suhtes, kaasa arvatud teave analüüsimeetodite kohta ja plasmasegude puhul ka kasutatavate analüüside valideerimise andmed;

iii) vere ja plasma kogumiskotikeste tehnilised omadused, kaasa arvatud teave kasutatud antikoagulantide kohta;

iv) plasma ladustamise ja transportimise tingimused;

▼M2

v) menetluskord mis tahes hoiu- või karantiiniperioodi kehtestamiseks üksikutele plasmapartiidele;

vi) plasmasegu iseloomustus.

(3) Plasmast saadud ravimite tootja ja/või plasma fraktsioneerimis-/töötlemisettevõtte ning teiselt poolt vere-/plasmakogumis- ja kontrollimisasutuse vaheliste koostöötingimuste ja kokkulepitud kohustuste kehtiv süsteem.

Lisaks esitatakse plasma põhitoimikus loetelu lubatud või müügiloa taotlemise järgus olevatest ravimitest, mille suhtes plasma põhitoimik kehtib, kaasa arvatud Euroopa Parlamendi ja nõukogu hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes käsitleva direktiivi 2001/20/EÜ artiklis 2 osutatud ravimid.

c) Hindamine ja sertifitseerimine

— Ravimite puhul, mis pole veel lubatud, esitab müügiloa taotleja pädevale asutusele täieliku toimiku, millega on kaasas eraldi plasma põhitoimik, kui seda pole koostatud varem.

— Plasma põhitoimikut hindab amet tehnilisest ja teaduslikust aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse plasma põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Plasma põhitoimikut ajakohastatakse ja sertifitseeritakse uuesti igal aastal.

— Plasma põhitoimiku sisus tehtud muudatused peavad vastama nõukogu 22. juuli 1993. aasta määruse (EMÜ) nr 2309/93 (milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet) ([1]) reguleerimisalasse jääva müügiloa tingimuste muudatuste läbivaatamist käsitleva komisjoni määrusega (EÜ) nr 542/95 ([2]) sätestatud hindamismenetlusele. Nende muudatuste hindamise tingimused on sätestatud määrusega (EÜ) nr 1085/2003.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)e ravimi(te) plasma põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

([1]) EÜT L 55, 11.3.1995, lk 15.
([2]) EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1.

▼M2

— Kui plasma põhitoimik on koostatud üksnes selliste verest/plasmast saadud ravimite kohta, mille müügiks on luba antud üheainsa liikmesriigi piires, hindab plasma põhitoimikut erandina käesoleva punkti teise taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) tehnilisest ja teaduslikust aspektist selle liikmesriigi pädev asutus.

1.2. **Vaktsiinid**

Inimtervishoius kasutatavate vaktsiinide puhul, mis põhinevad vaktsiiniantigeeni põhitoimikul, kohaldatakse erandina toimeaineid käsitleva mooduli 3 sätetest järgmisi nõudeid.

Muude vaktsiinide kui inimese gripivaktsiini müügiloa taotluse toimik peab iga vaktsiiniantigeeni kohta sisaldama asjaomase vaktsiini toimeaineks oleva vaktsiiniantigeeni põhitoimikut.

a) P õ h i m õ t t e d

Käesolevas lisas kasutatakse järgmisi mõisteid:

— *Vaktsiiniantigeeni põhitoimik* – omaette, vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolev dokument, mis sisaldab kogu asjakohast bioloogia-, keemia- ja farmaatsiaalast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub asjaomase ravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine mõne teise või mõnede teiste sama taotleja või loaomaniku poolt esitatud monovalentse(te) ja/või kombineeritud vaktsiini(de) toimiku(te)ga.

— Vaktsiin võib sisaldada üht või mitut eri vaktsiiniantigeeni. Vaktsiinis on nii palju toimeaineid kui mitu vaktsiiniantigeeni selles leidub.

— *Kombineeritud vaktsiin* sisaldab vähemalt kaht eri vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa või mitme nakkushaiguse ärahoidmiseks.

— *Monovalentne vaktsiin* on vaktsiin, mis sisaldab üht vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa nakkushaiguse ärahoidmiseks.

b) S i s u

Vaktsiiniantigeeni põhitoimik peab sisaldama järgmist, kvaliteediandmeid käsitleva mooduli 3 asjakohasest osast (Toimeaine) pärinevat käesoleva lisa I osas piiritletud teavet:

Toimeaine

1. Üldandmed, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa asjakohas(t)ele monograafia(te)le.

2. Teave toimeaine tootmise kohta: see pealkiri peab hõlmama tootmisprotsessi, teavet lähte- ja toormaterjalide kohta, erimeetmeid seoses transmissiivsete spongioossete entsefalopaatiatega, juhuslike lisandite ohutuse hinnangut ning rajatisi ja sisseseadet.

3. Toimeaine iseloomustus

4. Toimeaine kvaliteedi kontroll

5. Etalonid ja etalonmaterjalid

6. Toimeaine pakend ja sulgemissüsteem

7. Toimeaine püsivus

▼M2

c) Hindamine ja sertifitseerimine

— Uut antigeeni sisaldavate uute vaktsiinide puhul esitab taotleja pädevale asutusele täieliku müügiloa taotluse toimiku, kaasa arvatud kõigile uue vaktsiini koostisse kuuluvate antigeenidele vastavad vaktsiiniantigeenide põhitoimikud, kui konkreetse vaktsiiniantigeeni kohta pole seda toimikut juba koostatud. Iga vaktsiiniantigeeni põhitoimikut hindab amet teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse iga vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja Euroopa Ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Esimese taande sätteid kohaldatakse ka iga sellise vaktsiini suhtes, mis sisaldab vaktsiiniantigeenide uut kombinatsiooni, olenemata sellest, kas üks või mitu neist antigeenidest kuulub ühenduses juba lubatud vaktsiinide koostisse.

— Muudatusi ühenduses lubatud vaktsiinile vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimikus hindab amet teaduslikust ja tehnilisest seisukohast komisjoni määruses (EÜ) nr 1085/2003 sätestatud korra kohaselt. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaadi. See sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Kui vaktsiiniantigeeni põhitoimik on koostatud üksnes selliste vaktsiinide kohta, mille müügiks pole luba antud või ei anta tulevikus luba ühenduse korra kohaselt ja kui lubatud vaktsiin sisaldab vaktsiiniantigeene, mida pole hinnatud ühenduse korra kohaselt, hindab vaktsiiniantigeeni põhitoimikut ja selle hilisemaid muudatusi tehnilisest ja teaduslikust aspektist erandina käesoleva punkti esimese, teise ja kolmanda taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) müügiloa andnud pädev asutus.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)ele ravimi(te)le vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

2. RADIOFARMATSEUTIKUMID JA PREKURSORID

2.1. **Radiofarmatseutikumid**

Käesoleva peatüki kohaldamiseks esitatakse artikli 6 lõike 2 ja artikli 9 kohaste taotluste korral täielik toimik, mis sisaldab järgmisi üksikasju:

Moodul 3

a) Radiofarmatseutiliste preparaatide komplekti puhul, mis radiomärgistatakse pärast tootja poolt tarnimist, käsitatakse toimeainena seda koostisosa, mille ülesanne on radionukliidi kanda või siduda. Radiofarmatseutiliste komplektide puhul sisaldab tootmismeetodi kirjeldus ka üksikasju komplekti valmistamise ja radioaktiivse ravimi saamiseks soovitatud lõpptöötlemise kohta. Radionukliidide iseärasusi kirjeldatakse vajadusel kooskõlas Euroopa farmakopöa üldmonograafiaga või erimonograafiatega. Lisaks sellele kirjeldatakse kõiki radiomärgistuse jaoks olulisi ühendeid. Kirjeldatakse ka radiomärgistatava koostisosa struktuuri.

▼M2

Radionukliidide puhul käsitletakse valmistamisega seotud tuumareaktsioone.

Generaatori puhul käsitatakse toimeainena nii ema- kui ka tütarradionukliidi.

b) Esitatakse radionukliidi olemuse üksikasjad, isotoobi tunnus, võimalikud lisandid, kandja, kasutus ja eriaktiivsus.

c) Lähteainete hulka kuuluvad kiirituse sihtmaterjalid.

d) Esitatakse kaalutlused keemilise/radiokeemilise puhtuse kohta ja selle seose kohta biojaotumisega.

e) Kirjeldatakse radionukliidset ja radiokeemilist puhtust ning eriaktiivsust.

f) Generaatorite puhul on vaja märkida ema- ja tütarradionukliidide määramise analüüside üksikasjad. Generaatorieluaadi kohta esitatakse emaradionukliide ja generaatorisüsteemi muid komponente käsitlevate katsete tulemused.

g) Nõuet väljendada toimeainete sisaldust aktiivosade massina kohaldatakse üksnes radiofarmatseutiliste komplektide suhtes. Radionukliidide radioaktiivsust väljendatakse bekrellides teataval kuupäeval ja vajaduse korral teataval kellaajal, viidates ajavööndile. On vaja märkida kiirguse liik.

h) Komplektide puhul peavad lõpptoote spetsifikaadid sisaldama analüüse, millega uuritakse preparaatide toimet pärast radiomärgistamist. Lisatakse radiomärgistatud ühendite radiokeemilise ja radionukliidse puhtuse asjakohase kontrolli andmed. On vaja nimetada kõik radiomärgistuseks olulised ained ja neid analüüsida.

i) Radionukliidide generaatorite, radiofarmatseutiliste komplektide ja radiomärgistatud toodete puhul esitatakse teave püsivuse kohta. Dokumenteeritakse mitmedoosilistes pudelites olevate radiofarmatseutiliste preparaatide püsivus kasutuse ajal.

Moodul 4

On soovitav esitada mürgisus koos kiirgusdoosiga. Diagnostikas on see radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamise tulemus; teraapias on see soovitav omadus. Seetõttu osutatakse radiofarmatseutiliste preparaatide ohutuse ja tõhususe hinnangus ravimitele esitatavatele nõuetele ja kiirguse dosimeetriaga seotud asjaoludele. Elundi/koe kokkupuuteaeg kiirgusega dokumenteeritakse. Prognoositav kiirguse neeldumisdoos teatava manustamisviisi puhul arvutatakse konkreetse rahvusvaheliselt tunnustatud süsteemi alusel.

Moodul 5

Vajaduse korral esitatakse nende kliiniliste katsete tulemused, mis on põhjendatud kliinilistes kokkuvõtetes.

2.2. **Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks**

Üksnes radiomärgistamiseks mõeldud radiofarmatseutilised prekursori moodustavad erijuhtumi, mille korral peab esmaseks eesmärgiks olema radiomärgistamise väikese tõhususe või radiomärgistatud ühendi organismis lagunemise võimalikke tagajärgi iseloomustava teabe esitamine, s.o küsimused, mis on seotud vaba radionukliidi mõjuga patsiendile. Ühtlasi on vaja esitada tööohutusega, s.o haiglapersonali ja keskkonna kiirituse võimalustega seonduv asjakohane teave.

▼**M2**

Eelkõige esitatakse vajadusel järgmine teave:

Moodul 3

Mooduli 3 sätteid kohaldatakse eespool (taanetes a–i) määratletud radiofarmatseutiliste prekursorite registreerimise suhtes.

Moodul 4

Esitatakse nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ ja 88/320/EMÜ sätestatud häid laboritavasid käsitlevate sätete kohaselt tehtud ühekordse ja korduvdoosi toksilisuse uuringute tulemused, kui nende esitamatajätmine pole põhjendatud.

Radionukliidi mutageensuse uuringuid ei peeta kõnealusel juhul oluliseks.

Esitatakse asjaomase „külma" nukliidi keemilise toksilisusega ja jaotumisega seotud teave.

Moodul 5

Kliinilistest uuringutest saadud kliinilist laadi teavet prekursori iseärasuste kohta ei peeta üksnes radiomärgistamiseks mõeldud prekursorite korral asjakohaseks.

Esitatakse siiski asjaomase kandjaga liidetud radiofarmatseutilise prekursori kliinilist kasulikkust näitav teave.

3. HOMÖOPAATILISED RAVIMID

Käesolevas jaos nähakse ette erisätted moodulite 3 ja 4 kohaldamiseks artikli 1 lõikes 5 määratletud homöopaatiliste ravimite suhtes.

Moodul 3

Homöopaatiliste ravimite artikli 14 lõikes 1 osutatud lihtsustatud korras registreerimiseks kohaldatakse mooduli 3 sätteid artikli 15 kohaselt esitatud dokumentide suhtes ning dokumentide suhtes, millega taotletakse luba muudele artikli 16 lõikes 1 osutatud homöopaatilistele ravimitele, järgmiste muudatustega:

a) Terminid

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatiliste ainete ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele, või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajadusel esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

b) Lähteainete kontrollimine

Lähteaineid (s.o kõiki valmisravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, kaasa arvatud toormaterjalid ja vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise materjali kohta.

▼M2

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toormaterjalide suhtes ning tootmisprotsessi vahesaaduste suhtes kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui ravim sisaldab toksilisi koostisaineid ja kui kvaliteeti ei saa väikese kontsentratsiooni tõttu kontrollida valmisravimi koostisse kuuluvas lõpplahjenduses, on võimaluse korral vaja teha proov. Täielikult kirjeldatakse iga tootmisprotsessi järku alates lähtematerjalidest kuni valmisravimi koostisse kuulva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismeetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

c) Valmisravimi kontrollkatsed

Homöopaatiliste valmisravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid ja taotleja peab nõuetekohaselt põhjendama kõiki erandeid.

Tehakse toksikoloogilisest aspektist ohtlike koostisosade kvalitatiivse ja kvantitatiivse määramise katsed. Kui tuuakse põhjendus, et toksikoloogiliselt asjakohaste koostisosade määramise katseid pole võimalik teha suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, võib kvaliteeti tõendada tootmis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

d) Püsivuskatsed

Tuleb tõendada valmisravimi püsivust. Homöopaatiliste materjalide püsivust käsitlevaid andmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/trituratsioonidele. Kui mingit toimeaine kindlakstegemist ja kvantitatiivset määramist ei saa lahjendusastme tõttu teha, võib arvesse võtta ravimvormi püsivuse andmeid.

Moodul 4

Mooduli 4 sätteid kohaldatakse artikli 14 lõikes 1 osutatud homöopaatiliste ravimite lihtsustatud korras registreerimise suhtes järgmiste täpsustustega.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, s.o selgitada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

4. TAIMSED RAVIMID

Taimsete ravimite jaoks esitatud taotluste korral esitatakse täielik toimik, millesse lisatakse järgmised erilaadsed üksikasjad.

Moodul 3

Taimsete ravimite müügiloa suhtes kohaldatakse mooduli 3 sätteid, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele. Võetakse arvesse teaduse taset taotluse esitamise ajal.

▼**M2**

Peetakse silmas järgmisi üksnes taimsetele ravimitele omaseid asjaolusid.

(1) Taimsed ained ja taimsed preparaadid

Käesolevas lisas kasutatud mõistete *taimsed ained ja preparaadid* tähendus on samaväärne Euroopa farmakopöas määratletud mõistete *taimsed ravimid ja taimsed ravipreparaadid* tähendusega.

Taimse aine nimetuste osas esitatakse kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse aine määratlus, muud nimetused (farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse preparaadi nimetustest esitatakse taime kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse preparaadi määratlus, taimse aine sisalduse määr taimses preparaadis, muud nimetused (muudes farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse aine ja vajadusel taimse preparaadi struktuuri käsitlevas dokumendiosas esitatakse füüsikaline vorm, tuntud terapeutilise toimega koostisosade kirjeldused või iseloomulikud omadused (molekulivalem, suhteline molekulmass, struktuurivalem, kaasa arvatud suhteline ja absoluutne stereokeemiline valem) ning teised koostisosad.

Taimse aine tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tarnija nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega/kogumisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse preparaadi tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tootja nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse aine tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimede tootmise ja kogumise kohta, kaasa arvatud ravimtaime geograafiline päritolu ning kasvatamise, koristamise ja ladustamise tingimused.

Taimse preparaadi tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimse preparaadi tootmisprotsessi kohta, sealhulgas töötlemise kirjeldus, kasutatavad lahustid ja reaktiivid, puhastamisetapid ning standardimine.

Tootmisprotsessi arendusest esitatakse lühike ülevaade, mis kirjeldab vajadusel taimse(te) aine(te) või taimse(te) preparaatide arendust, võttes arvesse kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse toetavates bibliograafilistes andmetes esitatud taimsete ainete ja taimsete preparaatide fütokeemilise koostise võrdluse tulemusi taotluse objektiks olevas taimses ravimis toimeaine(te)na sisalduva(te) taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide koostisega.

▼M2

Taimse aine struktuuri ja muude omaduste selgitamiseks esitatakse selle botaaniline, makroskoopiline, mikroskoopiline ja fütokeemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Taimse preparaadi struktuuri ja muude omaduste selgitamisel esitatakse selle fütokeemiline ja füüsikalis-keemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonid.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks ettenähtud analüüsimenetlused.

Esitatakse teave analüüsimenetluste valideerimise kohta, sealhulgas vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks kasutatud analüüsidest saadud tulemused.

Partiide kaupa analüüsimise puhul esitatakse partiide kirjeldused ja vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide partiide kontrollimiseks kasutatud analüüside tulemused, sealhulgas ka farmakopöasse kuuluvate ainete osas saadud tulemused.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonide põhjendused.

Vajadusel esitatakse teave taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimisel kasutatud etalonide ja etalonainete kohta.

Kui taimset ainet või taimset preparaati on käsitletud mõnes monograafias, võib taotleja Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt taotleda vastavussertifikaadi väljaandmist.

(2) Taimsed ravimid

Preparaadi arenduse kohta esitatakse lühike kokkuvõte, mis peaks kirjeldama taimse ravimi arendust, arvestades kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse bibliograafiliste andmete toetamiseks kasutatud toodete ja taotluse objektiks oleva ravimi fütokeemiliste koostiste võrdlustulemusi.

5. HARVA KASUTATAVAD RAVIMID

— Harva kasutatavate ravimite puhul määruse (EÜ) nr 141/2000 tähenduses võib kohaldada II osa punkti 6 (erandlikud asjaolud) üldisi sätteid. Taotleja peab sel juhul mittekliinilises ja kliinilises ülevaates selgitama, miks pole võimalik esitada täielikku teavet ning põhjendama asjaomase ravimi kasulikkuse/ohtlikkuse tasakaalu.

— Kui harvakasutatava ravimi müügiloa taotleja toetub artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti ii ja käesoleva lisa II osa 1. punkti (väljakujunenud meditsiiniline kasutamine) sätetele, võib asjaomase aine süstemaatiline ja dokumenteeritud kasutamine erandina viidata selle aine käesoleva direktiivi artikli 5 sätete kohasele kasutamisele.

▼M9

IV OSA

UUDSED RAVIMID

1. SISSEJUHATUS

Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punkti a kohaste uudsete ravimite müügiloa taotlus peab vastama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2, 3, 4 ja 5 kirjeldatud vorminõuetele.

Biopreparaatide puhul tuleb kohaldada käesoleva lisa I osa moodulites 3, 4 ja 5 kirjeldatud tehnilisi nõudeid. Käesoleva osa punktides 3, 4 ja 5 kirjeldatud erinõuetes on täpsustatud, kuidas tuleb kohaldada uudsete ravimite suhtes I osas kirjeldatud nõudeid. Lisaks on vajaduse korral ja võttes arvesse uudsete ravimite erisust, kehtestatud lisanõuded.

Võttes arvesse uudsete ravimite eripära, võib kvaliteedi hindamisel rakendada riskipõhist lähenemisviisi ning kooskõlas peatüki „Sissejuhatus ja üldpõhimõtted” punktis 4 viidatud ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alaste teaduslike suunistega peab müügiloa taotlus sisaldama mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid.

Riskianalüüs võib hõlmata kogu arendusprotsessi. Riskitegurina võib käsitada järgmist: rakkude päritolu (autoloogne, allogeenne, ksenogeenne), võimet paljuneda ja/või diferentseeruda ja vallandada immuunreaktsiooni, rakumanipulatsiooni ulatust, rakkude kombineerimist bioaktiivsete molekulide või struktuurimaterjalidega, geeniteraapia ravimite olemust, *in vivo* kasutatavate viiruste või mikroorganismide replikatsioonivõimet, nukleotiidijärjestuste või geenide integreerumist genoomis, pikaajalist funktsiooni säilimist, onkogeensuse ohtu ning manustamis- või kasutamisviisi.

Riskianalüüsis võib arvesse võtta ka teiste asjakohaste uudsete ravimitega seotud asjakohaseid kättesaadavaid mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid või kogemusi.

Igasugune kõrvalekaldumine käesoleva lisa nõuetest peab olema teaduslikult põhjendatud taotlusetoimiku moodulis 2. Juhul kui koostatakse eespool kirjeldatud riskianalüüs, lisatakse see ja riskianalüüsi kirjeldus moodulisse 2. Kirjeldatakse kasutatud metoodikat, tuvastatud riskide iseloomu ning riskipõhise lähenemisviisi rakendamist arendamis- ja hindamisprogrammis ning riskianalüüsist tulenevaid mis tahes kõrvalekaldeid käesoleva lisa nõuetest.

2. MÕISTED

Käesolevas lisas kasutatakse lisaks määruses (EÜ) nr 1394/2007 sätestatud mõistetele ka punktides 2.1 ja 2.2 sätestatud mõisteid:

2.1. **Geeniteraapia ravim**

Geeniteraapia ravim on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

a) ravim sisaldab rekombinantset nukleiinhapet sisaldavat toimeainet ja seda kasutatakse inimesel või manustatakse inimesele eesmärgiga reguleerida, taastada, asendada, lisada või kõrvaldada geenijärjestust;

▼M9

b) ravimi profülaktiline, diagnostiline või raviotstarve on otseselt seotud ravimis sisalduva rekombinantse nukleotiidijärjestusega või sellest järjestusest tuleneva geeniekspressiooniga.

Geeniteraapia ravimid ei hõlma nakkushaigustevastaseid vaktsiine.

2.2. **Somaatilise rakuteraapia ravim**

S*omaatilise rakuteraapia ravim* on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

a) sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mida on olulisel määral töödeldud nii, et taotletava kasutusviisi jaoks olulised algsed bioloogilised omadused, füsioloogilised talitlused ja strukturaalsed omadused on muutunud või ravim, mis sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mis ei ole ette nähtud retsipiendil sama põhifunktsiooni või -funktsioonide täitmiseks, mida need täitsid doonoril;

b) kasutatakse inimestel või manustatakse inimestele ning koosneb rakkudest või kudedest, mille omadusi on ainevahetuslike, farmakoloogiliste või immunoloogiliste manipulatsioonidega muudetud eesmärgiga ravida, ennetada või diagnoosida haigusi.

Käesoleva määratluse punkti a kohaldamisel ei hõlma olulisel määral töötlemine määruse (EÜ) nr 1394/2007 I lisas loetletud töötlusviise.

3. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 3

3.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

Uudse ravimi müügiloa omanik loob ja haldab süsteemi, mille abil on võimalik jälgida üksiku toote ning selle lähte- ja tooraine, sealhulgas ka kõigi ravimis sisalduda võivate kudede ja rakkudega kokku puutuvate ainete liikumist alates nende algallikast kogu töötlemis-, pakendamis-, ladustamis- ja transpordiprotsessi vältel kuni toote kohaletoimetamiseni selle kasutuskohta kas haiglasse, asutusse või erapraksisesse, ning esitab jälgimissüsteemi kirjelduse.

Jälgimissüsteem on olemuselt täiendav ning peab vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2004/23/EÜ ([1]) sätestatud nõuetele inimrakkude ja -kudede suhtes, mis ei ole vererakud, ning vastama direktiivis 2002/98/EÜ sätestatud nõuetele inimvererakkude osas.

3.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

3.2.1. *Sissejuhatus: valmistoode, toimeaine ja lähteained*

3.2.1.1. Geeniteraapia ravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

Valmisravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

([1]) ELT L 102, 7.4.2004, lk 48.

▼M9

Toimeaine sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

3.2.1.2. Geeniteraapia ravimid, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud rakke

Valmisravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

Toimeaine sisaldab rakke, mida on geneetiliselt muundatud mõne eespool punktis 3.2.1.1 loetletud tootega.

3.2.1.3. Juhul kui ravim sisaldab viirust või viirusvektorit, on lähteaineks viirusvektori saamiseks vajalikud komponendid, st viiruse esmapaljundus või plasmiidid, mida kasutatakse viirusvektorit pakkivate rakkude transfekteerimiseks, ja nende pakkimisrakkude alg-rakupank.

3.2.1.4. Juhul kui ravimid sisaldavad plasmiide, mitteviiruslikke vektoreid või muid geneetiliselt muundatud mikroorganisme kui viirused või viirusvektorid, on lähteaineks produtseerimisvõimeliste rakkude kasvuks vajalikud komponendid, st plasmiidid, peremeesbakterid ja rekombinantsete mikroobirakkude alg-rakupank.

3.2.1.5. Geneetiliselt muundatud rakkude puhul koosneb lähteaine komponentidest, mida vajatakse geneetiliselt muundatud rakkude saamiseks, st sisaldab vektori produtseerimiseks vajalikku lähteainet, vektorit ning inim- või loomseid rakke. Alates vektorit sisaldava panga loomiseks vajaliku rakupanga loomisest lähtutakse hea tava põhimõtetest.

3.2.2. *Erinõuded*

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

a) esitatakse teave kõigi toimeaine valmistamisel kasutatud lähteainete kohta, sh ainete kohta, mis on vajalikud inim- või loomsete rakkude geneetiliseks muundamiseks, ning vajadusel ka geneetiliselt muundatud rakkude kasvatamise ja säilitamise kohta, võttes arvesse puhastusetapi võimalikku ärajäämist;

b) mikroorganismi või viirust sisaldavate ravimite puhul esitatakse teave, mis hõlmab geneetilist muundamist, järjestusanalüüse, nakatamisvõimelisuse nõrgestamist, tropismi teatavat tüüpi kudede ja rakkude suhtes, mikroorganismi või viiruse sõltuvust rakutsüklist ning vanemtüve iseloomu ja patogeneetilisi omadusi;

c) protsessi ja tootega seotud lisandeid, eelkõige paljunemisvõimelist viirust sisaldavat saastust paljunemisvõimetute viiruslike vektorite varudes, kirjeldatakse toimiku asjaomases punktis;

d) eri plasmiidide kvantitatiivne sisaldus määratakse ravimi kogu kõlblikkusaja kohta;

e) geneetiliselt muundatud rakkude puhul testitakse raku omadusi enne ja pärast geneetilist muundamist ning samuti enne ja pärast iga olulisemat külmutamis-/hoiustamisprotseduuri.

Geneetiliselt muundatud rakkude puhul kohaldatakse lisaks geeniteraapia ravimitega seotud erinõuetele ka somaatilise rakuteraapia ravimitele ja koetehnoloogilistele toodetele (vt punkt 3.3) kehtestatud kvaliteedinõudeid.

▼M9

3.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded**

3.3.1. *Sissejuhatus: lõpptoode, toimeaine ja lähteained*

Valmisravim sisaldab toimeainet, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks ning kombineeritud uudne ravim on lõpptarbimiseks ette nähtud kombinatsioonis.

Toimeaine koosneb koetehnoloogiliselt saadud rakkudest ja/või kudedest.

Lisaaineid (nt toesed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid ja/või muud komponendid), mis on kombineeritud muundatud rakkudega ja on nende lahutamatu osa, käsitatakse lähteainetena, isegi kui need ei ole bioloogilist päritolu.

Toimeaine tootmisel kasutatavaid aineid (nt kasvukeskkond, kasvufaktorid), mis ei ole toimeaine osad, käsitatakse toorainena.

3.3.2. *Erinõuded*

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

3.3.2.1. Lähteained

a) Kooskõlas direktiivi 2004/23/EÜ sätetega esitatakse kokkuvõtlik teave lähteainena kasutatud inimrakkude ja -kudede annetamise, hankimise ja testimise kohta. Kui lähteainena kasutatakse haigeid rakke või kudesid (nt kasvaja kude), põhjendatakse nende kasutamist.

b) Kui allogeensetest rakupopulatsioonidest moodustatakse kogumid, kirjeldatakse kogumite moodustamise strateegiat ja selle jälgitavuse tagamise meetmeid.

c) Inim- või loomsetest kudedest ja rakkudest tingitud võimalikku varieerumist käsitletakse tootmisprotsessi valideerimisel, toimeaine ja lõpptoote kirjelduste, testide arendamise ning spetsifikatsioonide ja püsivusnõuete kehtestamisega.

d) Ksenogeenseid rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse teave, mis hõlmab loomade päritolu (geograafiline päritolu, pidamistingimused, vanus), erilisi vastuvõetavuskriteeriume, meetmeid nakkuste vältimiseks ja jälgimiseks päritolu-/doonorloomadel, kontrolli nakkusetekitajate suhtes, kaasa arvatud vertikaalselt edasikanduvad mikroorganismid ja viirused, ning tõendeid loomapidamisrajatiste sobivuse kohta.

e) Geneetiliselt muundatud loomadelt pärit rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse kirjeldus geneetilise muundamisega seotud rakkude eriomaduste kohta. Lisaks esitatakse transgeensete loomade ja nende saamismeetodi üksikasjalik kirjeldus.

f) Rakkude geneetilisel muundamisel tuleb järgida punktis 3.2 sätestatud tehnilisi nõudeid.

g) Esitatakse kõigi nende lisaainete (toesed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid või muud komponendid) testimise kirjeldus, mis on kombineeritud koetehnoloogia abil toodetud rakkudega ja on nende lahutamatu osa.

▼M9

h) Kombineeritud uudse ravimi hindamiseks esitatakse meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme määratluse alla kuuluvate toestike, maatriksite ja seadmete kohta punktis 3.4 nõutud teave.

3.3.2.2. Tootmisprotsess

a) Tootmisprotsess valideeritakse, et tagada partiide ja protsessi ühtlus, rakkude funktsionaalne terviklikkus tootmise ja transportimise käigus kuni toote kasutamise või manustamiseni ning rakkude diferentseerumise tase.

b) Kui rakud on kasvatatud otse maatriksi, toese või seadme sees või peal, esitatakse rakukultuuriga seotud toimingute valideerimiseks teave rakkude kasvatamise, toimimise ja kombinatsiooni terviklikkuse kohta.

3.3.2.3. Identifitseerimiseks vajalikud omadused ja kontrollistrateegia

a) Esitatakse asjakohane teave rakupopulatsiooni või rakkude segu iseloomustamiseks: nimetus, puhtus (näiteks võimalikud mikroobsed ja rakulised lisandid), eluvõimelisus, toimetugevus, karüoloogilised ja kantserogeensuse uuringud, samuti sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks. Esitatakse tõendid ravimi geneetilise püsivuse kohta.

b) Esitatakse teave toote ja tootmisega seotud lisandite kvaliteedi ning võimalusel ka koguse kohta, samuti kõigi ainete kohta, mis võivad tekitada tootmise käigus laguprodukte. Esitatakse põhjendus lisandite kindlaksmääramise ulatuse kohta.

c) Kui teatavaid turuleviimiseks vajalikke teste ei saa teha toimeaine või valmisravimiga, vaid ainult oluliste vahesaadustega ja/või kui testimist saab korraldada ainult tootmisprotsessi käigus, esitatakse asjakohane põhjendus.

d) Kui rakke sisaldava toote koostisesse kuuluvad bioloogiliselt aktiivsed molekulid (nt kasvufaktorid ja tsütokiinid), kirjeldatakse nende mõju ning koostoimet toimeaine teiste komponentidega.

e) Kui kavandatava funktsiooni täitmiseks on vajalik kolmemõõtmeline struktuur, märgitakse rakke sisaldava toote kirjelduses rakkude diferentseerumise tase, kirjeldatakse rakkude struktuurset ja funktsionaalset organiseeritust ning olemasolu korral ka loodud rakuvälist maatriksit. Vajaduse korral lisatakse füüsikalis-keemilisele iseloomustusele mittekliiniliste uuringute tulemused.

3.3.2.4. Abiained

Kui rakke või kudesid sisaldavas ravimis kasutatakse abiaineid (nt transportsöötme komponendid) kohaldatakse käesoleva lisa I osas uute abiainete suhtes sätestatud nõudeid, välja arvatud juhul, kui on olemas andmed rakkude või kudede ning abiainete vastastikuse toime kohta.

3.3.2.5. Arendamisega seotud uuringud

Arenduskavas selgitatakse materjalide ja protsesside valikut. Eelkõige kirjeldatakse, kuidas on tagatud valmistootes rakupopulatsiooni terviklikkus.

3.3.2.6. Etalonained

Toimeaine ja/või lõpptoote suhtes kehtivad standardid ja eristandardid dokumenteeritakse ning lisatakse nende kirjeldus.

▼M9

3.4. **Seadmeid sisaldavate uudsete ravimitega seotud erinõuded**

3.4.1. *Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7 osutatud uudsed ravimid, mis sisaldavad seadmeid*

Esitatakse toote füüsikaliste omaduste ja toime kirjeldus ning tootearendusmeetodite kirjeldus.

Kirjeldatakse geenide, rakkude ja/või kudede ja struktuurikomponentide vahelist toimet ja sobivust.

3.4.2. *Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis d osutatud kombineeritud uudsed ravimid*

Kombineeritud uudsete ravimite puhul kohaldatakse ravimi kudesid ja rakke sisaldava osa suhtes punktis 3.3 sätestatud somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõudeid ning geneetiliselt muundatud rakkude suhtes punktis 3.2 sätestatud geeniteraapia ravimitega seotud erinõudeid.

Meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade võib olla toimeaine lahutamatu osa. Lõpptoote lahutamatu osana käsitatakse meditsiiniseadmeid või aktiivseid siirdatavaid meditsiiniseadmeid, millele on tootmise käigus lisatud rakud või mis lõpptoote kasutamisel või manustamisel on kombineeritud rakkudega.

Kui meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade on toimeaine või lõpptoote lahutamatu osa, esitatakse kombineeritud uudse ravimi hindamiseks vajalik teave. Kõnealune teave hõlmab järgmist:

a) teavet meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme valiku ja kavandatud otstarbe kohta ning tõendeid seadme sobivuse kohta toote muude komponentidega;

b) tõendeid meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 93/42/EMÜ ([1]) I lisas sätestatud olulistele nõuetele või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 90/385/EMÜ ([2]) 1. lisas sätestatud olulistele nõuetele;

c) vajaduse korral tõendeid meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta komisjoni direktiivis 2003/32/EÜ ([3]) sätestatud BSE/TSEd käsitlevatele nõuetele;

d) olemasolu korral meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme osade sellise hindamise tulemused, mille on koostanud registreeritud asutus kooskõlas direktiividega 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ.

Taotlust hindava pädeva asutuse nõudmisel esitab käesoleva punkti alapunktis d osutatud registreeritud asutus, kes hindamise koostas, kogu teabe hindamise tulemuste kohta vastavalt direktiivile 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ. See võib hõlmata vastavushindamise taotluses esitatud teavet ja dokumente, kui see on vajalik kombineeritud uudse ravimi terviklikkuse hindamiseks.

([1]) EÜT L 169, 12.7.1993, lk 1.
([2]) EÜT L 189, 20.7.1990, lk 17.
([3]) ELT L 105, 26.4.2003, lk 18.

▼M9

4. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 4

4.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

Käesoleva lisa I osa moodulis 4 sätestatud nõuded ravimite farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste testide kohta ei pruugi olla alati asjakohased uudsete ravimite ainulaadsete ja eripäraste struktuursete ja bioloogiliste omaduste tõttu. Punktides 4.1, 4.2 ja 4.3 esitatud tehnilistes nõuetes kirjeldatakse, kuidas kohaldatakse käesoleva lisa I osa nõudeid uudsete ravimite suhtes. Vajaduse korral ja võttes arvesse uudsete ravimite erisust, on kehtestatud lisanõuded.

Mittekliinilise arenduse loogiline põhjendus ja asjakohase liigi või mudeli valiku (*in vitro* ja *in vivo*) kriteeriumid peavad olema nõuetekohaselt kajastatud ja põhjendatud mittekliinilises ülevaates. Katseloom(de) valik võib hõlmata nõrgestatud immuunsüsteemiga, teatava geeni ekspressiooni inaktivatsiooniga, inimgeenidega või transgeenseid loomi. Vajaduse korral, eelkõige immuunsus- ja immuunotoksilise usuuringute puhul, tuleb kaaluda homoloogsete (nt hiire rakkude kasutamine hiirtel) või haigusi imiteerivate mudelite kasutamist

Lisaks I osas sätestatud nõuetele tõendatakse lõpptootes sisalduvate kõigi struktuurikomponentide (maatriksid, toesed ja seadmed) ning kõigi lisaainete (rakulised materjalid, biomolekulid, biomaterjalid ja keemilised ained) ohutust, sobivust ja bioloogilist kokkusobivust. Arvesse võetakse nende füüsikalisi, mehaanilisi, keemilisi ja bioloogilisi omadusi.

4.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

Mittekliiniliste ohutusandmete asjakohase taseme kindlaksmääramiseks vajalike mittekliiniliste uuringute ulatuse ja tüübi puhul võetakse arvesse geeniteraapia ravimi ehitust ja tüüpi.

4.2.1. *Farmakoloogia*

a) Selleks et tõendada nukleotiidijärjestusega soovitud sihtkohta (organ või rakk) ja kavandatud funktsiooni (ekspressiooni tase ja funktsionaalsus) saavutamist, uuritakse kavandatud terapeutilisi toiminguid *in vitro* ja *in vivo* (s.o uuringud kontseptsiooni tõestamiseks), kasutades mudeleid ja asjakohaseid loomaliike. Esitatakse andmed, mis käsitlevad nukleotiidijärjestuse funktsiooni säilimise kestust ja soovitatavat manustamisrežiimi kliinilises uuringus.

b) Eesmärgi kohane selektiivsus: kui geeniteraapia ravimi puhul kavandatakse selektiivset või piiratud eesmärgipärast toimet, tõendatakse ravimi spetsiifikat ning eesmärgipärase toime ja aktiivsuse kestust sihtrakkudes ja -kudedes asjakohaste uuringutega.

4.2.2. *Farmakokineetika*

a) Biojaotuvuse uuringud hõlmavad püsivuse, kliirensi ja mobiliseerumise uuringuid. Lisaks hinnatakse biojaotuvuse uuringute käigus geneetilise edasikandumise ohtu.

b) Uuritakse toote organismist väljaviimise ja edasikandumise ohtu kolmandatele isikutele ning koostatakse keskkonnaohu hinnang, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

▼M9

4.2.3. *Toksikoloogia*

a) Antakse hinnang geeniteraapia valmisravimi toksilisuse kohta. Sõltuvalt toote tüübist uuritakse vajadusel eraldi toime- ja abiaineid ning hinnatakse *in vivo* mõju ekspressiivse nukleotiidijärjestusega toodete puhul, millel ei ole kavandatavat füsioloogilist mõju.

b) Ühekordse doosi toksilisuseuuringuid võib kombineerida ohutusfarmakoloogia ja farmakokineetiliste uuringutega, nt püsivuse uurimisel.

c) Korduvdooside toksilisuse uuringuid tehakse juhul, kui on kavas toodet inimestele korduvalt manustada. Manustamisviis ja -skeem peavad täpselt kajastama kavandatud kliinilist manustamist. Korduvdooside toksilisust tuleb uurida ka juhul, kui ühekordse doseerimisega võib inimestel kaasneda nukleotiidijärjestuse pikaajaline toime. Sõltuvalt geeniteraapia ravimi püsivusest ja võimalikest ennetatavatest ohutudest, võivad uuringud kesta kauem kui tavapärased toksilisuse uuringud. Uuringute kestust tuleb põhjendada.

d) Uuritakse genotoksilisust. Standardne genotoksilisuse uuring tehakse vaid juhul, kui see on vajalik seoses teatava lisandi või manustamissüsteemi komponendiga.

e) Uuritakse kantserogeensust. Standardset testi kantserogeensuse avaldumise kohta näriliste eluea jooksul ei nõuta. Sõltuvalt toote tüübist hinnatakse võimalikku kantserogeensust asjakohase *in vivo / in vitro* mudeli abil.

f) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime: uuritakse mõju viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele. Uuritakse toksilist mõju embrüo/loote ja perinataalses faasis ning geneetilist edasikandumist, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

g) Täiendavad toksilisuseuuringud

— Integreerumise uuringud: integreerumise uuringute tulemused esitatakse kõigi geeniteraapia ravimite puhul, välja arvatud juhul, kui selliste uuringute puudumine on teaduslikult põhjendatud, nt juhul kui nukleotiidijärjestus ei integreeru rakutuuma. Geeniteraapia ravimitel, mille puhul integreerumist ei eeldata, tehakse integreerumise uuringud siiski, kui biojaotuvuse andmed osutavad geneetilise edasikandumise ohule.

— Immunogeensus ja immuuntoksilisus: uuritakse võimalikku immunogeenset ja immuuntoksilist mõju.

4.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded**

4.3.1. *Farmakoloogia*

a) Esmased farmakoloogilised uuringud peavad olema piisavad kontseptsiooni tõestamiseks. Uuritakse rakke sisaldavate toodete koostoimet ümbritsevate kudedega.

b) Määratakse kindlaks kavandatud mõju saavutamiseks vajalik tootekogus/efektiivdoos ja sõltuvalt toote tüübist ka manustamise sagedus.

▼M9

c) Korraldatakse kõrvaltoime farmakoloogilised uuringud, et hinnata somaatilise rakuteraapia ravimite, koetehnoloogiliste toodete või lisaainete võimalikku füsioloogilist mõju, mis ei ole seotud soovitava raviefektiga, sest lisaks valkudele võib nõristuda bioaktiivseid molekule, samuti võivad uuritavad valgud siduda end soovimatute sihtmärkidega.

4.3.2. *Farmakokineetika*

a) Tavapäraste farmakokineetika uuringute tegemist ravimite imendumise, jaotumise, omastatavuse ja eritumise uurimiseks ei nõuta. Siiski uuritakse teatavaid parameetreid nagu eluvõimelisus, pikaealisus, jaotumine, kasv, diferentseerumine ja migratsioon, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

b) Süsteemselt aktiivseid biomolekule tootvate somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodete puhul uuritakse kõnealuste molekulide jaotumist ning ekspressiooni kestust ja taset.

4.3.3. *Toksikoloogia*

a) Hinnatakse lõpptoote toksilisust. Vajaduse korral uuritakse eraldi toime-, abi- ja lisaaineid ning protsessiga seotud lisandeid.

b) Uuringute kestus võib olla pikem kui toksikoloogiliste uuringute puhul tavaliselt, arvesse võetakse ravimi eeldatavat eluiga ning farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi omadusi. Esitatakse põhjendus uuringute kestuse kohta.

c) Tavapäraseid kantserogeensuse ja genotoksilisuse uuringuid ei nõuta, v.a toote võimalike kasvajate tekkimist soodustavate omaduste puhul.

d) Uuritakse võimalikku immunogeensust ja immuuntoksilisust.

e) Loomseid rakke sisaldavate toodete puhul selgitatakse ohtudega (nt ksenogeensete patogeenide edasikandumine inimesele) seotud spetsiifilisi küsimusi.

5. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 5

5.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

5.1.1. IV osa käesolevas punktis sätestatud erinõuded kehtivad lisaks käesoleva lisa I osa moodulis 5 sätestatud nõuetele.

5.1.2. Kui uudse ravimi kliiniline kasutamine eeldab kaasnevat ravi või kirurgilist protseduuri, uuritakse ja kirjeldatakse raviprotseduuri ühtse tervikuna. Esitatakse teave nende protseduuride standardimise ja optimeerimise kohta kliinilise arenduse käigus.

Esitatakse teave kirurgiliste protseduuride käigus uudse ravimi kasutamiseks, siirdamiseks või manustamiseks kasutatavate meditsiiniseadmete kohta, mis võivad mõjutada uudse toote efektiivsust või ohutust.

Määratakse kindlaks kasutamise, siirdamise, manustamise ja järelmeetmetega seotud asjakohased erinõuded. Vajadusel esitatakse tervishoiutöötajate koolituskava seoses kõnealuste toodete kasutamise, pealekandmise, siirdamise ja manustamisega.

▼M9

5.1.3. Kuna uudsete ravimite olemusest lähtuvalt võib nende tootmisprotsess kliinilise arendamise käigus muutuda, võidakse nõuda lisauuringuid võrreldavuse kinnitamiseks.

5.1.4. Esitatakse teave võimaliku nakkusohu või loomsete materjalidega seotud riskide kohta kliinilise arendamise käigus ja meetmete kohta nende ohtude vähendamiseks.

5.1.5. Doosivalik ja raviskeem määratakse kindlaks doosiuuringutega.

5.1.6. Esitatud näidustuste tõhusust tõendatakse kliiniliste uuringute asjakohaste tulemustega, hinnates kavandatud kasutust kliiniliselt olulise lõpptulemuse seisukohalt. Teatavate kliiniliste tingimuste puhul võidakse nõuda tõendeid pikaajalise tõhususe kohta. Esitatakse pikaajalise tõhususe hindamise strateegia.

5.1.7. Pikaajalise järelevalve strateegia ohutuse ja tõhususe tagamiseks esitatakse riskijuhtimise kavas.

5.1.8. Kombineeritud uudsete ravimite ohutuse ja tõhususe uuringute kavandamisel ja uuringute käigus lähtutakse kombineeritud tootest kui tervikust.

5.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

5.2.1. *Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud*

Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud hõlmavad järgmist:

a) organismist väljaviimise uuringud, et teha kindlaks geeniteraapia ravimi väljumine organismist;

b) biojaotuvuse uuringud;

c) ravimi ja geenikspressiooniga seotud fragmentide (nt sünteesitud valgu või genoomilise signatuuri) farmakokineetilised uuringud.

5.2.2. *Inimesel korraldatavad farmakodünaamilised uuringud*

Farmakodünaamiliste uuringutega tehakse kindlaks nukleotiidijärjestuse ekspressioon ja toime pärast geeniteraapia ravimi manustamist.

5.2.3. *Ohutusuuringud*

Ohutusuuringute käigus uuritakse järgmist:

a) paljunemisvõimeliste vektorite tekkimine;

b) uute tüvede tekkimine;

c) olemasolevate genoomijärjestuste ümberkorraldumine;

d) neoplastiline paljunemine rakkudesse sisestatud mutageensuse tagajärjel.

5.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimitega seotud erinõuded**

5.3.1. *Somaatilise rakuteraapia ravimid, mille puhul ravimi toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega.*

Somaatilise rakuteraapia ravimite puhul, mille toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega, uuritakse võimaluse korral nende molekulide farmakokineetilisi omadusi, eelkõige jaotuvust ning ekspressiooni kestust ja taset.

▼**M9**

5.3.2. *Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvus, püsivus ja sulandumine genoomi.*

Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvust, püsivust ja sulandumist genoomi uuritakse kliinilise arenduse käigus.

5.3.3. *Ohutusuuringud*

Ohutusuuringutel uuritakse järgmist:

a) jaotuvus ja sulandumine genoomi pärast manustamist;

b) väärsulandumine genoomi;

c) onkogeenne muundumine ja rakkude/kudede geeniliini säilimine.

5.4. **Koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded**

5.4.1. *Farmakokineetilised uuringud*

Kui tavapärased farmakokineetilised uuringud ei ole koetehnoloogiliste toodete puhul asjakohased, uuritakse koetehnoloogiliste toodete komponentide biojaotuvust, püsivust ja lagunemist kliinilise arenduse käigus.

5.4.2. *Farmakodünaamilised uuringud*

Farmakodünaamiliste uuringute kavandamisel ja korraldamisel võetakse arvesse koetehnoloogiliste toodete eripära. Esitatakse tõendid kontseptsiooni ja toote kineetika (kavandatud regenereerimise, taastamise ja muutmise) tõestamiseks. Arvesse võetakse jälgitavaid farmakodünaamilisi markereid, mis on seotud kavandatava(te) funktsiooni(de) ja struktuuriga.

5.4.3. *Ohutusuuringud*

Kohaldatakse punkti 5.3.3.

▼B

II LISA

A OSA

Kehtetuks tunnistatud direktiivid ja nende hilisemad muudatused (nimetatud artiklis 128)

Nõukogu direktiiv 65/65/EMÜ (EÜT L 22, 9.2.1965, lk 369/65)

Nõukogu direktiiv 66/454/EMÜ (EÜT 144, 5.8.1966, lk 2658/66)

Nõukogu direktiiv 75/319/EMÜ (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ (EÜT L 332, 28.11.1983, lk 1)

Nõukogu direktiiv 87/21/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 36)

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 11)

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 8)

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 22)

Nõukogu direktiiv 75/318/EMÜ (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 1)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ

Nõukogu direktiiv 87/19/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 31)

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ

Komisjoni direktiiv 91/507/EMÜ (EÜT L 270, 26.9.1991, lk 32)

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ

Komisjoni direktiiv 1999/82/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 7)

Komisjoni direktiiv 1999/83/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 9)

Nõukogu direktiiv 75/319/EMÜ

Nõukogu direktiiv 78/420/EMÜ (EÜT L 123, 11.5.1978, lk 26)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ

Komisjoni direktiiv 2000/38/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 28)

Nõukogu direktiiv 89/342/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 14)

Nõukogu direktiiv 89/343/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 16)

Nõukogu direktiiv 89/381/EMÜ (EÜT L 181, 28.6.1989, lk 44)

Nõukogu direktiiv 92/25/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 1)

Nõukogu direktiiv 92/26/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 5)

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ

Nõukogu direktiiv 92/28/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 13)

Nõukogu direktiiv 92/73/EMÜ (EÜT L 297, 13.10.1992, lk 8)

▼B

B OSA

Direktiivi siseriiklikku õigusesse ülevõtmise tähtajad (nimetatud artiklis 128)

Direktiiv	Ülevõtmise tähtaeg
Direktiiv 65/65/EMÜ	31. detsember 1966
Direktiiv 66/454/EMÜ	–
Direktiiv 75/318/EMÜ	21. november 1976
Direktiiv 75/319/EMÜ	21. november 1976
Direktiiv 78/420/EMÜ	–
Direktiiv 83/570/EMÜ	31. oktoober 1985
Direktiiv 87/19/EMÜ	1. juuli 1987
Direktiiv 87/21/EMÜ	1. juuli 1987 1. jaanuar 1992 ([1])
Direktiiv 89/341/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/342/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/343/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/381/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 91/507/EMÜ	1. jaanuar 1992 ([2]) 1. jaanuar 1995 ([3])
Direktiiv 92/25/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/26/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/27/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/28/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/73/EMÜ	31. detsember 1993
Direktiiv 93/39/EMÜ	1. jaanuar 1995 ([4]) 1. jaanuar 1998 ([5])
Direktiiv 1999/82/EÜ	1. jaanuar 2000
Direktiiv 1999/83/EÜ	1. märts 2000
Direktiiv 2000/38/EÜ	5. detsember 2001

([1]) Kreeka, Hispaania ja Portugali suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.
([2]) V.a lisa II osa jaotise A punkt 3.3.
([3]) Lisa II osa jaotise A punkti 3.3 suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.
([4]) V.a artikli 1 lõige 6.
([5]) Artikli 1 lõike 7 suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.

▼B

III LISA

VASTAVUSTABEL

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 1 lõiked 1–3	Artikli 1 lõiked 1–3										
Artikli 1 lõige 4			Lisa	Artikli 1 lõiked 1 ja 2							
Artikli 1 lõige 5											Artikkel 1
Artikli 1 lõiked 6–9					Artikli 1 lõige 2						
Artikli 1 lõige 10						Artikli 1 lõige 1					
Artikli 1 lõiked 11–16			Artikli 29b esimene lõik								
Artikli 1 lõiked 17 ja 18							Artikli 1 lõige 2				
Artikli 1 lõige 19								Artikli 1 lõike 2 teine lause			
Artikli 1 lõiked 20–26									Artikli 1 lõige 2		
Artikli 1 lõige 27			Artikli 8 lõige 1								
Artikli 1 lõige 28			Artikli 10 lõige 1								

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 2	Artikli 2 lõige 1										
Artikli 3 lõiked 1 ja 2	Artikli 1 lõiked 4 ja 5, artikli 2 lõike 3 esimene taane										
Artikli 3 lõiked 3 ja 4	Artikli 2 lõike 3 teine ja kolmas taane										
Artikli 3 lõige 5					Artikli 1 lõige 1						
Artikli 3 lõige 6						Artikli 1 lõige 2					
Artikli 4 lõige 1					Artikli 1 lõige 3						
Artikli 4 lõige 2						Artikli 1 lõige 3					
Artikli 4 lõige 3	Artikli 3 teine lõik										
Artikli 4 lõige 4	Artikkel 6										
Artikkel 5	Artikli 2 lõige 4										
Artikli 6 lõige 1	Artikli 3 lõige 1										
Artikli 6 lõige 2					Artikli 2 esimene lause						

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 7					Artikli 2 teine lause						
Artikli 8 lõiked 1 ja 2	Artikli 4 lõiked 1 ja 2										
Artikli 8 lõike 3 punktid a–e	Artikli 4 kolmanda lõigu punktid 1–5	Artikli 1 esimene lõik									
Artikli 8 lõike 3 punktid f–i	Artikli 4 kolmanda lõigu punktid 6–8.1										
Artikli 8 lõike 3 punktid j–l	Artikli 4 kolmanda lõigu punktid 9–11										
Artikkel 9					Artikkel 3						
Artikli 10 lõige 1	Artikli 4 kolmanda lõigu punkt 8.2										
Artikli 10 lõige 2		Artikli 1 teine lõik									
Artikli 11 punktid 1–5.3	Artikli 4a punktid 1–5.3										
Artikli 11 punkt 5.4	Artikli 4a punkt 5.4			Artikkel 3							

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 11 punktid 5.5–6.4	Artikli 4a punktid 5.5–6.4										
Artikli 11 punkt 6.5	Artikli 4a punkt 6.6										
Artikli 11 punkt 7	Artikli 4a punkt 6.5										
Artikli 11 punktid 8–9					Artikkel 4						
Artikli 12 lõige 1			Artikkel 1								
Artikli 12 lõiked 2 ja 3			Artikkel 2								
Artikkel 13											Artikli 6 lõiked 1 ja 2
Artikli 14 lõiked 1 ja 2											Artikli 7 lõiked 1 ja 4
Artikli 14 lõige 3											Artikli 4 teine lõik
Artikkel 15											Artikkel 8
Artikkel 16											Artikkel 9
Artikkel 17	Artikkel 7										
Artikkel 18	Artikkel 7a										
Artikkel 19			Artikkel 4								
Artikkel 20			Artikkel 5								

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 21	Artikkel 4b										
Artikkel 22	Artikli 10 lõige 2										
Artikkel 23	Artikkel 9a										
Artikkel 24	Artikli 10 lõige 1										
Artikkel 25	Artikkel 9										
Artikkel 26	Artikkel 5										
Artikkel 27			Artikkel 8								
Artikli 28 lõige 1			Artikli 9 lõige 3								
Artikli 28 lõige 2			Artikli 9 lõige 1								
Artikli 28 lõige 3			Artikli 9 lõige 2								
Artikli 28 lõige 4			Artikli 9 lõige 4								
Artikkel 29			Artikkel 10								
Artikkel 30			Artikkel 11								
Artikkel 31			Artikkel 12								
Artikkel 32			Artikkel 13								
Artikkel 33			Artikli 14 lõige 1								
Artikkel 34			Artikli 14 lõiked 2–4								
Artikkel 35			Artikkel 15								

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 36			Artikkel 15a								
Artikkel 37			Artikkel 15b								
Artikkel 38			Artikkel 15c								
Artikkel 39			Artikli 14 lõige 5								
Artikkel 40			Artikkel 16								
Artikkel 41			Artikkel 17								
Artikkel 42			Artikkel 18								
Artikkel 43			Artikli 20 lõige 1								
Artikkel 44			Artikli 20 lõige 2								
Artikkel 45			Artikli 20 lõige 3								
Artikkel 46			Artikkel 19								
Artikkel 47			Artikkel 19a								
Artikkel 48			Artikkel 21								
Artikkel 49			Artikkel 23								
Artikkel 50			Artikkel 24								
Artikli 51 lõiked 1 ja 2			Artikli 22 lõige 1								
Artikli 51 lõige 3			Artikli 22 lõige 2								
Artikkel 52			Artikkel 25								
Artikkel 53											Artikkel 3

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 54									Artikli 2 lõige 1		
Artikkel 55									Artikkel 3		
Artikkel 56									Artikli 4 lõige 1		
Artikkel 57									Artikli 5 lõige 2		
Artikkel 58									Artikkel 6		
Artikkel 59									Artikli 7 lõiked 1 ja 2		
Artikkel 60									Artikli 5 lõige 1 ja artikkel 9		
Artikkel 61									Artikli 10 lõiked 1–4		
Artikkel 62									Artikli 2 lõige 2 ja artikli 7 lõige 3		
Artikli 63 lõige 1									Artikli 4 lõige 2		
Artikli 63 lõige 2									Artikkel 8		
Artikli 63 lõige 3									Artikli 10 lõige 5		

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 64									Artikli 11 lõige 1		
Artikkel 65									Artikkel 12		
Artikkel 66					Artikkel 5						
Artikkel 67					Artikli 6 lõige 1						
Artikkel 68											Artikli 2 lõige 2
Artikkel 69											Artikli 7 lõiked 2 ja 3
Artikkel 70								Artikkel 2			
Artikkel 71								Artikkel 3			
Artikkel 72								Artikkel 4			
Artikkel 73								Artikli 5 lõige 1			
Artikkel 74								Artikli 5 lõige 2			
Artikkel 75								Artikli 6 lõige 2			
Artikkel 76							Artikkel 2				
Artikkel 77							Artikkel 3				
Artikkel 78							Artikli 4 lõige 1				
Artikkel 79							Artikkel 5				

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 80							Artikkel 6				
Artikkel 81							Artikkel 7				
Artikkel 82							Artikkel 8				
Artikkel 83							Artikkel 9				
Artikkel 84							Artikkel 10				
Artikkel 85											Artikkel 9
Artikkel 86										Artikli 1 lõiked 3 ja 4	
Artikkel 87										Artikkel 2	
Artikkel 88										Artikli 3 lõiked 1–6	
Artikkel 89										Artikkel 4	
Artikkel 90										Artikkel 5	
Artikkel 91										Artikkel 6	
Artikkel 92										Artikkel 7	
Artikkel 93										Artikkel 8	
Artikkel 94										Artikkel 9	
Artikkel 95										Artikkel 10	
Artikkel 96										Artikkel 11	
Artikli 97 lõiked 1–4										Artikli 12 lõiked 1 ja 2	

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 97 lõige 5										Artikli 12 lõige 4	
Artikkel 98										Artikkel 13	
Artikkel 99										Artikkel 14	
Artikkel 100											Artikli 6 lõige 3
Artikkel 101			Artikkel 29e								
Artikkel 102			Artikkel 29a								
Artikkel 103			Artikkel 29c								
Artikkel 104			Artikkel 29d								
Artikkel 105			Artikkel 29f								
Artikli 106 lõige 1			Artikkel 29g								
Artikli 106 lõige 2			Artikli 29b teine lõik								
Artikkel 107			Artikkel 29h								
Artikkel 108			Artikkel 29i								
Artikkel 109						Artikli 3 lõiked 1–3					
Artikkel 110						Artikli 3 lõige 4					

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 111 lõige 1			Artikli 26 esimene ja teine lõik								
Artikli 111 lõige 2				Artikli 4 lõige 1							
Artikli 111 lõige 3			Artikli 26 kolmas lõik								
Artikkel 112	Artikkel 8		Artikkel 27								
Artikkel 113				Artikli 4 lõige 2		Artikli 4 lõige 2					
Artikli 114 lõige 1				Artikli 4 lõige 3							
Artikli 114 lõige 2						Artikli 4 lõige 3					
Artikkel 115						Artikli 4 lõige 1					
Artikkel 116	Artikkel 11										
Artikkel 117			Artikkel 28								
Artikkel 118			Artikkel 29								
Artikkel 119											Artikli 4 lõige 1
Artikkel 120		Artikli 2a esimene lõik									
Artikkel 121		Artikkel 2b	Artikkel 37a								

▼B

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikkel 122			Artikkel 30								
Artikkel 123			Artikkel 33								
Artikkel 124											Artikkel 5
Artikkel 125	Artikkel 12		Artikkel 31				Artikli 4 lõige 2		Artikli 11 lõige 2	Artikli 12 lõige 3	
Artikli 126 esimene lõik	Artikkel 21										
Artikli 126 teine lõik			Artikkel 32								
Artikkel 127			Artikkel 28a								
Artikkel 128	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Artikkel 129	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Artikkel 130	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
I lisa		Lisa									
II lisa	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
III lisa	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–