Tämä asiakirja on ainoastaan dokumentoinnin apuväline eikä sillä ole oikeudellista vaikutusta. Unionin toimielimet eivät vastaa sen sisällöstä. Säädösten todistusvoimaiset versiot on johdanto-osineen julkaistu Euroopan unionin virallisessa lehdessä ja ne ovat saatavana EUR-Lexissä. Näihin virallisiin teksteihin pääsee suoraan tästä asiakirjasta siihen upotettujen linkkien kautta.

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

annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,

ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä

(EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67)

sellaisena kuin se on muutettuna seuraavilla:

		virallinen lehti		
		N:o	sivu	päivämäärä
►M1	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2002/98/EY, annettu 27 päivänä tammikuuta 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Komission direktiivi 2003/63/EY, annettu 25 päivänä kesäkuuta 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/24/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/27/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007, annettu 13 päivänä marraskuuta 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2008/29/EY, annettu 11 päivänä maaliskuuta 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2009/53/EY, annettu 18 päivänä kesäkuuta 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Komission direktiivi 2009/120/EY, annettu 14 päivänä syyskuuta 2009	L 242	3	15.9.2009
►M10	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/84/EU, annettu 15 päivänä joulukuuta 2010	L 348	74	31.12.2010
►M11	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2011/62/EU, annettu 8 päivänä kesäkuuta 2011	L 174	74	1.7.2011
►M12	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2012/26/EU, annettu 25 päivänä lokakuuta 2012	L 299	1	27.10.2012
►M13	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/745, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017	L 117	1	5.5.2017
►M14	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2019/5, annettu 11 päivänä joulukuuta 2018	L 4	24	7.1.2019
►M15	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2019/1243, annettu 20 päivänä kesäkuuta 2019	L 198	241	25.7.2019
►M16	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2022/642, annettu 12 päivänä huhtikuuta 2022	L 118	4	20.4.2022

Oikaistu:

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

►C2 Oikaisu, EUVL L 276, 21.10.2011, s. 63 (2010/84/EU)

►C3 Oikaisu, EUVL L 238, 9.8.2014, s. 31 (2011/62/EU)

▼B

EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI 2001/83/EY,

annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,

ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä

I OSASTO

MÄÄRITELMÄT

1 artikla

Tässä direktiivissä tarkoitetaan:

▼M4

_____

2. *'Lääkkeellä':*

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

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

▼B

3. *'Aineella':*

kaikkia aineita, riippumatta alkuperästä, joka voi olla:

— ihminen, esimerkiksi

ihmisveri ja verivalmisteet;

— eläinkunta, esimerkiksi

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

— kasvikunta, esimerkiksi

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

— kemiallinen, esimerkiksi

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

▼M11

3 a. *'Vaikuttavalla aineella':*

kaikkia aineita tai aineseoksia, jotka on tarkoitettu käytettäviksi lääkkeiden valmistuksessa ja joista käytettyinä lääkkeen valmistukseen tulee kyseisen lääkkeen vaikuttava ainesosa, jota käytetään elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi taikka sairauden syyn selvittämiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla.

3 b. *'Apuaineella':*

kaikkia lääkkeen ainesosia, jotka eivät ole vaikuttavia aineita eivätkä pakkausmateriaaleja.

▼B

4. *'Immunologisella lääkkeellä':*

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

a) rokotteet, toksiinit ja seerumit kattavat erityisesti

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

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

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

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

▼M6

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

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

▼M4

5. *'Homeopaattisella lääkkeellä':*

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

▼B

6. *'Radiofarmaseuttisella lääkkeellä':*

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

7. *'Radionuklidien generaattorilla':*

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

8. *'►M4 Valmistussarja ◄':*

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

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

▼B

9. *'Radionuklidien esiasteella':*

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

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

veren osiin perustuviin lääkkeisiin, jotka on valmistettu teollisesti julkisessa tai yksityisessä laitoksessa; näihin valmisteisiin kuuluvat erityisesti ihmisestä peräisin olevat albumiini, hyytymistekijät ja immunoglobuliinit.

▼M10

11. *'Haittavaikutuksella':*

lääkkeen aiheuttamaa haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta.

▼B

12. *'Vakavalla epätoivotulla vaikutuksella':*

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

13. *'Odottamattomalla epätoivotulla vaikutuksella':*

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

▼M10

_____

15. *'Myyntiluvan myöntämisen jälkeisellä turvallisuustutkimuksella':*

myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseen liittyvää tutkimusta, jonka tarkoituksena on tunnistaa, luonnehtia tai ilmaista määrällisesti myyntiluvan saaneeseen lääkkeeseen liittyvä turvallisuusvaara, vahvistaa lääkkeen turvallisuus tai mitata riskinhallintatoimenpiteiden tehokkuutta.

▼B

16. *Lääkkeen 'väärinkäytöllä':*

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

17. *'Lääkkeiden tukkukaupalla':*

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

▼M11

17 a. *'Lääkkeiden välittämisellä':*

kaikkia toimintoja, jotka liittyvät lääkkeiden myymiseen tai ostamiseen, mutta eivät ole tukkukauppaa, ja joihin ei kuulu fyysistä käsittelyä ja jotka muodostuvat toisen oikeushenkilön tai luonnollisen henkilön puolesta itsenäisesti käytävistä neuvotteluista.

▼B

18. *'Yhteiskunnallisella velvollisuudella':*

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

▼M4

18 a. *'Myyntiluvan haltijan edustajalla':*

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

▼B

19. *'Lääkemääräyksellä':*

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

▼M4

20. *'Lääkkeen nimellä':*

lääkkeelle annettua joko keksittyä nimeä, joka ei saa johtaa sekaannukseen yleisnimen kanssa, taikka yleisnimeä tai tieteellistä nimeä yhdessä tavaramerkin tai myyntiluvan haltijan nimen kanssa.

▼B

21. *'Yleisnimellä':*

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

22. *'Lääkkeen vahvuudella':*

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

23. *'Pakkauksella':*

päällystä tai muuta pakkausmuotoa, joka on suorassa kosketuksessa lääkkeeseen.

24. *'Ulommalla päällyksellä':*

päällystä, johon pakkaus on sijoitettu.

25. *'Merkinnöillä':*

pakkauksessa tai ulommassa päällyksessä olevia merkintöjä.

▼B

26. *'Pakkausselosteella':*

lääkkeen mukana olevaa selostetta, joka sisältää tietoja käyttäjälle.

▼M14

26 a. *"Muutoksella" ja "myyntiluvan ehtojen muutoksella" sellaisten tietojen ja asiakirjojen sisältöön tehtyjä muutoksia, joihin viitataan:*

a) tämän direktiivin 8 artiklan 3 kohdassa ja 9–11 artiklassa sekä sen liitteessä I, asetuksen (EY) N:o 726/2004 6 artiklan 2 kohdassa ja asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa; ja

b) ihmisille tarkoitetun lääkkeen myyntiluvan myöntämispäätöksen ehdoissa, mukaan luettuina valmisteyhteenveto sekä myyntilupaa koskevat ehdot, velvoitteet tai rajoitukset taikka valmisteyhteenvetoon tehtäviin muutoksiin liittyvät muutokset merkintöihin tai pakkausselosteeseen.

▼M4

27. *'Virastolla':*

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

28. *'Lääkkeen käyttöön liittyvillä riskeillä':*

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

— ympäristölle aiheutuviin epäsuotaviin vaikutuksiin liittyviä riskejä.

28 a. *'Riski-hyötysuhteella':*

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

▼M10

28 b. *'Riskinhallintajärjestelmällä':*

joukkoa lääketurvatoimintaan liittyviä toimenpiteitä, jotka on suunniteltu lääkkeisiin liittyvien riskien tunnistamista, luonnehtimista, ehkäisemistä tai minimointia varten, mukaan luettuna kyseisen toiminnan ja kyseisten toimenpiteiden tehokkuuden arvioiminen.

28 c. *'Riskinhallintasuunnitelmalla':*

yksityiskohtaista kuvausta riskinhallintajärjestelmästä.

28 d. *'Lääketurvajärjestelmällä':*

järjestelmää, jota myyntiluvan haltija ja jäsenvaltiot käyttävät IX osastossa lueteltujen tehtävien ja velvollisuuksien täyttämisessä ja jonka avulla seurataan myyntiluvan saaneiden lääkkeiden turvallisuutta ja voidaan havaita niiden riski–hyötysuhteessa tapahtuvat muutokset.

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

▼M10

28 e. *'Lääketurvajärjestelmän kantatiedostolla':*

yksityiskohtaista kuvausta lääketurvajärjestelmästä, jota myyntiluvan haltija käyttää yhtä tai useampaa sellaista lääkettä varten, jolle on myönnetty myyntilupa.

▼M3

29. *'Perinteisellä kasvirohdosvalmisteella':*

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

30. *'Kasvirohdosvalmisteella':*

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

31. *'Kasviperäisillä aineilla':*

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

32. *'Kasvirohdostuotteilla':*

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

▼M11

33. *'Lääkeväärennöksellä':*

kaikkia lääkkeitä, joista esitetään väärin:

a) niiden tunnistetiedot, mukaan lukien niiden pakkaus ja pakkausmerkinnät, nimi, koostumus kaikkien valmistusaineiden suhteen apuaineet mukaan lukien, sekä näiden ainesosien vahvuus;

b) niiden alkuperä, mukaan lukien valmistaja, valmistusmaa, alkuperämaa tai myyntiluvan haltija, tai

c) niiden tuotehistoria, mukaan lukien käytettyihin jakelukanaviin liittyvät aineistot ja asiakirjat.

Tämä määritelmä ei kata tahattomia laatuvirheitä, eikä sillä ole vaikutusta teollis- ja tekijänoikeuksien rikkomuksiin.

▼B

II OSASTO

SOVELTAMISALA

▼M4

2 artikla

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

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

▼M11

3. Sen estämättä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa ja 3 artiklan 4 kohdassa säädetään, tämän direktiivin IV osastoa sovelletaan sellaisten lääkkeiden valmistukseen, jotka on tarkoitettu pelkästään vientiin, sekä välituotteisiin, vaikuttaviin aineisiin ja apuaineisiin.

4. Edellä oleva 1 kohta ei rajoita 52 b ja 85 a artiklan soveltamista.

▼B

3 artikla

Tätä direktiiviä ei sovelleta:

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

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

▼M4

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

▼B

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

5. suljetuissa lähteissä oleviin radionuklideihin;

▼M4

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

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

▼M6

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

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

▼B

4 artikla

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

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

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

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

▼M6

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

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

▼M4

5 artikla

1. Jäsenvaltio voi voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti ja erityistarpeiden täyttämiseksi olla soveltamatta tämän direktiivin säännöksiä lääkkeeseen, joka on valmistettu laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien ohjeiden mukaisesti ja tarkoitettu hänen välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan yksittäiselle potilaalle, ja joka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan.

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

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

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

▼M16

5 a artikla

Poiketen siitä, mitä 6 artiklassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat tilapäisesti sallia asetuksen (EY) N:o 726/2004 3 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettuihin ryhmiin kuuluvan lääkkeen toimittamisen potilaille Pohjois-Irlannissa edellyttäen, että kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt kyseiselle lääkkeelle myyntiluvan muita Yhdistyneen kuningaskunnan osia kuin Pohjois-Irlantia varten;

b) kyseinen lääke asetetaan potilaiden tai loppukuluttajien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannin alueella, eikä sitä aseteta saataville missään jäsenvaltiossa.

Väliaikainen lupa on voimassa enintään kuusi kuukautta. Tästä määritetystä voimassaoloajasta huolimatta väliaikaisen luvan voimassaolo päättyy, kun asianomaiselle lääkkeelle on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 10 artiklan mukaisesti tai kun tällainen myyntilupa on evätty kyseisen artiklan mukaisesti.

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

▼B

III OSASTO

MARKKINOILLE SAATTAMINEN

1 LUKU

Markkinoille saattamista koskeva lupa

6 artikla

▼M5

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

▼M4

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

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

▼B

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan myös radionuklidien generaattoreita, ►M4 valmistussarjoja ◄, radionuklidien esiastetyyppisiä radiofarmaseuttisia valmisteita ja teollisesti valmistettuja radiofarmaseuttisia valmisteita varten.

7 artikla

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

8 artikla

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

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

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

▼M16

2 a. Poiketen siitä, mitä 2 kohdassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää myyntilupia hakijoille, jotka ovat sijoittautuneet muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin.

2 b. Poiketen siitä, mitä 2 kohdassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset ja 31 päivään joulukuuta 2024 saakka Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää myyntilupia tämän osaston IV luvussa säädetyn vastavuoroisen tunnustamisen tai hajautetun menettelyn mukaisesti myyntiluvan haltijoille, jotka ovat sijoittautuneet muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin.

Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset ja 31 päivään joulukuuta 2024 saakka Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat laajentaa ennen 20 päivää huhtikuuta 2022 myönnetyt myyntiluvat koskemaan muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin sijoittautuneita myyntiluvan haltijoita.

Kyproksen, Irlannin tai Maltan toimivaltaisten viranomaisten ensimmäisen ja toisen alakohdan mukaisesti myöntämien tai laajentamien myyntilupien voimassaolo päättyy viimeistään 31 päivänä joulukuuta 2026.

▼B

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

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

▼M4

b) Lääkkeen nimi;

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

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

▼B

d) Kuvaus valmistusmenetelmästä;

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

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

▼M4

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

h) Kuvaus valmistajan käyttämistä tarkastusmenetelmistä;

▼M11

h a) Kirjallinen vahvistus siitä, että lääkkeen valmistaja on varmistanut, että vaikuttavan aineen valmistaja noudattaa hyvän tuotantotavan periaatteita ja yleisohjeita, suorittamalla 46 artiklan f alakohdan mukaisia auditointeja. Kirjallisessa vahvistuksessa on oltava viittaus auditoinnin päivämäärään sekä lausunto, että auditointitulos vahvistaa valmistuksen olevan hyvän tuotantotavan periaatteiden ja yleisohjeiden mukaista;

▼M4

i) Tulokset:

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

— prekliinisistä (toksikologisista ja farmakologisista) tutkimuksista,

— kliinisistä tutkimuksista;

▼M10

i a) Hakijan lääketurvajärjestelmää koskeva yhteenveto, jossa annetaan seuraavat tiedot:

— osoitus siitä, että hakijalla on käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö,

— jäsenvaltiot, joissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö asuu ja toimii,

— pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön yhteystiedot,

— hakijan allekirjoittama lausunto siitä, että hakijalla on käytettävissään tarpeelliset voimavarat IX osastossa lueteltujen tehtävien ja velvoitteiden täyttämiseksi,

— viittaus paikkaan, jolla kyseistä lääkettä koskeva lääketurvajärjestelmän kantatiedosto sijaitsee;

i a a) Riskinhallintajärjestelmää kuvaava riskinhallintasuunnitelma, jonka hakija ottaa käyttöön kyseistä lääkettä varten, sekä yhteenveto siitä;

▼M4

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

j) 11 artiklan mukaisesti laadittu yhteenveto valmisteen ominaisuuksista, vedokset lääkkeen ulommasta päällyksestä, jossa on 54 artiklassa säädetyt merkinnät, ja sisäpakkauksesta, jossa on 55 artiklassa säädetyt merkinnät, sekä 59 artiklan mukainen pakkausseloste;

▼B

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

▼M10

l) Jäljennös seuraavista:

— toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa myönnetty myyntilupa asianomaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille, yhteenveto turvallisuustiedoista, mukaan lukien tiedot, joiden lähteenä ovat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, mikäli sellaisia on käytettävissä, ja epäiltyjä haittavaikutuksia koskevat raportit, sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin mukaisesti tehty myyntilupahakemus on tutkittavana;

— hakijan 11 artiklan mukaisesti esittämä tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 21 artiklan mukaisesti hyväksymä valmisteyhteenveto sekä 59 artiklan mukaisesti esitetty tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 61 artiklan nojalla hyväksymä pakkausseloste;

— tiedot sekä unionissa että kolmansissa maissa tehdyistä myyntiluvan hylkäyspäätöksistä ja näiden päätösten perustelut;

▼M4

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

▼M10

———————

▼M4

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

▼M10

Ensimmäisen alakohdan i aa alakohdassa tarkoitetun riskinhallintajärjestelmän on oltava oikeassa suhteessa lääkkeen tunnistettuihin ja mahdollisiin riskeihin sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerättävien turvallisuustietojen tarpeeseen nähden.

Ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut tiedot on saatettava ajan tasalle aina tarvittaessa.

▼B

9 artikla

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

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

— eluaatin tai sublimaatin laatua ja määrää koskevat tiedot.

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

▼**M4**

10 artikla

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

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

Ensimmäistä alakohtaa sovelletaan myös, jos vertailulääkkeelle ei ole myönnetty myyntilupaa siinä jäsenvaltiossa, jossa geneeristä lääkettä koskeva hakemus on jätetty. Tällöin hakijan on ilmoitettava hakulomakkeessa, missä jäsenvaltiossa vertailuvalmisteelle on myönnetty myyntilupa. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä, jossa hakemus on jätetty, toimitettava kuukauden kuluessa vahvistus siitä, että vertailulääkkeellä on tai on ollut lupa, sekä vertailuvalmisteen täydellinen koostumus ja tarvittaessa muita asiaa koskevia asiakirjoja.

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

2. Tässä artiklassa tarkoitetaan:

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

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

▼M4

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

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

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

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

10 a artikla

Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 3 kohdan i alakohdassa säädetään, ja rajoittamatta teollisten ja kaupallisten oikeuksien suojaamista koskevan lainsäädännön soveltamista hakijaa ei saa vaatia toimittamaan prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hän voi osoittaa, että lääkkeen sisältämillä vaikuttavilla aineilla on vakiintunut lääkinnällinen käyttö yhteisössä vähintään 10 vuoden ajalta sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso liitteessä I säädettyjen edellytysten mukaisesti. Tässä tapauksessa näiden tutkimusten tulokset korvataan asianmukaisella tieteellisellä kirjallisuudella.

10 b artikla

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

▼**M4**

10 c artikla

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

11 artikla

Valmisteyhteenvedossa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

1. lääkkeen nimi, vahvuus ja lääkemuoto;

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

3. lääkemuoto;

4. kliiniset tiedot:

   4.1 terapeuttiset käyttöaiheet,

   4.2 annostus ja antotapa aikuisille ja tarvittaessa lapsille

   4.3 vasta-aiheet,

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

   4.5 yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset,

   4.6 käyttö raskauden ja imetyksen aikana,

   4.7 vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita,

   4.8 epäsuotavat vaikutukset,

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

▼M4

5. farmakologiset ominaisuudet:

   5.1 farmakodynaamiset ominaisuudet,

   5.2 farmakokineettiset ominaisuudet,

   5.3 prekliiniset turvallisuustiedot;

6. farmaseuttiset tiedot:

   6.1 apuaineiden luettelo,

   6.2 merkittävät yhteensopimattomuudet,

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

   6.4 erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,

   6.5 pakkaustyyppi ja koostumus,

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

7. myyntiluvan haltija;

8. myyntiluvan numero tai numerot;

9. myyntiluvan myöntämis- tai uudistamispäivämäärä;

10. tekstin muuttamispäivämäärä;

11. radiofarmaseuttisista lääkkeistä täydelliset yksityiskohdat sisäisen säteilyn annosmittauksesta;

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

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

▼M10

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvien lääkkeiden osalta valmisteyhteenvedossa on esitettävä seuraava lausunto: ”Tämä lääke on lisävalvonnassa.” Lausuntoa edeltää asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklassa tarkoitettu musta symboli, ja sen perässä on asiaan kuuluva selittävä vakiolause.

▼M10

Kaikkiin lääkkeisiin on sisällytettävä vakioteksti, jolla terveydenhuollon ammattihenkilöstöä pyydetään nimenomaisesti ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista 107 a artiklan 1 kohdassa tarkoitetun kansallisen omaehtoisen ilmoitusjärjestelmän mukaisesti. Käytettävissä on oltava erilaisia ilmoitustapoja, muun muassa sähköiset ilmoitukset, 107 a artiklan 1 kohdan toisen alakohdan mukaisesti.

▼M4

12 artikla

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

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

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

▼B

2 LUKU

Homeopaattisia lääkkeitä koskevat erityissäännökset

▼M4

13 artikla

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

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

▼B

14 artikla

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

— ne annostellaan suun kautta tai ulkoisesti;

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

▼B

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

▼M15

Siirretään komissiolle valta antaa 121 a artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan ensimmäisen alakohdan kolmatta luetelmakohtaa, jos tämä on perusteltua uuden tieteellisen tietämyksen perusteella.

▼B

Rekisteröinnin yhteydessä jäsenvaltioiden on määriteltävä lääkkeen luovutusluokittelu.

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

▼M4

_____

▼B

15 artikla

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

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

▼M4

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

▼B

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

— valmistuslupa asianomaisille lääkkeille;

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

▼M4

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

▼B

— lääkkeen säilyvyyttä koskevat tiedot.

▼B

16 artikla

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

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

Tässä tapauksessa asianomaisen jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityissäännöksistä.

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

▼M3

2 a LUKU

Perinteisiin kasvirohdosvalmisteisiin sovellettavat erityissäännökset

16 a artikla

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

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

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

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

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

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

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

3. Jos toimivaltaiset viranomaiset kuitenkin katsovat, että perinteinen kasvirohdosvalmiste täyttää 6 artiklan mukaisen myyntiluvan tai 14 artiklan mukaisen rekisteröinnin edellytykset, tämän luvun säännöksiä ei sovelleta.

▼**M3**

16 b artikla

1. Hakijan ja rekisteröinnin haltijan on oltava yhteisöön sijoittautuneita.

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

16 c artikla

1. Hakemukseen on liitettävä:

a) seuraavat tiedot ja asiakirjat:

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

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

   iii) valmisteyhteenveto ilman 11 artiklan 4 kohdassa tarkoitettuja tietoja,

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

16 d artikla

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

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

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

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

16 e artikla

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

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

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

c) valmiste voi olla haitallinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa;

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

▼M3

e) farmaseuttista laatua ei ole osoitettu riittävällä tavalla.

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

16 f artikla

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

2. Jos perinteiseen käyttöön perustuva rekisteröintihakemus koskee edellä 1 kohdassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvää kasviperäistä ainetta tai kasvirohdostuotetta tai niiden yhdistelmää, 16 c artiklan 1 kohdan b-d alakohdassa tarkoitettuja tietoja ei tarvitse toimittaa. Tällöin ei sovelleta 16 e artiklan 1 kohdan c ja d alakohtaa.

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

16 g artikla

▼M10

1. Tämän direktiivin 3 artiklan 1 ja 2 kohtaa, 4 artiklan 4 kohtaa, 6 artiklan 1 kohtaa, 12 artiklaa, 17 artiklan 1 kohtaa, 19, 20, 23, 24 ja 25 artiklaa, 40–52 artiklaa, 70–85 artiklaa, 101–108 b artiklaa, 111 artiklan 1 ja 3 kohtaa, 112 artiklaa, 116, 117, 118, 122, 123 ja 125 artiklaa, 126 artiklan toista kohtaa ja 127 artiklaa sekä ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ja ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista 8 päivänä lokakuuta 2003 annettua komission direktiiviä 2003/94/EY ([1]) sovelletaan analogisesti tämän luvun mukaisesti myönnettävään perinteiseen käyttöön perustuvaan rekisteröintiin.

▼M3

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

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

([1]) EUVL L 262, 14.10.2003, s. 22.

▼M3

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

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

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

16 h artikla

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

a) Yksinkertaistettujen rekisteröintien osalta komitea

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

— suorittaa 16 d artiklasta johtuvat tehtävät,

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

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

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

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

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

Lisäksi kasvirohdosvalmistekomitea suorittaa muut sille yhteisön lainsäädännössä asetetut tehtävät.

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

▼M3

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

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

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

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

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

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

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

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

Kasvimonografiat julkaistaan.

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

▼M3

16 i artikla

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

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

▼B

3 LUKU

Markkinoille saattamista koskevaan lupaan liittyvät menettelyt

▼M4

17 artikla

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

Jos samalle lääkkeelle haetaan myyntilupaa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, hakemukset on jätettävä ►M10 28 ◄-39 artiklan mukaisesti.

2. Jos jäsenvaltio toteaa, että saman lääkkeen myyntilupahakemusta tutkitaan jo toisessa jäsenvaltiossa, asianomaisen jäsenvaltion on kieltäydyttävä käsittelemästä hakemusta ja ilmoitettava hakijalle, että ►M10 28 ◄-39 artiklaa sovelletaan.

18 artikla

Jos jäsenvaltiolle ilmoitetaan 8 artiklan 3 kohdan l alakohdan mukaisesti, että toinen jäsenvaltio on myöntänyt myyntiluvan lääkkeelle, josta on jätetty lupahakemus asianomaisessa jäsenvaltiossa, sen on kieltäydyttävä käsittelemästä hakemusta, jollei sitä ole jätetty ►M10 28 ◄-39 artiklan mukaisesti.

▼M16

18 a artikla

1. Poiketen siitä, mitä 17 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa, 17 artiklan 2 kohdassa ja 18 artiklassa säädetään, jos myyntilupahakemus on jätetty yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa Pohjois-Irlannin osalta tai jos Yhdistyneessä kuningaskunnassa on jätetty myyntilupahakemus Pohjois-Irlannin osalta lääkkeestä, jota jo tutkitaan tai jolle on jo myönnetty myyntilupa jossakin jäsenvaltiossa, Yhdistynyttä kuningaskuntaa Pohjois-Irlannin osalta koskevaa hakemusta ei tarvitse jättää 28–39 artiklan mukaisesti, jos kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) Yhdistyneen kuningaskunnan (Pohjois-Irlannin osalta) myyntiluvan myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen unionin oikeuden mukaisesti, ja tällainen unionin oikeuden noudattaminen varmistetaan kyseisen myyntiluvan voimassaoloaikana;

b) lääkkeet, joille Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt luvan, asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannin alueella, eikä niitä aseteta saataville missään jäsenvaltiossa.

▼M16

2. Sellaisen lääkkeen myyntiluvan haltija, jolle on jo myönnetty myyntilupa Yhdistynyttä kuningaskuntaa (Pohjois-Irlannin osalta) varten 28–39 artiklan mukaisesti ennen 20 päivää huhtikuuta 2022, voi peruuttaa Yhdistynyttä kuningaskuntaa (Pohjois-Irlannin osalta) koskevan myyntiluvan vastavuoroisen tunnustamisen menettelystä tai hajautetusta menettelystä ja jättää kyseisen lääkkeen myyntilupahakemuksen Pohjois-Irlannin osalta toimiville Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisille viranomaisille 1 kohdan mukaisesti.

▼B

19 artikla

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

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

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

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

20 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että:

a) toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, että lääkkeiden valmistajat ja niitä kolmansista maista maahantuovat pystyvät suorittamaan valmistuksen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti toimitettujen tietojen mukaisesti tai suorittamaan valmisteiden tarkastukset 8 artiklan 3 kohdan h alakohdan mukaisesti hakemukseen liitetyissä ilmoituksissa selostetuilla menetelmillä;

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

▼M16

Kun on kyse muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa suoritetusta laadunvalvontatestauksesta, joka koskee 127 d artiklassa tarkoitettuun luetteloon sisältyviä muita kuin komission hyväksymiä lääkkeitä, Pohjois-Irlannin osalta toimivat Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset ja 31 päivään joulukuuta 2024 saakka Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat tapauskohtaista arviointia suorittamatta katsoa, että kyseessä on ensimmäisen kohdan b alakohdassa tarkoitettu ’perusteltu tapaus’ edellyttäen, että

a) kunkin asianomaisen lääke-erän on vapauttanut tuotantopaikalla unionissa tai Pohjois-Irlannissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö tai sellainen pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö tuotantopaikalla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, joka soveltaa 51 artiklassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

b) laadunvalvontatestauksen suorittavan ulkopuolisen tahon nimeämää laitosta valvoo Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, myös paikalla tehtävillä tarkastuksilla;

c) jos erän vapauttaa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, valmistusluvan haltija vakuuttaa, ettei sillä ole käytössään pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka, 20 päivänä huhtikuuta 2022.

▼B

21 artikla

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

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

▼M10

3. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on asetettava myyntilupa ja siihen liittyvä pakkausseloste ja valmisteyhteenveto sekä 21 a, 22 ja 22 a artiklan mukaisesti vahvistetut ehdot ja tarvittaessa tiedot näiden ehtojen täyttämiseen liittyvistä mahdollisista määräajoista viipymättä julkisesti saataville kustakin lääkkeestä, joille ne ovat myöntäneet myyntiluvan.

4. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on laadittava asiakirjoista arviointilausunto ja esitettävä huomioita asianomaista lääkettä koskevista farmaseuttisten ja prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksista, lääkkeen riskinhallintajärjestelmästä ja lääketurvajärjestelmästä. Arviointilausunto on saatettava ajan tasalle, kun lääkkeen laadun, turvallisuuden tai tehon arvioimisen kannalta tärkeiksi osoittautuvia uusia tietoja tulee saataville.

▼**M10**

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on asetettava viipymättä julkisesti saataville arviointilausunto ja lausuntonsa perustelut poistettuaan ensin liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. Perustelut on ilmoitettava erikseen kunkin sellaisen käyttötarkoituksen osalta, jolle on haettu myyntilupaa.

Julkiseen arviointilausuntoon on sisällyttävä yhteenveto, joka on kirjoitettu yleisölle ymmärrettävällä tavalla. Yhteenvetoon on erityisesti sisällyttävä lääkkeen käyttöehtoja käsittelevä osuus.

21 a artikla

Edellä olevan 19 artiklan säännösten lisäksi lääkkeen myyntiluvan myöntämisen ehtona voi olla yksi tai useampi seuraavista:

a) riskinhallintajärjestelmään kuuluvien, lääkkeiden turvallisen käytön varmistavien tiettyjen toimenpiteiden suorittaminen;

b) myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuustutkimusten tekeminen;

c) IX osastossa tarkoitettuja velvoitteita, jotka koskevat epäiltyjen haittavaikutusten kirjaamista tai ilmoittamista, tiukempien velvoitteiden noudattaminen;

d) muut ehdot tai rajoitukset, jotka koskevat kyseisen lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä;

e) riittävän lääketurvajärjestelmän olemassaolo;

f) myyntiluvan saamisen jälkeisten tehokkuustutkimusten suorittaminen, jos on herännyt epäilyksiä lääkkeen tehosta ja jos asia voidaan selvittää vasta lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen. Tutkimusten suorittamisvelvoite perustuu 22 b artiklan mukaisesti annettaviin delegoituihin säädöksiin ottaen huomioon 108 a artiklassa tarkoitettu tieteellinen neuvonta.

Tarvittaessa myyntiluvassa on vahvistettava määräajat ehtojen täyttämiselle.

22 artikla

Poikkeuksellisissa olosuhteissa ja hakijan kuulemisen jälkeen myyntilupa voidaan myöntää tietyillä edellytyksillä, jotka koskevat erityisesti lääkkeen turvallisuutta, ilmoittamista sen käyttöön liittyvistä haitallisista tapahtumista toimivaltaisille kansallisille viranomaisille sekä toteutettavia toimenpiteitä.

▼**M10**

Myyntilupa voidaan myöntää ainoastaan silloin, kun hakija voi osoittaa, että sen ei puolueettomista ja todennettavista syistä ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, ja myyntiluvan on pohjauduttava johonkin direktiivin liitteessä I olevan IV osan 5 jaksossa annetuista perusteista.

Myyntiluvan voimassa pitäminen edellyttää kyseisten ehtojen vuotuista uudelleenarviointia.

22 a artikla

1. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kansallinen toimivaltainen viranomainen voi asettaa myyntiluvan haltijalle velvoitteen

a) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen, jos myyntiluvan saaneen lääkkeen riskit aiheuttavat huolta. Jos sama huoli koskee useampaa kuin yhtä lääkettä, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultuaan kannustettava asianomaisia myyntiluvan haltijoita suorittamaan myyntiluvan myöntämisen jälkeinen yhteinen turvallisuustutkimus;

b) toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisen tehokkuustutkimuksen, jos tietämys sairaudesta tai kliininen metodologia antaa viitteitä siitä, että aiempia tehokkuusarvioita saattaa olla tarpeen tarkistaa merkittävästi. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehokkuustutkimusten suorittamisvelvoitteen on perustuttava 22 b artiklan mukaisesti annettaviin delegoituihin säännöksiin ottaen huomioon 108 a artiklassa tarkoitettu tieteellinen neuvonta.

Tällaisen velvoitteen asettaminen on perusteltava asianmukaisesti, se on annettava tiedoksi kirjallisesti ja siihen on sisällytettävä tutkimuksen esittämiselle ja toteuttamiselle asetetut tavoitteet ja aikataulu.

2. Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on annettava myyntiluvan haltijalle mahdollisuus esittää viranomaisen ilmoittamassa määräajassa velvoitteen asettamista koskevia kirjallisia huomautuksia, jos myyntiluvan haltija tätä pyytää 30 päivän kuluessa velvoitetta koskevan kirjallisen ilmoituksen vastaanottamisesta.

3. Myyntiluvan haltijan antamien kirjallisten huomautusten pohjalta kansallinen toimivaltainen viranomainen joko peruuttaa tai vahvistaa velvoitteen. Jos kansallinen toimivaltainen viranomainen vahvistaa velvoitteen, myyntilupaa muutetaan siten, että velvoite sisältyy siihen myyntiluvan ehtona, ja riskinhallintajärjestelmää päivitetään vastaavasti.

22 b artikla

1. Sen määrittämiseksi, milloin myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehokkuustutkimusten tekeminen voi olla tarpeen tämän direktiivin 21 a ja 22 a artiklan nojalla, komissio voi hyväksyä 121 a artiklassa tarkoitetuilla delegoiduilla säädöksillä ja 121 b ja 121 c artiklan ehtoja noudattaen toimenpiteitä, joilla täydennetään artiklan 21 a ja 22 a säännöksiä.

2. Komissio noudattaa tällaisia delegoituja säädöksiä hyväksyessään tämän direktiivin säännöksiä.

22 c artikla

1. Myyntiluvan haltijan on sisällytettävä kaikki 21 a, 22 tai 22 a artiklassa tarkoitetut ehdot riskinhallintajärjestelmäänsä.

▼M10

2. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava virastolle kaikista sellaisista myöntämistään myyntiluvista, joiden edellytyksenä on 21 a, 22 tai 22 a artiklassa tarkoitettu ehto.

23 artikla

1. Sen jälkeen kun myyntilupa on myönnetty, myyntiluvan haltijan on 8 artiklan 3 kohdan d ja h alakohdassa tarkoitettujen valmistus- ja tarkastusmenetelmien osalta otettava huomioon tieteen ja tekniikan kehitys ja esitettävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta lääkkeen valmistus ja tarkastus tapahtuisi yleisesti hyväksytyin tieteellisin menetelmin.

Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä nämä muutokset.

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

Myyntiluvan haltijan on erityisesti ilmoitettava viipymättä kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle erityisesti toimivaltaisten viranomaisten asettamista kielloista tai rajoituksista maissa, joissa kyseinen lääke on saatettu markkinoille, sekä kaikista muista uusista tiedoista, jotka voivat vaikuttaa kyseisen lääkkeen hyötyjen ja riskien arviointiin. Näihin tietoihin sisältyvät kliinisten tai muiden tutkimusten positiiviset ja negatiiviset tulokset kaikissa käyttötarkoituksissa ja väestöryhmissä riippumatta siitä, sisältyvätkö ne myyntilupaan, sekä tiedot lääkkeen muusta kuin myyntiluvan ehtojen mukaisesta käytöstä.

3. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että tuotetiedot pidetään nykyisen tieteellisen tietämyksen tasalla, mihin sisältyvät myös asetuksen (EY) N:o 726/2004 26 artiklan mukaisesti perustetun Euroopan lääkealan www-portaalin kautta julkaistut arviointipäätelmät ja suositukset.

4. Jotta riski–hyötysuhdetta voitaisiin arvioida jatkuvasti, kansallinen toimivaltainen viranomainen voi milloin hyvänsä pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan tietoja, jotka osoittavat riski–hyötysuhteen olevan edelleen suotuisa. Myyntiluvan haltijan on vastattava kaikkiin tällaisiin pyyntöihin täydellisesti ja nopeasti.

Kansallinen toimivaltainen viranomainen voi milloin tahansa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan kopion lääketurvajärjestelmän kantatiedostosta. Myyntiluvan haltijan on toimitettava tällainen kopio viimeistään seitsemän päivän kuluttua pyynnön vastaanottamisesta.

▼M4

23 a artikla

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

▼M12

Jos kyseisen lääkkeen markkinoille saattaminen keskeytyy tilapäisesti tai pysyvästi jossain jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on ilmoitettava asiasta tuon jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Ilmoitus on poikkeuksellisia olosuhteita lukuun ottamatta tehtävä vähintään kaksi kuukautta ennen lääkkeen markkinoille saattamisen keskeytymistä. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle tällaisen toimenpiteen perusteet 123 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

▼M4

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

▼M8

23 b artikla

▼M14

1. Muutokset luokitellaan eri luokkiin sen mukaan, minkä tasoinen riski kansanterveyteen kohdistuu ja minkä tasoinen mahdollinen vaikutus niillä on kyseisen lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon. Nämä luokat vaihtelevat myyntiluvan ehtoihin tehtävistä muutoksista, joilla on suurin mahdollinen vaikutus lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon, muutoksiin, joilla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta niihin.

2. Muutoshakemusten tutkimista koskevien menettelyjen on oltava oikeassa suhteessa muutoksesta aiheutuvaan riskiin ja sen vaikutukseen. Nämä menettelyt vaihtelevat menettelyistä, jotka mahdollistavat täytäntöönpanon vasta täydelliseen tieteelliseen arviointiin perustuvan hyväksynnän jälkeen, menettelyihin, jotka mahdollistavat välittömän täytäntöönpanon ja myyntiluvan haltijan myöhemmän ilmoituksen toimivaltaiselle viranomaiselle.

2 a. Siirretään komissiolle valta antaa 121 a artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä

a) nimeämällä luokat, joihin muutokset luokitellaan; ja

b) vahvistamalla menettelyt myyntilupien ehtoja koskevien muutoshakemusten tutkimiseksi.

3. Komissio pyrkii tässä artiklassa tarkoitettuja delegoituja säädöksiä hyväksyessään tekemään mahdolliseksi hakea yhdellä hakemuksella yhden tai useamman samanlaisen muutoksen tekemistä eri myyntilupien ehtoihin.

4. Jäsenvaltio voi jatkaa komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 ([1]) voimaantulohetkellä voimassa olevien, muutoksia koskevien kansallisten säännösten soveltamista myyntilupiin, jotka on myönnetty ennen 1 päivää tammikuuta 1998 ainoastaan kyseisessä jäsenvaltiossa hyväksytyille lääkkeille. Kun tämän artiklan mukaisesti kansallisten säännösten piiriin kuuluvalle lääkkeelle myönnetään myöhemmin myyntilupa toisessa jäsenvaltiossa, asetusta (EY) N:o 1234/2008 sovelletaan kyseiseen lääkkeeseen kyseisestä päivästä lähtien.

([1]) Komission asetus (EY) N:o 1234/2008, annettu 24 päivänä marraskuuta 2008, ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen muutosten tutkimisesta (EYV L 334, 12.12.2008, s. 7).

▼M8

5. Jos jäsenvaltio päättää jatkaa kansallisten säännösten soveltamista 4 kohdan mukaisesti, se ilmoittaa siitä komissiolle. Jos ilmoitusta ei ole tehty 20 päivään tammikuuta 2011 mennessä, sovelletaan ►M14 komission asetusta (EY) N:o 1234/2008 ◄.

▼M4

24 artikla

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

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

▼M10

Myyntiluvan haltijan on tätä varten toimitettava kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle ajantasaistetut laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat asiakirjat, mukaan lukien IX osaston säännösten mukaisesti toimitettuihin ilmoituksiin epäillyistä haittavaikutuksista ja määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin sisältyvien tietojen arviointi sekä tiedot kaikista myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyistä muutoksista, vähintään yhdeksän kuukautta ennen myyntiluvan voimassaolon päättymistä 1 kohdan mukaisesti.

3. Tällä tavoin uusittu myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan, jollei kansallinen toimivaltainen viranomainen päätä lääketurvatoimintaan liittyvistä perustelluista syistä, riittämättömän potilasmäärän lääkkeelle altistuminen mukaan luettuna, uusia myyntilupaa toisen kerran viideksi vuodeksi 2 kohdan mukaisesti.

▼M4

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

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

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

▼B

25 artikla

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

▼M4

26 artikla

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

a) riski-hyötysuhde ei ole positiivinen, tai

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

c) lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua.

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

27 artikla

▼M10

1. Perustetaan koordinointiryhmä, jonka tehtävänä on tarkastella:

a) kaikkia lääkkeen myyntilupaan kahdessa tai useammassa jäsenvaltiossa liittyviä kysymyksiä 4 luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti;

b) lääketurvatoimintaan liittyviä kysymyksiä 107 c, 107 e, 107 g, 107 k ja 107 q artiklan mukaisesti niiden lääkkeiden osalta, joille jäsenvaltiot ovat myöntäneet myyntiluvan;

c) jäsenvaltioiden myöntämiin myyntilupiin tehtäviin muutoksiin liittyviä kysymyksiä 35 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Virasto vastaa koordinointiryhmän sihteeristön tehtävistä.

Lääketurvatoimintatehtäviensä, riskinhallintajärjestelmien hyväksyminen ja niiden tehokkuuden seuranta mukaan luettuina, täyttämisessä koordinointiryhmän on hyödynnettävä asetuksen (EY) N:o 726/2004 56 artiklan 1 kohdan aa alakohdassa tarkoitetun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisiä arviointeja ja suosituksia.

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

Tehtäviensä täyttämiseksi koordinointiryhmän jäsenten ja asiantuntijoiden on hyödynnettävä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten käytössä olevia tieteellisiä ja sääntelyyn liittyviä resursseja. Kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on seurattava suoritetuissa arvioinneissa käytetyn asiantuntemuksen tasoa ja tuettava nimettyjen koordinointiryhmän jäsenten ja asiantuntijoiden toimintaa.

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 63 artiklaa sovelletaan koordinointiryhmään avoimuuden ja jäsenten riippumattomuuden osalta.

▼M4

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

▼M10

4. Viraston johtajalla tai hänen edustajallaan ja komission edustajilla on oikeus osallistua kaikkiin koordinointiryhmän kokouksiin.

5. Koordinointiryhmän jäsenten on huolehdittava siitä, että ryhmän tehtävät ja kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, mukaan lukien myyntilupia käsittelevät neuvoa-antavat elimet, suorittama työ on keskenään asianmukaisesti sovitettu yhteen.

6. Ellei tässä direktiivissä muuta säädetä, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden on parhaansa mukaan pyrittävä saamaan aikaan yksimielinen kanta toteutettavista toimenpiteistä. Jos yksimielisyyteen ei päästä, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta ratkaisee.

7. Koordinointiryhmän jäsenten on tehtäviensä päättymisen jälkeenkin oltava paljastamatta sellaisia tietoja, joita koskee salassapitovelvollisuus.

4 LUKU

Keskinäisen tunnustamisen menettely ja hajautettu menettely

▼M4

28 artikla

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

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

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

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

▼M4

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

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

29 artikla

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

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

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

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

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

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

▼M4

30 artikla

1. Jos samasta lääkkeestä on 8, 10, 10 a, 10 b, 10 c ja 11 artiklan mukaisesti jätetty useita myyntilupahakemuksia ja jos jäsenvaltiot ovat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä myyntiluvan myöntämisestä, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta, jäsenvaltio, komissio tai myyntiluvan hakija tai haltija voi saattaa asian ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean, jäljempänä ”komitea”, käsiteltäväksi 32, 33 ja 34 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

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

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

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

31 artikla

1. ►**M10** Unionin etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot tai komissio tai myyntiluvan hakija tai haltija panevat asian vireille komiteassa 32, 33 ja 34 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi ennen kuin myyntilupahakemusta, myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti tai kokonaan taikka myyntiluvan tarpeellisiksi katsottavia muita muutoksia koskeva päätös tehdään. ◄

▼M10

Jos lausuntopyyntö perustuu myyntiluvan saaneen lääkkeen lääketurvatoimintaa koskevien tietojen arviointiin, asia on saatettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean käsiteltäväksi ja asiassa voidaan soveltaa 107 j artiklan 2 alakohtaa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea antaa suosituksen 32 artiklassa tarkoitettua menettelyä noudattaen. Lopullinen suositus toimitetaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai tarvittaessa koordinointiryhmälle, ja asiassa sovelletaan 107 k artiklassa säädettyä menettelyä.

▼M12

Jos jokin 107 i artiklan 1 kohdassa luetelluista perusteista täyttyy, sovelletaan kuitenkin 107 i–107 k artiklassa säädettyä menettelyä.

▼M4

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

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

▼M12

2. Jos vireillepano komiteassa koskee lääkkeiden joukkoa tai tiettyyn terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä, virasto voi rajoittaa menettelyn myyntiluvan tiettyihin yksittäisiin osiin.

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

Jos tämän artiklan mukaisesti vireille pantu menettely koskee lääkkeiden joukkoa tai tiettyyn terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä, menettelyyn on sisällytettävä myös sellaiset kyseiseen joukkoon tai luokkaan kuuluvat lääkkeet, joille on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti.

3. Jäsenvaltio voi tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi missä tahansa menettelyn vaiheessa, peruuttaa asianomaisen lääkkeen myyntiluvan väliaikaisesti ja kieltää sen käytön alueellaan, kunnes lopullinen päätös on tehty, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 1 kohdan soveltamista. Jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle, virastolle ja muille jäsenvaltioille viimeistään seuraavana työpäivänä toimenpiteensä perusteet.

4. Jos tämän artiklan mukaisesti aloitetun menettelyn soveltamisalaan, siten kuin se on määritelty 2 kohdassa, kuuluu lääkkeitä, joille on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, komissio voi tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi missä tahansa menettelyn vaiheessa, peruuttaa asianomaisten lääkkeiden myyntiluvat väliaikaisesti ja kieltää niiden käytön, kunnes lopullinen päätös on tehty. Komissio ilmoittaa virastolle ja jäsenvaltioille viimeistään seuraavana työpäivänä toimenpiteensä perusteet.

▼M4

32 artikla

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

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

Kiireellisessä tapauksessa komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

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

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

Komitean lausuntoon on liitettävä luonnokset valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

▼M4

Komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja käsiteltävästä asiasta.

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

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

a) hakemus ei täytä luvan myöntämisperusteita; tai

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

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

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

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

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

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

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

a) luonnos 11 artiklan mukaiseksi valmisteyhteenvedoksi;

b) 4 kohdan c alakohdassa tarkoitetut myyntilupaa koskevat edellytykset;

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

d) ehdotus merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

▼B

33 artikla

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

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

▼B

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

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

▼M4

34 artikla

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

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

Näissä mukautuksissa on oltava seuraavat säännökset:

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

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

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

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

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

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

▼M12

Jos 31 artiklan mukaisesti aloitetun menettelyn soveltamisalaan kuuluu lääkkeitä, joille on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti tämän direktiivin 31 artiklan 2 kohdan kolmannen alakohdan nojalla, komissio tekee tarvittaessa päätökset asianomaisten myyntilupien muuttamisesta tai peruuttamisesta väliaikaisesti tai kokonaan taikka myyntilupien uusimisesta kieltäytymisestä.

▼B

35 artikla

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

37 artikla

►M12 Mitä 35 artiklassa säädetään ◄, sovelletaan soveltuvin osin niihin lääkkeisiin, jotka jäsenvaltiot ovat sallineet ennen 1 päivää tammikuuta 1995, direktiivin 87/22/ETY 4 artiklan mukaisesti annetun komitean lausunnon johdosta.

38 artikla

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

▼M4

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

39 artikla

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

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

▼B

IV OSASTO

VALMISTUS JA TUONTI

40 artikla

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

▼M16

1 a. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa säädetään, Pohjois-Irlannin osalta toimivien Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaisten viranomaisten ja 31 päivään joulukuuta 2024 saakka Kyproksen, Irlannin ja Maltan toimivaltaisten viranomaisten on sallittava sellaisten 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen tukkukauppaluvan haltijoiden, joilla ei ole asiaankuuluvaa valmistuslupaa, tuovan lääkkeitä muista Yhdistyneen kuningaskunnan osista kuin Pohjois-Irlannista edellyttäen, että kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät:

▼M16

a) lääkkeille on suoritettu laadunvalvontatestaus joko unionissa 51 artiklan 3 kohdan mukaisesti tai muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa 20 artiklan ensimmäisen kohdan b alakohdan mukaisesti;

b) pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on vapauttanut lääke-erät 51 artiklan 1 kohdan mukaisesti unionissa tai, kun on kyse lääkkeistä, joille Kyproksen, Irlannin, Maltan ja Yhdistyneen kuningaskunnan (Pohjois-Irlannin osalta) toimivaltaiset viranomaiset ovat myöntäneet luvan, muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa soveltaen 51 artiklan 1 kohdassa vahvistettuja laatuvaatimuksia vastaavia laatuvaatimuksia;

c) jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tai komissio tai Pohjois-Irlannissa markkinoille saatettujen lääkkeiden osalta Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen on myöntänyt asianomaisen lääkkeen myyntiluvan unionin oikeuden mukaisesti;

d) lääkkeet asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan siinä jäsenvaltiossa, johon lääkkeet tuodaan, tai jos ne tuodaan Pohjois-Irlantiin, ne asetetaan potilaiden tai loppukäyttäjien saataville ainoastaan Pohjois-Irlannissa;

e) lääkkeissä on 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet.

Jäljempänä olevan 80 artiklan ensimmäisen kohdan b alakohtaa ei sovelleta tuontiin, joka täyttää tämän kohdan ensimmäisessä alakohdassa säädetyt edellytykset.

▼B

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

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

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

▼M16

3 a. Niiden lääke-erien osalta, jotka viedään jostakin jäsenvaltiosta muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja tuodaan sen jälkeen Pohjois-Irlantiin tai 31 päivään joulukuuta 2024 saakka Kyprokseen, Irlantiin tai Maltaan, ei vaadita 51 artiklan 1 kohdan ensimmäisessä ja toisessa alakohdassa tarkoitettuja tuonnin yhteydessä tehtäviä tarkastuksia, kunhan kyseisille erille on suoritettu tällainen tarkastus jäsenvaltiossa ennen niiden vientiä muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin ja kunhan niiden mukana on 51 artiklan 1 kohdan kolmannessa alakohdassa tarkoitetut tarkastuskertomukset.

▼M11

4. Jäsenvaltioiden on lisättävä tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun lupaan liittyvät tiedot 111 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

▼B

41 artikla

Saadakseen valmistusluvan on hakijan täytettävä vähintään seuraavat vaatimukset:

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

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

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

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

42 artikla

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

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

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

43 artikla

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

44 artikla

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

▼B

45 artikla

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa täydentämään 41 artiklan mukaisesti annettuja tietoja ja 48 artiklassa tarkoitetusta pätevyysvaatimukset täyttävästä henkilöstä annettuja tietoja; jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä mahdollisuutta, keskeytetään 43 ja 44 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kuluminen siihen asti, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu.

46 artikla

Valmistusluvan haltijan on ainakin:

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

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

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

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

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

▼M11

f) noudatettava lääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteita ja yleisohjeita ja käytettävä ainoastaan vaikuttavia aineita, jotka on valmistettu vaikuttavia aineita koskevan hyvän tuotantotavan mukaisesti ja jaeltu vaikuttavia aineita koskevien hyvien jakelutapojen mukaisesti. Valmistusluvan haltijan on tätä tarkoitusta varten varmistettava, että vaikuttavien aineiden valmistaja ja jakelijat noudattavat hyvää tuotantotapaa ja hyviä jakelutapoja, auditoimalla vaikuttavien aineiden valmistus- ja jakelupaikat. Valmistusluvan haltijan on varmistettava tämä joko itse tai sopimuksella valtuuttamansa toimijan kautta, sanotun kuitenkaan rajoittamatta tässä direktiivissä säädettyä valmistusluvan haltijan vastuuta.

Valmistusluvan haltijan on varmistettava apuaineiden sopivuus käytettäväksi lääkkeissä varmistumalla siitä, mikä on asianmukainen hyvä tuotantotapa. Tämä varmistuminen on tehtävä 47 artiklan viidennessä kohdassa tarkoitettujen sovellettavien ohjeiden mukaisella vakioidulla riskinarviointimenettelyllä. Riskinarvioinnissa on otettava huomioon muihin asianmukaisiin laatujärjestelmiin perustuvat vaatimukset sekä apuaineiden lähde ja käyttötarkoitus sekä aiemmat laadun puutteita koskevat tapaukset. Valmistusluvan haltijan on varmistettava, että varmistettuja asianmukaisia hyviä tuotantotapoja noudatetaan. Valmistusluvan haltijan on dokumentoitava tämän kohdan nojalla toteuttamansa toimenpiteet;

▼M11

g) ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle ja myyntiluvan haltijalle välittömästi, jos hän saa tietoonsa, että hänen valmistuslupansa piiriin kuuluvat lääkkeet ovat tai niiden epäillään olevan väärennöksiä, riippumatta siitä, onko lääkkeitä jaeltu laillisessa toimitusketjussa vai laittomasti, mukaan lukien tietoyhteiskunnan palvelujen avulla tapahtuva laiton myynti;

h) varmistettava, että valmistajat, maahantuojat tai jakelijat, joilta he saavat vaikuttavia aineita, ovat rekisteröityneet sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon ne ovat sijoittautuneet;

i) tarkastettava vaikuttavien aineiden ja apuaineiden aitous ja laatu.

▼M4

46 a artikla

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

▼M15

2. Siirretään komissiolle valta antaa 121 a artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan 1 kohtaa tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi.

▼M11

46 b artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä varmistaakseen, että vaikuttavien aineiden valmistamisessa, maahantuonnissa ja jakelussa niiden alueella, vientiin tarkoitetut vaikuttavat aineet mukaan luettuina, noudatetaan vaikuttavien aineiden hyvää tuotantotapaa ja hyviä jakelutapoja.

2. Vaikuttavia aineita saa maahantuoda ainoastaan, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:

a) vaikuttavia aineita valmistettaessa on noudatettu vaatimuksia, jotka vastaavat vähintään 47 artiklan kolmannen kohdan mukaisesti vahvistettuja unionin hyvän tuotantotavan mukaisia vaatimuksia; ja

b) vaikuttavien aineiden mukana on viejänä toimivan kolmannen maan toimivaltaisen viranomaisen antama kirjallinen vahvistus siitä, että

i) maasta viedyt vaikuttavat aineet valmistavaan laitokseen sovelletaan vaatimuksia, jotka vastaavat vähintään 47 artiklan kolmannen kohdan mukaisesti vahvistettuja unionin hyvän tuotantotavan vaatimuksia;

ii) kyseinen valmistuslaitos kuuluu säännöllisen tiukan ja avoimen valvonnan sekä tehokkaiden hyvän tuotantotavan täytäntöönpanotoimenpiteiden, kuten toistuvien ja ilman ennakkoilmoitusta tehtävien tarkastusten, piiriin, millä varmistetaan vähintään vastaavanlainen kansanterveyden suojelu kuin unionissa; ja

▼M11

iii) viejänä toimiva kolmas maa toimittaa tiedot havaituista vaatimusten noudattamatta jättämisistä viipymättä unionille.

Tämä kirjallinen vahvistus ei vaikuta 8 artiklassa ja 46 artiklan f alakohdassa vahvistettuihin velvoitteisiin.

3. Tämän artiklan 2 kohdan b alakohdassa asetettuja vaatimuksia ei sovelleta, jos viejämaa sisältyy 111 b artiklassa tarkoitettuun luetteloon.

4. Mikäli jäsenvaltio on tarkastanut vaikuttavaa ainetta vientiin valmistavan laitoksen ja on todennut sen noudattavan 47 artiklan kolmannen kohdan mukaisesti vahvistettuja hyvän tuotantotavan periaatteita ja yleisohjeita, mikä tahansa jäsenvaltio voi poikkeuksellisesti, jos se on tarpeen lääkkeiden saatavuuden varmistamiseen liittyvistä syistä, myöntää vapautuksen tämän artiklan 2 kohdan b alakohdan vaatimuksesta enintään hyvää tuotantotapaa koskevan todistuksen voimassaoloajaksi. Tätä vapautusmahdollisuutta hyödyntävien jäsenvaltioiden on ilmoitettava asiasta komissiolle.

▼B

47 artikla

▼M15

Siirretään komissiolle valta antaa 121 a artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla täydennetään tätä direktiiviä vahvistamalla 46 artiklan f alakohdassa tarkoitetut lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteet ja yleisohjeet.

▼B

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

▼M11

Komissio hyväksyy delegoiduilla säädöksillä 121 a artiklan mukaisesti ja 121 b ja 121 c artiklassa säädettyjä ehtoja noudattaen 46 artiklan f alakohdan ensimmäisessä alakohdassa ja 46 b artiklassa tarkoitetut vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan periaatteet ja yleisohjeet.

Komissio hyväksyy 46 artiklan f alakohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut vaikuttavien aineiden hyvien jakelutapojen periaatteet yleisohjeina.

Komissio hyväksyy yleisohjeet 46 artiklan f alakohdan toisessa alakohdassa tarkoitettua apuaineiden asianmukaisen hyvästä tuotantotavasta varmistumiseksi suoritettavaa vakioitua riskinarviointia varten.

47 a artikla

1. Direktiivin 54 artiklan o alakohdassa tarkoitettuja turvaominaisuuksia ei saa osittain tai kokonaan poistaa tai peittää, elleivät seuraavat edellytykset täyty:

a) valmistusluvan haltija tarkastaa kyseisen lääkkeen aitouden sekä varmistaa sen, ettei sitä ole peukaloitu, ennen kuin näitä turvaominaisuuksia poistetaan tai peitetään osittain tai kokonaan

▼M11

b) valmistusluvan haltija noudattaa 54 artiklan o alakohtaa korvaamalla nämä turvaominaisuudet toisilla turvaominaisuuksilla, jotka vastaavat edeltäjiään siltä osin, että niiden avulla on mahdollista tarkastaa lääkkeen aitous, tunnistaa lääke ja paljastaa lääkkeen peukalointi. Korvaaminen on pystyttävä tekemään avaamatta lääkkeen pakkausta sellaisena kuin se on määriteltynä 1 artiklan 23 kohdassa.

Turvaominaisuuksien katsotaan vastaavan toisiaan, jos:

i) ne täyttävät 54 a artiklan 2 kohdan mukaisesti annetuissa delegoiduissa säädöksissä asetetut vaatimukset, ja

ii) niillä voidaan yhtä tehokkaasti tarkastaa lääkkeiden aitous ja tunnistaa lääkkeet sekä paljastaa lääkkeen peukalointi;

c) turvaominaisuuksien korvaamisessa noudatetaan sovellettavaa lääkkeiden hyvää tuotantotapaa; ja

d) turvaominaisuuksien muuttamista valvoo toimivaltainen viranomainen.

2. Valmistusluvan haltijat, tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja toimintoja suorittavat valmistusluvan haltijat mukaan luettuina, katsotaan tuottajiksi ja he ovat siten direktiivissä 85/374/ETY säädetyin ehdoin vastuussa vahingoista.

▼B

48 artikla

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

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

▼M16

3. Jos valmistusluvan myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, 1 kohdassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikka ja toimipaikka voi olla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa. Tätä kohtaa ei sovelleta, jos valmistusluvan haltijalla on jo käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka unionissa, 20 päivänä huhtikuuta 2022.

▼B

49 artikla

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

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

▼B

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

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

— sovellettu fysiikka,

— yleinen ja epäorgaaninen kemia,

— orgaaninen kemia,

— analyyttinen kemia,

— farmaseuttinen kemia, mukaan lukien lääkeanalytiikka,

— yleinen ja sovellettu biokemia (lääketieteellinen),

— fysiologia,

— mikrobiologia,

— farmakologia,

— farmasian teknologia,

— toksikologia,

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

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

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

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

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

▼B

50 artikla

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

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

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

51 artikla

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

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

▼M4

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

▼M11

Edellä 48 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön on varmistettava sellaisten lääkkeiden osalta, jotka on tarkoitus saattaa markkinoille unionissa, että 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet on kiinnitetty pakkaukseen.

▼B

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

▼B

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

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

52 artikla

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

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

▼M11

52 a artikla

1. Unioniin sijoittautuneiden vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden on rekisteröitävä toimintansa sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon ne ovat sijoittautuneet.

2. Rekisteröintilomakkeen on sisällettävä ainakin seuraavat tiedot:

i) nimi tai toiminimi ja vakituinen osoite;

ii) vaikuttavat aineet, joita on tarkoitus maahantuoda, valmistaa tai jaella;

iii) niiden toiminnassa käytettäviä tiloja ja teknisiä laitteita koskevat tiedot.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden on toimitettava rekisteröintilomake toimivaltaiselle viranomaiselle viimeistään 60 päivää ennen toimintansa suunniteltua aloittamista.

4. Toimivaltainen viranomainen voi riskinarvioinnin perusteella päättää suorittaa tarkastuksen. Jos toimivaltainen viranomainen ilmoittaa hakijalle tarkastuksen suorittamisesta 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, toiminta ei saa alkaa, ennen kuin toimivaltainen viranomainen on ilmoittanut hakijalle, että tämä voi aloittaa toiminnan. Jos toimivaltainen viranomainen ei ole ilmoittanut hakijalle tarkastuksen suorittamisesta 60 päivän kuluessa rekisteröintilomakkeen vastaanottamisesta, hakija voi aloittaa toimintansa.

▼M11

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle vuosittain luettelo rekisteröintilomakkeessa annetuissa tiedoissa tapahtuneista muutoksista. Muutoksista, jotka saattavat vaikuttaa valmistettavien, maahantuotavien tai jaeltavien vaikuttavien aineiden laatuun tai turvallisuuteen, on ilmoitettava välittömästi.

6. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden, jotka ovat aloittaneet toimintansa ennen 22 päivää tammikuuta 2013, on toimitettava rekisteröintilomake toimivaltaiselle viranomaiselle viimeistään 22 päivänä maaliskuuta 2013.

7. Jäsenvaltioiden on lisättävä tämän artiklan 2 kohdan mukaisesti toimitetut tiedot 111 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

8. Tämä artikla ei rajoita 111 artiklan soveltamista.

52 b artikla

1. Sen estämättä, mitä 2 artiklan 1 kohdassa säädetään, ja rajoittamatta VII osaston säännösten soveltamista, jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että unionin alueelle tulleita lääkkeitä, joita ei ole tarkoitus saattaa unionin markkinoille, ei päästetä liikkeelle, jos on riittävät perusteet epäillä, että kyseiset lääkkeet on väärennetty.

2. Sen vahvistamiseksi, mitkä tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetut tarvittavat toimenpiteet ovat, komissio voi hyväksyä delegoiduilla säädöksillä 121 a artiklan mukaisesti ja 121 b ja 121 c artiklassa säädettyjä ehtoja noudattaen tämän artiklan 1 kohdan säännöksiä täydentäviä toimenpiteitä, jotka koskevat huomioon otettavia perusteita ja tehtäviä tarkastuksia arvioitaessa, ovatko lääkkeet, jotka ovat tulleet unionin alueelle mutta jotka eivät ole tarkoitettu markkinoille saatettaviksi, mahdollisesti väärennettyjä.

▼B

53 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan lisäksi homeopaattisiin lääkkeisiin.

V OSASTO

LÄÄKKEIDEN MERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

54 artikla

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

▼M4

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

▼B

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

c) lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;

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

▼M4

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

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

▼B

g) erityisvaroitus, jos se on tarpeen asianomaiselle lääkkeelle;

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

i) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet;

▼M4

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

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

▼B

l) lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan numero;

m) valmistajan eränumero;

▼M4

n) ilman lääkemääräystä myytävien lääkkeiden käyttöohjeet;

▼M11

o) radiofarmaseuttisia lääkkeitä lukuun ottamatta 54 a artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden turvaominaisuudet, joiden ansiosta tukkukauppiaat ja henkilöt, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä yleisölle, voivat

— tarkastaa lääkkeiden aitouden; ja

— tunnistaa yksittäiset pakkaukset;

sekä ulomman päällyksen peukaloinnin paljastava mekanismi.

▼M11

54 a artikla

1. Lääkemääräystä edellyttävissä lääkkeissä on oltava 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet, ellei niitä ole sisällytetty tämän artiklan 2 kohdan b alakohdassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti laadittuun luetteloon.

Ilman lääkemääräystä saatavissa lääkkeissä ei saa olla 54 artiklan o alakohdassa tarkoitettuja turvaominaisuuksia, ellei niitä ole poikkeuksina sisällytetty tämän artiklan 2 kohdan b alakohdassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti laadittuun luetteloon sen jälkeen, kun niihin on arvioitu liittyvän väärentämisriski.

2. Komissio hyväksyy 121 a artiklassa tarkoitetuilla delegoiduilla säädöksillä 121 b ja 121 c artiklassa säädettyjen ehtojen mukaisesti 54 artiklan o alakohtaa täydentäviä toimenpiteitä 54 artiklan o alakohdassa tarkoitettuja turvaominaisuuksia koskevien yksityiskohtaisten sääntöjen vahvistamiseksi.

Näillä delegoiduilla säädöksillä vahvistetaan

a) edellä 54 artiklan o alakohdassa tarkoitettujen aitouden tarkastamisen ja yksittäisten pakkausten tunnistamisen mahdollistavan yksilöllisen tunnisteen ominaisuudet ja tekniset vaatimukset. Turvaominaisuuksia käyttöön otettaessa on niiden kustannustehokkuuteen kiinnitettävä asianmukaista huomiota;

▼C3

b) edellä 1 kohdassa tarkoitetut luettelot lääkkeistä tai tuoteryhmistä, joissa lääkemääräystä edellyttävien lääkkeiden osalta ei saa olla ja ilman lääkemääräystä saatavien lääkkeiden osalta on oltava 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet, ottaen huomioon lääkkeisiin tai lääkeryhmiin liittyvä väärentämisriski sekä väärentämisestä aiheutuvat riskit. Tätä tarkoitusta varten käytetään vähintään seuraavia perusteita:

▼M11

i) lääkkeen hinta ja myyntimäärä

ii) aikaisemmin unionissa ja kolmansissa maissa ilmoitettujen lääkevääreennöstapausten lukumäärä ja esiintymistiheys sekä todettujen tapausten lukumäärän ja esiintymistiheyden tähänastinen kehitys

iii) kyseisten lääkkeiden erityisluonne

iv) hoidettavien sairauksien vakavuus

v) muut mahdolliset kansanterveydelliset vaarat;

c) komissiolle ilmoittamista koskevat 4 kohdassa säädetyt menettelyt sekä nopea menettely näiden ilmoitusten arviointia ja b alakohdan soveltamiseksi tehtäviä päätöksiä varten;

d) yksityiskohtaiset säännöt, joiden mukaisesti valmistajat, tukkukauppiaat, apteekkihenkilöstö ja henkilöt, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä yleisölle, sekä toimivaltaiset viranomaiset voivat tarkastaa 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet. Näiden yksityiskohtaisten säännösten on mahdollistettava kunkin toimitetun, 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetuilla turvaominaisuuksilla varustetun lääkepakkauksen aitouden tarkastaminen, ja niissä on määritettävä missä laajuudessa tällainen tarkastaminen on tehtävä. Kyseisiä yksityiskohtaisia säännöksiä vahvistettaessa on otettava huomioon jäsenvaltioiden jakeluketjujen erityispiirteet ja tarve varmistaa, että tarkastustoimenpiteiden vaikutus jakeluketjujen yksittäisiin toimijoihin on oikeasuhteinen;

▼M11

e) säännökset, jotka koskevat niiden järjestelmien perustamista, ylläpitoa ja saavutettavuutta, joihin tallennetaan tietoja 54 artiklan o alakohdassa säädetyistä turvaominaisuuksista, jotka mahdollistavat lääkkeiden aitouden tarkastamisen ja niiden tunnistamisen. Tallennusjärjestelmän kustannuksista vastaavat turvaominaisuuksin varustettujen lääkkeiden valmistusluvan haltijat.

3. Komission on otettava edellä 2 kohdassa tarkoitetuissa toimenpiteissä riittävästi huomioon ainakin seuraavat seikat:

a) unionin lainsäädännössä säädetty henkilötietojen suoja;

b) liikesalaisuuksiin liittyvien tietojen suojaamiseen liittyvät oikeutetut edut;

c) turvaominaisuuksien käyttämisestä saatavien tietojen omistusoikeus ja luottamuksellisuus; ja

d) toimenpiteiden kustannustehokkuus.

4. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava komissiolle käsikauppalääkkeistä, joita niiden arvioinnin mukaan saatetaan väärentää, ja ne voivat ilmoittaa komissiolle lääkkeistä, joihin ei katsota liittyvän väärentämisen riskiä, tämän artiklan 2 kohdan b alakohdassa vahvistettujen perusteiden mukaisesti.

5. Jäsenvaltio voi korvauksiin tai lääketurvatoimintaan liittyvissä tarkoituksissa ulottaa 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetun yksilöllisen tunnisteen soveltamisalan koskemaan mitä tahansa lääkemääräystä edellyttäviä lääkkeitä tai korvattavia lääkkeitä.

Jäsenvaltio voi lääkkeiden korvattavuuteen, lääketurvatoimintaan tai farmakoepidemiologiaan liittyvissä tarkoituksissa käyttää tämän artiklan 2 kohdan e alakohdassa tarkoitettuun tallennusjärjestelmään sisältyviä tietoja korvauksiin.

Jäsenvaltio voi potilasturvallisuuden varmistamiseksi ulottaa 54 artiklan o alakohdassa tarkoitetun peukaloinnin paljastavan mekanismin soveltamisalan koskemaan mitä tahansa lääkkeitä.

▼B

55 artikla

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

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

▼M4

— lääkkeen nimi 54 artiklan a alakohdassa säädetyllä tavalla,

▼B

— markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimi,

— viimeinen käyttöpäivä,

— eränumero.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— annostelutapa,

— viimeinen käyttöpäivä,

— eränumero,

— sisältö painona, tilavuutena tai yksikköinä.

56 artikla

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

▼M4

56 a artikla

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

▼B

57 artikla

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

— lääkkeen hinta,

— sosiaaliturvajärjestelmien korvausehdot,

— potilaalle luovutuksen oikeudellinen muoto VI osaston mukaisesti,

▼M11

— aitous ja tunnistaminen 54 a artiklan 5 kohdan mukaisesti.

▼M4

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

▼B

58 artikla

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

▼M4

59 artikla

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

a) lääkkeen tunnistamiseksi:

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

ii) farmakoterapeuttinen luokka tai vaikutustapa potilaalle helposti ymmärrettävin käsittein;

b) terapeuttiset käyttöaiheet;

c) tiedot, jotka ovat tarpeellisia ennen lääkkeen nauttimista:

i) vasta-aiheet,

ii) tarpeelliset käyttöä koskevat varotoimenpiteet,

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

iv) erityisvaroitukset;

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

i) annostus,

ii) antotapa ja tarvittaessa antoreitti,

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

ja tarvittaessa valmisteen luonteen mukaan:

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

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

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

vii) tarvittaessa maininta vierotusoireiden vaarasta,

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

▼M10

e) kuvaus haittavaikutuksista, joita voi esiintyä käytettäessä lääkettä tavanomaiseen tapaan, ja tarvittaessa suoritettavat toimenpiteet,

▼M4

f) pakkauksessa osoitettu viimeinen käyttöpäivä sekä:

i) varoitus lääkkeen käyttämisestä kyseisen päivän jälkeen,

ii) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,

iii) tarvittaessa varoitus näkyvistä pilaantumisen merkeistä,

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

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

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

vii) valmistajan nimi ja osoite,

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

h) päivä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu.

▼M10

Kun on kyse asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklassa tarkoitettuun luetteloon sisältyvästä lääkkeestä, on lisäksi esitettävä maininta ”Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.” Lausuntoa edeltää asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklassa tarkoitettu musta symboli, ja sen perässä on asiaan kuuluva selittävä vakiolause.

Kaikkiin lääkkeisiin on sisällytettävä vakioteksti, jolla potilaita pyydetään nimenomaisesti ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista lääkärille, farmaseutille, terveydenhuollon ammattihenkilöstölle tai suoraan 107 a artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun kansalliseen omaehtoiseen ilmoitusjärjestelmään ja jossa kerrotaan käytettävissä olevat eri ilmoitustavat (sähköinen ilmoitus, postiosoite ja/tai muut tavat) 107 a artiklan 1 kohdan toisen alakohdan mukaisesti.

▼M4

2. Edellä 1 kohdan c alakohdassa säädetyssä luettelossa on:

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Komissio toimittaa viimeistään 1 päivänä tammikuuta 2013 Euroopan parlamentille ja neuvostolle arviointikertomuksen valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen nykyisistä puutteista sekä keinoista niiden korjaamiseksi niin, että ne vastaavat paremmin potilaiden ja terveydenhuollon ammattihenkilöstön tarpeita. Komissio tekee kertomuksen perusteella ja sidosryhmiä kuultuaan tarvittaessa ehdotuksia mainittujen asiakirjojen luettavuuden, ulkoasun ja sisällön parantamiseksi.

▼B

60 artikla

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

61 artikla

▼M4

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

▼B

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

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

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

62 artikla

Ulommaiseen päällykseen ja pakkausselosteeseen voi sisältyä merkkejä tai kuvamerkkejä, joiden tehtävänä on selventää tiettyjä 54 artiklassa ja 59 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tietoja ja muita valmisteen ominaisuuksista laaditun yhteenvedon kanssa yhteensopivia tietoja, jotka ovat hyödyllisiä ►M4 potilaalle ◄, lukuun ottamatta luonteeltaan myynninedistämiseen tähtääviä osia.

▼B

63 artikla

▼M12

1. Edellä 54, 59 ja 62 artiklassa tarkoitetut merkinnät on laadittava sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla virallisella kielellä.

▼B

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

▼M4

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

▼M12

2. Pakkausseloste on laadittava ja suunniteltava siten, että se on selkeä ja ymmärrettävä ja käyttäjä osaa toimia sen edellyttämällä tavalla, tarvittaessa terveydenhuollon ammattihenkilöiden avustamana. Pakkausselosteen on oltava helposti luettava sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla virallisella kielellä.

▼M4

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

▼M12

3. Jos lääkettä ei ole tarkoitettu toimitettavaksi suoraan potilaalle tai jos lääkkeen osalta ilmenee vakavia saatavuusongelmia, toimivaltaiset viranomaiset voivat ihmisten terveyden turvaamiseksi tarpeellisina pitämiään toimenpiteitä noudattaen myöntää vapautuksen velvoitteesta ilmoittaa tietyt tiedot merkinnöissä ja pakkausselosteessa. Ne voivat myös myöntää täydellisen tai osittaisen vapautuksen velvoitteesta laatia merkinnät ja pakkausseloste sen jäsenvaltion, jossa lääke saatetaan markkinoille, tämän direktiivin soveltamiseksi ilmoittamalla yhdellä tai useammalla virallisella kielellä.

▼B

64 artikla

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

▼M4

65 artikla

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

a) tiettyjen erityisvaroitusten muotoilemista tiettyjä lääkeryhmiä varten,

b) itsehoidossa tarvittavia erityisiä tietoja,

c) merkintöjen ja pakkausselosteen luettavuutta,

▼M4

d) lääkkeiden tunnistamismenetelmiä ja alkuperäisyyden toteamismenetelmiä,

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

f) edellä 57 artiklan täytäntöönpanoa koskevia yhdenmukaistettuja yksityiskohtaisia sääntöjä.

▼B

66 artikla

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

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

3. Lääkepullon kyljessä olevassa merkinnässä on oltava seuraavat tiedot:

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

— erätunniste ja viimeinen kelpoisuuspäivämäärä,

— kansainvälinen radioaktiivisuuden tunnus,

▼M4

— valmistajan nimi ja osoite,

▼B

— radioaktiivisuuden määrä siten kuin 2 kohdassa kuvataan.

67 artikla

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

68 artikla

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

▼B

69 artikla

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

▼M4

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

▼B

— rekisteröinnin haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite,

— annostelutapa ja, mikäli tarpeen, annostelureitti,

— viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi),

— lääkemuoto,

— myyntipakkauksen sisältö,

— erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on,

— erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla,

— valmistajan eränumero,

— rekisteröintinumero,

— homeopaattinen lääke ”ilman hyväksyttyjä terapeuttisia käyttötarkoituksia”,

▼M4

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

▼B

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

— lääkkeen hinnan,

— sosiaalivakuutuslaitosten korvausehdot.

VI OSASTO

LÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

70 artikla

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

— lääkemääräystä edellyttävään lääkkeeseen,

— lääkkeeseen, josta ei edellytetä lääkemääräystä.

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

▼B

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

▼M4

a) uusittavalla tai muulla kuin uusittavalla lääkemääräyksellä toimitettavat lääkkeet;

▼B

b) erityislääkemääräystä edellyttävät lääkkeet;

▼M4

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

▼B

71 artikla

1. Lääkkeiltä edellytetään lääkemääräys, jos

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

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

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

— lääkäri tavallisesti määrää niitä parenteraalisesti annettaviksi.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

b) muut määrittelemänsä käyttöolosuhteet.

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

72 artikla

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

73 artikla

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

▼M4

74 artikla

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

74 a artikla

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

▼B

75 artikla

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

VII OSASTO

▼M11

LÄÄKKEIDEN TUKKUKAUPPA JA VÄLITTÄMINEN

▼B

76 artikla

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

▼M4

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

▼M11

3. Kaikkien jakelijoiden, jotka eivät ole myyntiluvan haltijoita ja jotka tuovat lääkettä toisesta jäsenvaltiosta, on ilmoitettava aikomuksestaan maahantuoda lääkettä myyntiluvan haltijalle ja toimivaltaiselle viranomaiselle siinä jäsenvaltiossa, johon lääkettä maahantuodaan. Toimivaltaiselle viranomaiselle annettava ilmoitus lääkkeistä, joille ei ole myönnetty myyntilupaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, ei rajoita kyseisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisten lisämenettelyjen soveltamista eikä maksujen suorittamista toimivaltaisille viranomaisille ilmoitusten käsittelystä.

4. Jakelijan on annettava myyntiluvan haltijalle ja virastolle tämän artiklan 3 kohdassa tarkoitettu ilmoitus lääkkeistä, joille on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. Virastolle on suoritettava maksu, joka käytetään sen varmistamiseen, että lääkkeitä koskevan yhteisön lainsäädännön ja myyntilupien edellytyksiä noudatetaan.

▼B

77 artikla

▼M11

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden tukkukauppa edellyttää lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamista koskevaa lupaa, jossa mainitaan jäsenvaltion alueella sijaitsevat tilat, joissa lupa on voimassa.

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Jäsenvaltioiden on lisättävä tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettua lupaa koskevat tiedot 111 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan. Komission tai minkä tahansa jäsenvaltion pyynnöstä jäsenvaltioiden on toimitettava kaikki tarpeelliset tiedot niistä yksittäisistä luvista, jotka ne ovat myöntäneet tämän artiklan 1 kohdan mukaisesti.

5. Lääkkeiden tukkukauppatoiminnan harjoittamiseen luvan saaneiden henkilöiden valvonnasta sekä tukkukaupan tilojen tarkastamisesta vastaa se jäsenvaltio, joka on myöntänyt toimiluvan alueellaan sijaitseville tiloille.

▼B

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

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

78 artikla

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

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

79 artikla

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

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

▼B

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

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

80 artikla

Tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan haltijan on täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

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

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

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

▼M11

c a) varmistettava, että niiden vastaanottamat lääkkeet eivät ole väärennettyjä, tarkastamalla päällyksen turvaominaisuudet 54 a artiklan 2 kohdassa tarkoitettujen delegoiduissa säädöksissä säädettyjen vaatimusten mukaisesti;

▼B

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

▼M11

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

— päivämäärä,

— lääkkeen nimi,

— vastaanotettu, toimitettu tai välitetty määrä,

— toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite, tapauskohtaisesti;

— lääkkeen eränumero ainakin tuotteista, joissa on 54 artiklan o alakohdassa tarkoitettu turvaominaisuus.

▼B

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

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

▼M11

h) pidettävä yllä laatujärjestelmää, jossa esitetään niiden toimintaan liittyvät vastuut, prosessit ja riskinhallintatoimenpiteet;

i) ilmoitettava välittömästi toimivaltaiselle viranomaiselle ja tarvittaessa myyntiluvan haltijalle vastaanottamistaan tai niille tarjotuista lääkkeistä, joiden ne toteavat tai epäilevät olevan lääkeväärennöksiä.

Sovellettaessa b alakohtaa, ja kun lääke on hankittu toiselta tukkukauppiaalta, tukkukauppaluvan haltijoiden on varmistettava, että lääkkeen toimittava tukkukauppias noudattaa hyvien jakelutapojen periaatteita ja yleisohjeita. Tähän sisältyy myös sen varmistaminen, onko tukkukauppiaalla tukkukauppalupa.

Jos lääke on hankittu valmistajalta tai maahantuojalta, tukkukauppaluvan haltijoiden on varmistettava, että valmistajalla tai maahantuojalla on valmistuslupa.

Jos lääke on hankittu välittäjän kautta, tukkukauppaluvan haltijoiden on varmistettava, että kyseinen välittäjä täyttää tässä direktiivissä asetetut vaatimukset.

▼M4

81 artikla

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

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

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

▼B

82 artikla

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

— päivämäärä,

▼M4

— lääkkeen nimi ja lääkemuoto,

▼B

— toimitettu määrä,

— toimittajan sekä vastaanottajan nimi ja osoite,

▼M11

— lääkkeen eränumero ainakin lääkkeistä, joissa on 54 artiklan o kohdassa tarkoitetut turvaominaisuudet.

▼B

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

83 artikla

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

— huumaus- ja psykotrooppisiin aineisiin alueellaan,

— verestä peräisin oleviin lääkkeisiin,

— immunologisiin lääkkeisiin,

— radiofarmaseuttisiin valmisteisiin.

▼M4

84 artikla

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

85 artikla

Tätä osastoa sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin.

▼M12

85 a artikla

Jos kyseessä on lääkkeiden tukkukauppa kolmansiin maihin, 76 artiklaa ja 80 artiklan ensimmäisen kohdan c alakohtaa ei sovelleta. Lisäksi 80 artiklan ensimmäisen kohdan b ja ca alakohtaa ei sovelleta, jos lääke on vastaanotettu suoraan jostain kolmannesta maasta, mutta sitä ei ole maahantuotu unioniin. Tukkukauppiaiden on kuitenkin mainitussa tapauksessa varmistettava, että lääkkeet hankitaan ainoastaan henkilöiltä, joilla on lupa tai oikeus toimittaa lääkkeitä kyseisen kolmannen maan sovellettavien säännösten ja hallinnollisten määräysten mukaisesti. Kun tukkukauppiaat toimittavat lääkkeitä kolmansissa maissa oleville henkilöille, niiden on varmistettava, että toimitukset tehdään ainoastaan henkilöille, joilla on lupa tai oikeus vastaanottaa lääkkeitä tukkukauppaa tai yleistä jakelua varten kyseisen kolmannen maan sovellettavien säännösten ja hallinnollisten määräysten mukaisesti. Edellä 82 artiklassa asetettuja vaatimuksia sovelletaan lääkkeiden toimittamiseen kolmansiin maihin henkilöille, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä yleisölle.

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

▼M11

85 b artikla

1. Lääkkeiden välittäjien on varmistettava, että asetuksen (EY) N:o 726/2004 nojalla myönnetty myyntilupa kattaa välitettävät lääkkeet tai niillä on jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten tämän direktiivin mukaisesti myöntämä myyntilupa.

Lääkkeiden välittäjillä on oltava vakituinen osoite ja yhteystiedot unionissa, jotta varmistetaan, että toimivaltaisilla viranomaisilla on tiedossaan niiden tarkat tunniste- ja sijaintitiedot ja että ne voivat olla niihin yhteydessä ja valvoa niiden toimintaa.

Lääkkeiden välittämiseen sovelletaan soveltuvin osin 80 artiklan d–i alakohdassa asetettuja vaatimuksia.

2. Lääkkeitä saavat välittää ainoastaan henkilöt, jotka ovat rekisteröityneet sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa 1 kohdassa tarkoitettu vakituinen osoite sijaitsee. Näiden henkilöiden on toimitettava rekisteröintiä varten ainakin nimensä, toiminimensä ja vakituisen osoitteensa. Välittäjien on ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle ilman tarpeetonta viivytystä näiden tietojen muutoksista.

Lääkkeitä välittävien, jotka ovat aloittaneet toimintansa ennen 22 päivää tammikuuta 2013, on rekisteröidyttävä toimivaltaiselle viranomaiselle viimeistään 22 päivänä maaliskuuta 2013.

Toimivaltaisen viranomaisen on tallennettava ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut tiedot julkiseen rekisteriin.

3. Edellä 84 artiklassa tarkoitetuissa yleisohjeissa on oltava lääkkeiden välittämistä koskevia erityismääräyksiä.

4. Tämä artikla ei rajoita 111 artiklan soveltamista. Kyseisessä 111 artiklassa tarkoitettujen tarkastusten toteuttamisesta vastaa se jäsenvaltio, johon lääkkeiden välittäjä on rekisteröitynyt.

Jos lääkkeiden välittäjä ei noudata tässä artiklassa asetettuja vaatimuksia, toimivaltainen viranomainen voi päättää, että kyseinen henkilö poistetaan 2 kohdassa tarkoitetusta rekisteristä. Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava tästä kyseiselle henkilölle.

VII A OSASTO

ETÄMYYNTI YLEISÖLLE

85 c artikla

1. Rajoittamatta kansallista lainsäädäntöä, jossa kielletään reseptilääkkeiden tarjoaminen etämyyntiin yleisölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla, jäsenvaltioiden on varmistettava, että lääkkeitä tarjotaan etämyyntiin yleisölle teknisiä standardeja ja määräyksiä ja tietoyhteiskunnan palveluja koskevia määräyksiä koskevien tietojen toimittamisessa noudatettavasta menettelystä 22 päivänä kesäkuuta 1998 annetussa direktiivissä 98/34/EY ([1]) määriteltyjen tietoyhteiskunnan palvelujen avulla seuraavin ehdoin:

a) Luonnollisella henkilöllä tai oikeushenkilöllä, joka tarjoaa lääkkeitä myyntiin, on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä yleisölle, myös etämyyntinä, sen jäsenvaltion kansallisen lainsäädännön mukaisesti, johon kyseinen henkilö on sijoittautunut.

([1]) EYVL L 204, 21.7.1998, s. 37.

▼**M11**

b) Edellä a alakohdassa tarkoitettu henkilö on ilmoittanut jäsenvaltiolle, johon kyseinen henkilö on sijoittautunut, ainakin seuraavat tiedot:

i) nimi tai toiminimi sekä toimipaikan, josta näitä lääkkeitä toimitetaan, pysyvä osoite;

ii) päivä, jona lääkkeiden toimittaminen yleisölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla on aloitettu;

iii) tarkoitukseen käytettävän verkkosivuston osoite sekä kaikki verkkosivuston tunnistamiseen tarvittavat tiedot;

iv) tarvittaessa tietoyhteiskunnan palvelujen avulla etämyyntiin tarjottavien lääkkeiden VI osaston mukainen luokittelu.

Tiedot on saatettava tarvittaessa ajan tasalle.

c) Lääkkeet ovat määräjäsenvaltion kansallisen lainsäädännön vaatimusten mukaisia 6 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

d) Rajoittamatta tietoyhteiskunnan palveluja, erityisesti sähköistä kaupankäyntiä, sisämarkkinoilla koskevista tietyistä oikeudellisista näkökohdista 8 päivänä kesäkuuta 2000 annetussa direktiivissä 2000/31/EY (Direktiivi sähköisestä kaupankäynnistä) ([1]) asetettuja tietojen antamista koskevia vaatimuksia verkkosivustolla, jolla tarjotaan lääkkeitä etämyyntiin, on ainakin

i) toimivaltaisen viranomaisen tai b alakohdan mukaisesti ilmoitetun viranomaisen yhteystiedot;

ii) hyperlinkki 4 kohdassa tarkoitetulle sijoittautumisjäsenvaltion verkkosivustolle;

iii) jäljempänä 3 kohdassa tarkoitettu yhteinen tunnus, jonka on oltava selvästi esillä verkkosivuston jokaisella sivulla, joka liittyy lääkkeiden etämyyntiin yleisölle. Yhteisessä tunnuksessa on oltava hyperlinkki 4 kohdan c alakohdassa tarkoitetussa luettelossa olevan henkilön tietueeseen.

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa kansanterveyden suojelemiseksi ehtoja tietoyhteiskunnan palvelujen avulla etämyyntiin yleisölle tarjottavien lääkkeiden vähittäisjakelulle niiden alueella.

3. On otettava käyttöön yhteinen tunnus, joka on tunnistettavissa kaikkialla unionissa, mahdollistaen kuitenkin sen jäsenvaltion tunnistamisen, johon lääkkeitä etämyyntiin yleisölle tarjoava henkilö on sijoittautunut. Tunnuksen on oltava selvästi esillä verkkosivustoilla, jotka tarjoavat lääkkeitä etämyyntiin 1 kohdan d alakohdan mukaisesti.

Jotta tätä yhteistä tunnusta käytetään yhdenmukaisesti, komissio hyväksyy täytäntöönpanosäädöksiä, jotka koskevat

a) teknisiä, sähköisiä ja suojausta koskevia vaatimuksia, joiden avulla voidaan tarkastaa yhteisen tunnuksen aitous;

([1]) EYVL L 178, 17.7.2000, s. 1.

▼**M11**

b) yhteisen tunnuksen mallia.

Näitä täytäntöönpanosäädöksiä on tarvittaessa muutettava tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 121 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

4. Kunkin jäsenvaltion on perustettava verkkosivusto, joka sisältää ainakin seuraavat osiot:

a) tietoa kansallisesta lainsäädännöstä, jota sovelletaan lääkkeiden tarjoamiseen etämyyntiin tietoyhteiskunnan palvelujen avulla, mukaan luettuna tieto siitä, että lääkkeiden luokittelussa ja niiden toimitusehdoissa voi olla jäsenvaltiokohtaisia eroja;

b) tietoa yhteisen tunnuksen tarkoituksesta;

c) luettelo henkilöistä, jotka tarjoavat lääkkeitä etämyyntiin yleisölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla 1 kohdan mukaisesti, sekä näiden verkkosivustojen osoitteet;

d) taustatietoa yleisölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla laittomasti toimitettavien lääkkeiden riskeistä.

Verkkosivustolla on oltava hyperlinkki 5 kohdassa tarkoitetulle verkkosivustolle.

5. Viraston on perustettava verkkosivusto, jolla annetaan 4 kohdan b ja d alakohdassa tarkoitetut tiedot sekä tietoa lääkeväärennöksiin sovellettavasta unionin lainsäädännöstä ja jossa on hyperlinkkejä 4 kohdassa tarkoitetuille jäsenvaltioiden verkkosivustoille. Viraston verkkosivustolla on nimenomaisesti mainittava, että jäsenvaltioiden verkkosivustot sisältävät tietoa henkilöistä, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä etämyyntinä yleisölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla asianomaisessa jäsenvaltiossa.

6. Jäsenvaltioiden on myös toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että muihin kuin 1 kohdassa tarkoitettuihin henkilöihin, jotka tarjoavat lääkkeitä etämyyntinä yleisölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla ja toimivat jäsenvaltioiden alueella, kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia, sanotun kuitenkaan rajoittamatta direktiivin 2000/31/EY ja tässä osastossa asetettujen vaatimusten soveltamista.

85 d artikla

Komissio käynnistää tai edistää yhteistyössä viraston ja jäsenvaltioiden viranomaisten kanssa suurelle yleisölle suunnattuja tiedotuskampanjoita lääkeväärennösten vaaroista, sanotun kuitenkaan rajoittamatta jäsenvaltioiden toimivaltaa. Tiedotuskampanjoilla lisätään kuluttajien tietämystä etämyyntinä yleisölle tietoyhteiskunnan palvelujen avulla laittomasti toimitettavien lääkkeiden riskeistä sekä yhteisen tunnuksen toiminnasta, jäsenvaltioiden verkkosivustoista ja viraston verkkosivustosta.

▼B

VIII OSASTO

LÄÄKEMAINONTA

86 artikla

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

— yleinen lääkemainonta,

— lääkkeiden määräämiseen tai luovuttamiseen oikeutetuille henkilöille suunnattu lääkemainonta,

— lääke-esittelijöiden käynnit lääkkeiden määräämiseen oikeutettujen henkilöiden luona,

— näytteiden toimittaminen,

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

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

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

2. Tämä osasto ei koske:

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

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

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

▼M4

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

▼B

87 artikla

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

▼B

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

3. Lääkemainonnan:

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

— harhaanjohtavuus on kielletty.

▼M4

88 artikla

1. Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaisten lääkkeiden väestölle suunnattu mainonta:

a) jotka VI osaston mukaisesti ovat saatavissa ainoastaan lääkemääräyksellä,

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

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

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

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

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

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

VIII a OSASTO

TIEDOTTAMINEN JA MAINONTA

88 a artikla

Komissio esittää kolmen vuoden kuluessa direktiivin 2004/726/EY voimaantulosta Euroopan parlamentille ja neuvostolle potilas-, kuluttaja-, lääkäri- ja farmasiajärjestöjä sekä jäsenvaltioita ja muita asianosaisia kuultuaan kertomuksen nykyisistä tietokäytännöistä etenkin Internetin osalta sekä niiden riskeistä ja hyödyistä potilaan kannalta.

▼M4

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

▼B

89 artikla

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

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

b) sisällettävä ainakin:

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

— lääkkeen oikean käytön kannalta välttämättömät tiedot,

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

▼M4

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

▼B

90 artikla

Yleinen lääkemainonta ei saa sisältää mitään aineistoa, joka:

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

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

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

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

e) kohdistetaan ainoastaan tai pääasiassa lapsiin;

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

▼B

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

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

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

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

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

▼M4

_____

▼B

91 artikla

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

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

— lääkkeen luovutusluokittelu.

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

▼M4

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

▼B

92 artikla

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

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

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

▼B

93 artikla

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

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

3. Lääke-esittelijöiden on toimitettava 98 artiklan 1 kohdassa tarkoitetulle tutkimuslaitokselle kaikki tiedot mainostamansa lääkkeen käytöstä, erityisesti mahdollisista epätoivotuista vaikutuksista, jotka heidän tapaamansa henkilöt ilmoittavat heille.

94 artikla

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

95 artikla

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

▼B

96 artikla

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

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

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa lisärajoituksia tiettyjen lääkenäytteiden jakelulle.

97 artikla

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

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

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

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

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

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

Jokainen jäsenvaltio päättää kumman ensimmäisessä alakohdassa säädetyistä vaihtoehdosta se valitsee.

▼B

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

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

— vaatia lisäksi oikaisun julkaisemista.

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

98 artikla

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

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on:

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

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

99 artikla

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

▼M4

100 artikla

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

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

▼M10

IX OSASTO

LÄÄKETURVATOIMINTA

1 LUKU

Yleiset säännökset

101 artikla

1. Jäsenvaltioilla on oltava lääketurvajärjestelmä lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien suorittamista ja unionin lääketurvatoimintaan osallistumista varten.

Lääketurvajärjestelmää on käytettävä tietojen keräämiseksi lääkkeiden vaaroista, jotka liittyvät potilaiden terveyteen tai kansanterveyteen. Tietoja on kerättävä erityisesti lääkkeen myyntiluvan mukaisesta käytöstä kuten myös muusta kuin myyntiluvan mukaisesta käytöstä aiheutuvista, ihmiseen kohdistuvista haittavaikutuksista sekä työperäiseen altistumiseen liittyvistä ihmisellä ilmenevistä haittavaikutuksista.

2. Jäsenvaltioiden on 1 kohdassa tarkoitetun lääketurvajärjestelmän avulla arvioitava kaikki tiedot tieteellisesti, harkittava vaihtoehtoja riskien minimoimiseksi ja ehkäisemiseksi ja ryhdyttävä tarvittaessa myyntilupaa koskeviin sääntelytoimiin. Niiden on tarkastettava lääketurvajärjestelmänsä säännöllisesti ja ilmoitettava tulokset komissiolle viimeistään 21 päivänä syyskuuta 2013 ja sen jälkeen kahden vuoden välein.

3. Kunkin jäsenvaltion on nimettävä toimivaltainen viranomainen huolehtimaan lääketurvatoimintaan liittyvistä tehtävistä.

4. Komissio voi kehottaa jäsenvaltioita osallistumaan lääketurvatoiminnan teknisten toimenpiteiden kansainväliseen yhdenmukaistamiseen ja standardointiin liittyvään toimintaan, jota virasto koordinoi.

102 artikla

Jäsenvaltioiden on

a) ryhdyttävä tarpeellisiin toimenpiteisiin potilaiden, lääkäreiden, farmaseuttien ja terveydenhuollon muun ammattihenkilöstön kannustamiseksi ilmoittamaan epäillyistä haittavaikutuksista kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle; näihin tehtäviin voivat osallistua tarvittaessa kuluttajajärjestöt, potilasjärjestöt ja terveydenhuollon ammattihenkilöstöä edustavat järjestöt;

▼**M10**

b) helpotettava ilmoitusten saantia potilailta luomalla myös muita kuin verkkopohjaisia ilmoitusmahdollisuuksia;

c) toteutettava kaikki asianmukaiset toimenpiteet täsmällisten ja todennettavissa olevien tietojen saamiseksi epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tieteellistä arviointia varten;

d) varmistettava, että yleisö saa hyvissä ajoin tärkeät tiedot lääkkeen käyttöön liittyvistä lääketurvaepäilyistä www-portaalin ja tarvittaessa muiden tiedotuskanavien välityksellä;

e) varmistettava tiedonkeruumenetelmien ja tarvittaessa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten seurannan avulla, että toteutetaan kaikki asianmukaiset toimenpiteet, joiden avulla voidaan selvästi tunnistaa jokainen sellainen niiden alueella määrättävä, jaeltava tai myytävä biologinen lääke, josta on tehty epäiltyjä haittavaikutuksia koskeva ilmoitus, ottaen huomioon lääkkeen 1 artiklan 20 kohdan mukainen nimi ja eränumero;

f) toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että myyntiluvan haltijaan, joka ei täytä tässä osastossa vahvistettuja velvoitteita, kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia.

Ensimmäisen kohdan a ja e alakohdan soveltamiseksi jäsenvaltiot voivat asettaa lääkäreille, farmaseuteille ja muulle terveydenhuollon ammattihenkilöstölle erityisiä velvoitteita.

103 artikla

Jäsenvaltio voi siirtää minkä tahansa sille tämän artiklan nojalla kuuluvan tehtävän toisen jäsenvaltion tehtäväksi tämän kirjallisella suostumuksella. Jäsenvaltio ei saa edustaa useampaa kuin yhtä muuta jäsenvaltiota.

Tehtävän siirtävän jäsenvaltion on ilmoitettava siirrosta kirjallisesti komissiolle, virastolle ja kaikille muille jäsenvaltioille. Siirtävän jäsenvaltion ja viraston on julkaistava tämä tieto.

104 artikla

1. Myyntiluvan haltijalla on lääketurvatoimintaan liittyvien tehtävien suorittamista varten oltava käytössään asianomaisen jäsenvaltion 101 artiklan 1 kohdassa säädettyä lääketurvajärjestelmää vastaava lääketurvajärjestelmä.

2. Myyntiluvan haltijan on 1 kohdassa tarkoitetun lääketurvajärjestelmän avulla arvioitava kaikki tiedot tieteellisesti, harkittava vaihtoehtoja riskien minimoimiseksi ja ehkäisemiseksi ja toteutettava tarvittaessa asianmukaisia toimenpiteitä.

Myyntiluvan haltijan on tarkastettava lääketurvajärjestelmänsä säännöllisesti. Myyntiluvan haltijan on lisättävä lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon tiedote tarkastuksen tärkeimmistä havainnoista ja varmistettava, että tulosten perusteella tehdään ja pannaan täytäntöön korjausten tekemiseksi tarvittava toimintasuunnitelma. Tiedote voidaan poistaa korjausten tekemisen jälkeen.

▼M10

3. Lääketurvajärjestelmässä myyntiluvan haltijan on

a) huolehdittava siitä, että sillä on pysyvästi ja jatkuvasti käytössään lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö, jolla on asianmukainen pätevyys;

b) pidettävä yllä lääketurvajärjestelmän kantatiedostoa, jonka on oltava saatavilla pyynnöstä;

c) pidettävä yllä riskinhallintajärjestelmää kutakin lääkettä varten;

d) seurattava tuloksia riskinminimointitoimenpiteistä, jotka sisältyvät riskinhallintasuunnitelmaan tai jotka ovat 21 a, 22 tai 22 a artiklan mukaisesti vahvistettuja myyntilupaan liittyviä ehtoja;

e) päivitettävä riskinhallintajärjestelmää ja seurattava lääketurvatietoja sen määrittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä, ovatko riskit muuttuneet tai onko lääkkeiden riski–hyötysuhde muuttunut.

Ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikan ja toimipaikan on oltava unionin alueella, ja hänen on vastattava lääketurvajärjestelmän perustamisesta ja ylläpidosta. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön nimi ja yhteystiedot toimivaltaiselle viranomaiselle sekä virastolle.

▼M16

Poiketen siitä, mitä toisessa alakohdassa säädetään, jos myyntiluvan myöntää Pohjois-Irlannin osalta toimiva Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen, ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön asuinpaikka ja toimipaikka voi olla muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa. Tätä alakohtaa ei sovelleta, jos myyntiluvan haltijalla on jo käytössään pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, jolla on asuinpaikka ja toimipaikka unionissa, 20 päivänä huhtikuuta 2022.

▼M10

4. Sen estämättä, mitä 3 kohdassa säädetään, kansalliset toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää nimeämään kansallisen tason lääketurvatoiminnasta vastaavan yhteyshenkilön, joka raportoi lääketurvatoiminnasta vastaavalle pätevyysvaatimukset täyttävälle henkilölle.

104 a artikla

1. Ennen 21 päivää heinäkuuta 2012 myönnettyjen myyntilupien haltijoita ei ole 104 artiklan 3 kohdan c alakohdasta poiketen velvoitettava pitämään yllä riskinhallintajärjestelmää kutakin lääkettä varten, sanotun kuitenkaan rajoittamatta tämän artiklan 2, 3 ja 4 kohdan soveltamista.

2. Kansallinen toimivaltainen viranomainen voi edellyttää, että myyntiluvan haltija käyttää direktiivin 104 artiklan 3 kohdan c alakohdassa tarkoitettua riskinhallintajärjestelmää, jos epäillään olevan riskejä, jotka vaikuttavat myyntiluvan saaneen lääkkeen riski–hyötysuhteeseen. Tätä varten kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on myös vaadittava myyntiluvan haltijaa esittämään yksityiskohtainen kuvaus riskinhallintajärjestelmästä, jonka se aikoo ottaa käyttöön kyseistä lääkettä varten.

▼M10

Tällaisen velvoitteen asettaminen on perusteltava asianmukaisesti, se on annettava tiedoksi kirjallisesti ja siihen on sisällytettävä aikataulu yksityiskohtaisen kuvauksen antamiselle riskinhallintajärjestelmästä.

3. Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on annettava myyntiluvan haltijalle mahdollisuus esittää viranomaisen ilmoittamassa määräajassa velvoitteen asettamista koskevia kirjallisia huomautuksia, jos myyntiluvan haltija tätä pyytää 30 päivän kuluessa velvoitetta koskevan kirjallisen ilmoituksen vastaanottamisesta.

4. Myyntiluvan haltijan antamien kirjallisten huomautusten pohjalta kansallinen toimivaltainen viranomainen joko peruuttaa tai vahvistaa velvoitteen. Jos kansallinen toimivaltainen viranomainen vahvistaa velvoitteen, myyntilupaa muutetaan vastaavasti siten, että riskinhallintajärjestelmässä toteutettavat toimenpiteet sisältyvät siihen 21 a artiklan a alakohdassa tarkoitettuina myyntiluvan ehtoina.

105 artikla

Kansalliset toimivaltaiset viranomaiset valvovat jatkuvasti lääketurvatoimintaan, viestintäverkkojen toimintaan ja markkinoiden valvontaan liittyviin toimintoihin tarkoitettujen varojen hoitoa riippumattomuutensa varmistamiseksi lääketurvatoimintatehtävien suorittamisessa.

Ensimmäisen kohdan säännökset eivät sulje pois sitä, että kansalliset toimivaltaiset viranomaiset perivät myyntiluvan haltijoilta maksuja tällaisten toimintojen toteuttamisesta, edellyttäen että varmistetaan ehdottomasti näiden viranomaisten toiminnan riippumattomuus lääketurvatoimintatehtävien suorittamisessa.

2 LUKU

Avoimuus ja tiedottaminen

106 artikla

Kunkin jäsenvaltion on perustettava kansallinen lääkkeitä käsittelevä www-portaali ja pidettävä sitä yllä, ja portaalin on oltava yhteydessä asetuksen (EY) N:o 726/2004 26 artiklan mukaisesti perustettuun Euroopan lääkealan www-portaalin. Jäsenvaltioiden on asetettava julkisesti saataville lääkkeitä käsittelevien kansallisten www-portaalien kautta ainakin seuraavat tiedot:

a) julkiset arviointilausunnot ja yhteenvedot niistä

b) valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet

c) yhteenveto sellaisten lääkkeiden riskinhallintasuunnitelmista, joille on myönnetty myyntilupa tämän direktiivin mukaisesti

d) luettelo asetuksen (EY) N:o 726/2004 23 artiklassa tarkoitetuista lääkkeistä

e) tieto eri tavoista, joilla terveydenhuollon ammattihenkilöstö ja potilaat voivat ilmoittaa lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, asetuksen (EY) N:o 726/2004 25 artiklassa tarkoitetut www-pohjaiset jäsennellyt lomakkeet mukaan luettuina.

▼**M10**

106 a artikla

1. Kun myyntiluvan haltija aikoo antaa yleisen tiedonannon lääkkeen käyttöön liittyvistä lääketurvaepäilyjä koskevista tiedoista, sen on viipymättä ja joka tapauksessa tiedonannon antamisajankohtana tai ennen tiedonannon antamista ilmoitettava asiasta kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, virastolle sekä komissiolle.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että yleisölle annettavat tiedot esitetään puolueettomasti ja etteivät ne ole harhaanjohtavia.

2. Jäsenvaltioiden, viraston ja komission on ilmoitettava toisilleen lääketurvaepäilyjä koskeviin tietoihin liittyvästä yleisestä tiedonannosta vähintään 24 tuntia ennen sen antamista, ellei kyse ole kansanterveyden suojelun edellyttämästä kiireellisestä tiedonannosta.

3. Silloin, kun on kyse sellaisten lääkkeiden sisältämistä vaikuttavista aineista, joille on myönnetty myyntilupa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, virasto vastaa turvallisuustiedotusten yhteensovittamisesta kansallisten toimivaltaisten viranomaisten välillä ja antaa aikataulut tietojen julkistamista varten.

Viraston yhteensovittamisen puitteissa jäsenvaltioiden on pyrittävä kaikin kohtuullisin keinoin sopimaan yhteisestä asianomaisen lääkkeen turvallisuutta koskevasta tiedotteesta ja yhteisestä aikataulusta niiden jakelua varten. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on viraston pyynnöstä annettava turvallisuustiedotuksia koskevia ohjeita.

4. Kun virasto tai kansalliset toimivaltaiset viranomaiset antavat 2 ja 3 kohdassa tarkoitettuja tietoja, kaikki henkilötiedot ja liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot on poistettava, ellei niiden julkaiseminen ole välttämätöntä kansanterveyden suojelun vuoksi.

3 LUKU

Lääketurvatoimintatietojen kirjaaminen, ilmoittaminen ja arviointi

1 jakso

Epäiltyjen haittavaikutusten kirjaaminen ja ilmoittaminen

107 artikla

1. Myyntiluvan haltijoiden on kirjattava kaikki niiden tietoon unionissa tai kolmansissa maissa saatetut epäillyt haittavaikutukset, riippumatta siitä, ovatko ne potilaiden tai terveydenhuollon ammattihenkilöstön spontaaneja ilmoituksia vai ilmenneet myyntiluvan saamisen jälkeisessä tutkimuksessa.

Myyntiluvan haltijoiden on varmistettava, että kyseiset ilmoitukset ovat unionissa saatavilla yhdestä yhteyspisteestä.

Poiketen siitä, mitä ensimmäisessä kohdassa säädetään, kliinisessä tutkimuksessa ilmenevät epäillyt haittavaikutukset on kirjattava ja ilmoitettava direktiivin 2001/20/EY mukaisesti.

▼**M10**

2. Myyntiluvan haltijat eivät saa kieltäytyä ottamasta tutkittavaksi potilailta ja terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä sähköisesti tai muulla asianmukaisella tavalla saatuja ilmoituksia epäillyistä haittavaikutuksista.

3. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava asetuksen (EY) N:o 726/2004 24 artiklassa tarkoitettuun tietokanta- ja tietojenkäsittelyverkkoon, jäljempänä ”Eudravigilance-tietokanta”, sähköisesti tiedot kaikista epäillyistä vakavista haittavaikutuksista, jotka ilmenevät unionissa ja kolmansissa maissa, 15 päivän kuluessa siitä päivästä, jona asianomainen myyntiluvan haltija sai tapauksen tietoonsa.

Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava Eudravigilance-tietokantaan sähköisesti tiedot kaikista epäillyistä muista kuin vakavista haittavaikutuksista, jotka ilmenevät unionissa, 90 päivän kuluessa siitä päivästä, jona asianomainen myyntiluvan haltija sai tapauksen tietoonsa.

Viraston seurannan kohteena asetuksen (EY) N:o 726/2004 27 artiklan mukaisesti olevien julkaisujen luettelossa tarkoitettuja vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden myyntiluvan haltijoiden ei tarvitse ilmoittaa Eudravigilance-tietokantaan niitä epäiltyjä haittavaikutuksia, jotka mainitaan luetteloidussa lääketieteellisessä kirjallisuudessa, mutta myyntiluvan haltijoiden on seurattava kaikkea muuta lääketieteellistä kirjallisuutta ja ilmoitettava kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

4. Myyntiluvan haltijoiden on luotava menettelyjä täsmällisten ja todennettavissa olevien tietojen saamiseksi epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten tieteellistä arviointia varten. Myyntiluvan haltijoiden on myös kerättävä ilmoituksia koskevia seurantatietoja ja toimitettava päivitykset Eudravigilance-tietokantaan.

5. Myyntiluvan haltijoiden on toimittava yhteistyössä viraston ja jäsenvaltioiden kanssa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten päällekkäisyyksien havaitsemiseksi.

107 a artikla

1. Kunkin jäsenvaltion on ilmoitettava kaikista alueellaan ilmenevistä epäillyistä haittavaikutuksista, joista se saa tiedon terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä ja potilailta. Jäsenvaltioiden on tarpeen mukaan otettava potilaita ja terveydenhuollon ammattihenkilöstöä mukaan saamiensa ilmoitusten seurantaan 102 artiklan c ja e kohdan noudattamiseksi.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että ilmoitukset tällaisista haittavaikutuksista voidaan toimittaa kansallisia lääkealan www-portaaleja käyttäen tai muulla soveltuvalla tavalla.

2. Kun joku myyntiluvan haltija toimittaa ilmoituksia, jäsenvaltiot, joiden alueella epäilty haittavaikutus on ilmennyt, voivat ottaa myyntiluvan haltijan mukaan ilmoitusten seurantaan.

3. Jäsenvaltioiden on toimittava yhteistyössä viraston ja myyntiluvan haltijoiden kanssa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten päällekkäisyyksien havaitsemiseksi.

4. Jäsenvaltioiden on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetut ilmoitukset epäillyistä vakavista haittavaikutuksista sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan 15 päivän kuluessa ilmoitusten vastaanottamisesta.

▼**M10**

Niiden on toimitettava 1 kohdassa tarkoitetut ilmoitukset epäillyistä muista kuin vakavista haittavaikutuksista sähköisesti Eudravigilance-tietokantaan 90 päivän kuluessa ilmoitusten vastaanottamisesta.

Myyntiluvan haltijoiden on tutustuttava ilmoituksiin Eudravigilance-tietokannan kautta.

5. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että niiden tietoon tulleet ilmoitukset lääkkeen käyttöön liittyvästä virheestä johtuvista epäillyistä haittavaikutuksista kirjataan Eudravigilance-tietokantaan sekä asetetaan kyseisessä jäsenvaltiossa potilasturvallisuudesta vastaavien viranomaisten, elinten, järjestöjen ja/tai laitosten saataville. Niiden on myös varmistettava, että kyseisessä jäsenvaltiossa lääkkeistä vastaaville viranomaisille ilmoitetaan epäillyistä haittavaikutuksista, jotka on saatettu kyseisessä jäsenvaltiossa muiden viranomaisten tietoon. Nämä ilmoitukset on esitettävä asianmukaisesti asetuksen (EY) N:o 726/2004 25 artiklassa tarkoitetuissa lomakkeissa.

6. Yksittäiset jäsenvaltiot eivät saa asettaa myyntiluvan haltijoille mitään muita velvollisuuksia lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittamisesta, ellei se ole lääketurvatoimintaa koskevista syistä perusteltua.

2 jakso

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

107 b artikla

1. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava virastolle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, jotka sisältävät

a) lääkkeen hyötyjen ja riskien kannalta merkityksellisten tietojen yhteenvedot, myös tulokset kaikista tutkimuksista, joissa on arvioitu mahdollista vaikutusta myyntilupaan;

b) lääkkeen riski–hyötysuhteen tieteellisen arvioinnin;

c) kaikki lääkkeen myynnin määrää koskevat tiedot ja myyntiluvan haltijalla olevat lääkemääräysten lukumäärää koskevat tiedot, myös arvio lääkkeelle altistuneesta väestöstä.

Edellä b alakohdassa tarkoitetun arvioinnin on perustuttava kaikkiin saatavilla oleviin tietoihin, mukaan lukien tiedot, jotka saadaan muita kuin hyväksyttyjä käyttötarkoituksia ja väestöryhmiä koskevista kliinisistä tutkimuksista.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava sähköisesti.

2. Virasto asettaa 1 kohdassa tarkoitetut katsaukset kansallisten toimivaltaisten viranomaisten sekä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean ja koordinointiryhmän jäsenten saataville asetuksen (EY) N:o 726/2004 25 a artiklassa tarkoitetun tietokannan välityksellä.

▼**M10**

3. Poiketen siitä, mitä tämän artiklan 1 kohdassa säädetään, 10 artiklan 1 kohdassa tai 10 a artiklassa tarkoitettujen lääkkeiden myyntiluvan haltijoiden ja 14 tai 16 a artiklassa tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintien haltijoiden on toimitettava määräaikaisia turvallisuuskatsauksia tällaisista lääkkeistä seuraavissa tapauksissa:

a) tätä koskeva velvollisuus on säädetty myyntiluvan edellytykseksi 21 a artiklan tai 22 artiklan mukaisesti; tai

b) toimivaltainen viranomainen pyytää tätä lääketurvatoimintaan liittyviin tietoihin perustuvien epäilyjen nojalla tai sen johdosta, että vaikuttavaa ainetta koskevia myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä määräaikaisia turvallisuuskatsauksia ei ole toimitettu. Lausunnot määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnista on toimitettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle, joka harkitsee, tarvitaanko yhteinen arviointi kaikista samaa vaikuttavaa ainetta sisältäviä lääkkeitä koskevista myyntiluvista, ja ilmoittaa asiasta koordinointiryhmälle tai ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle 107 c artiklan 4 kohdassa ja 107 e artiklassa tarkoitettujen menettelyjen soveltamiseksi.

107 c artikla

1. Määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys on mainittava myyntiluvassa.

Määritetyn toimittamistiheyden mukaiset toimituspäivämäärät on laskettava myyntiluvan myöntämispäivästä.

2. Sellaisten myyntilupien, jotka on myönnetty ennen 21 päivää heinäkuuta 2012 ja joiden osalta määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä ja -päivämääriä ei ole säädetty myyntiluvan edellytykseksi, haltijoiden on toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tämän kohdan toisen alakohdan mukaisesti, kunnes myyntiluvassa vahvistetaan tai 4, 5 tai 6 kohdan mukaisesti määritetään jokin muu toimitustiheys tai jotkin muut toimituspäivämäärät.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille välittömästi pyynnöstä tai seuraavasti:

a) jos lääkettä ei vielä ole saatettu markkinoille, vähintään kuuden kuukauden välein myyntiluvan saamisen jälkeen ja markkinoille saattamiseen saakka;

b) jos lääke on saatettu markkinoille, vähintään kuuden kuukauden välein ensimmäistä markkinoille saattamista seuraavien kahden ensimmäisen vuoden ajan, kerran vuodessa seuraavien kahden vuoden ajan ja tämän jälkeen kolmen vuoden välein.

3. Edellä olevan 2 kohdan säännöksiä sovelletaan lääkkeisiin, joille on myönnetty myyntilupa ainoastaan yhdessä jäsenvaltiossa ja joihin ei sovelleta 4 kohdan säännöksiä.

4. Jos eri myyntilupien alaiset lääkkeet sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää, 1 ja 2 kohdan soveltamisesta johtuvien määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä ja -päivämääriä voidaan muuttaa ja yhdenmukaistaa, jotta on mahdollista suorittaa yhteinen arviointi määräaikaisten turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyssä ja määrätä unionin viitepäivä, josta toimittamispäivämäärät lasketaan.

▼**M10**

Katsausten yhdenmukaistetun toimitustiheyden ja unionin viitepäivän voi määrittää, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean kuulemisen jälkeen, jokin seuraavista:

a) ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea, jos vähintään yksi kyseistä vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkkeiden myyntiluvista on myönnetty asetuksen (EY) N:o 726/2004 II osaston 1 luvussa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti;

b) koordinointiryhmä, muissa kuin a alakohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

Virasto julkistaa ensimmäisessä ja toisessa alakohdassa määritetyn katsausten yhdenmukaistetun toimitustiheyden. Myyntiluvan haltijoiden on annettava hakemus myyntiluvan ehtojen muuttamisesta vastaavasti.

5. Sovellettaessa 4 kohtaa unionin viitepäivä samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävien lääkkeiden osalta on yksi seuraavista:

a) päivämäärä, jona unionissa myönnettiin ensimmäinen myyntilupa kyseistä vaikuttavaa ainetta tai kyseistä vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävälle lääkkeelle;

b) jos a alakohdassa tarkoitettua päivämäärää ei voida varmistaa, aikaisin kyseistä vaikuttavaa ainetta tai kyseistä vaikuttavien aineiden yhdistelmää sisältävän lääkkeen myyntilupien tiedossa olevista päivämääristä.

6. Myyntiluvan haltijat saavat toimittaa ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle tai, tapauksen mukaan, koordinointiryhmälle pyyntöjä unionin viitepäivien määrittämiseksi tai määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyden muuttamiseksi jollakin seuraavista perusteista:

a) kansanterveyteen liittyvät syyt;

b) kaksinkertaisen arvioinnin välttäminen;

c) kansainvälisen yhdenmukaistamisen aikaansaaminen.

Tällaiset pyynnöt on toimitettava kirjallisesti ja perusteltava asianmukaisesti. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tai koordinointiryhmän on lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultuaan joko hyväksyttävä tai hylättävä tällaiset pyynnöt. Virasto julkistaa määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimituspäivämääriä tai toimitustiheyttä koskevat mahdolliset muutokset. Myyntiluvan haltijoiden on tehtävä hakemus myyntiluvan muuttamisesta vastaavasti.

7. Virasto julkistaa unionin viitepäiviä ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä koskevan luettelon Euroopan lääkealan www-portaalia käyttäen.

Edellä olevan 4, 5 ja 6 kohdan soveltamisesta johtuvat muutokset määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimituspäivämääriin ja myyntiluvassa mainittuun toimitustiheyteen tulevat voimaan kuusi kuukautta tällaisen julkistamisen jälkeen.

▼**M10**

107 d artikla

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on arvioitava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset sen selvittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet taikka onko lääkkeiden riski–hyötysuhde muuttunut.

107 e artikla

1. Useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa myyntiluvan saaneita lääkkeitä ja 107 c artiklan 4–6 kohdan tapauksissa kaikkia lääkkeitä, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta tai samaa vaikuttavien aineiden yhdistelmää ja joille on vahvistettu unionin viitepäivä ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheys, varten on tehtävä määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteinen arviointi.

Yhteisen arvioinnin suorittaa toinen seuraavista:

a) jäsenvaltio, jonka koordinointiryhmä on nimennyt, silloin kun yksikään kyseisistä myyntiluvista ei ole asetuksen (EY) N:o 726/2004 II osaston 1 luvussa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty; tai

b) raportoija, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea on nimennyt, silloin kun ainakin yksi kyseisistä myyntiluvista on asetuksen (EY) N:o 726/2004 II osaston 1 luvussa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty.

Valitessaan jäsenvaltiota toisen alakohdan a alakohdan mukaisesti koordinointiryhmän on otettava huomioon, toimiiko jokin jäsenvaltio viitejäsenvaltiona 28 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

2. Jäsenvaltion tai tilanteen mukaan raportoijan on laadittava arviointilausunto 60 päivän kuluessa määräaikaisen turvallisuuskatsauksen vastaanottamisesta ja lähetettävä se virastolle ja asianomaisille jäsenvaltioille. Virasto lähettää lausunnon myyntiluvan haltijalle.

Jäsenvaltiot ja myyntiluvan haltija voivat 30 päivän kuluessa arviointilausunnon vastaanottamisesta toimittaa huomautuksia virastolle ja raportoijalle tai jäsenvaltiolle.

3. Raportoijan tai jäsenvaltion on 15 päivän kuluessa 2 kohdassa tarkoitettujen huomautusten vastaanottamisesta saatettava arviointilausunto ajan tasalle mahdollisten huomautusten perusteella ja toimitettava se lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea hyväksyy seuraavassa kokouksessaan arviointilausunnon sellaisenaan tai muutoksin ja antaa suosituksen. Suosituksessa on mainittava eriävät kannat perusteluineen. Virasto lisää hyväksytyn arviointilausunnon ja suosituksen asetuksen (EY) N:o 726/2004 25 a artiklalla perustettuun tietokantaan ja toimittaa ne molemmat myyntiluvan haltijalle.

107 f artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnin jälkeen kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on harkittava, onko tarpeen toteuttaa toimia kyseisen lääkkeen myyntiluvan suhteen.

▼**M10**

Niiden on tarpeen mukaan pidettävä myyntilupa voimassa tai muutettava sitä taikka peruutettava se väliaikaisesti tai kokonaan.

107 g artikla

1. Kun on kyse 107 e artiklan 1 kohdan mukaisesta määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteisestä arvioinnista, jossa suositetaan useamman kuin yhden myyntiluvan ehtoja koskevia toimenpiteitä ja johon ei sisälly asetuksen (EY) N:o 726/2004 II osaston 1 luvussa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnettyä myyntilupaa, koordinointiryhmän on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean lausunnon vastaanottamisesta tarkasteltava lausuntoa ja muodostettava kanta kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta sekä sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

2. Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisten myyntilupien pitämiseksi voimassa tai muuttamiseksi taikka peruuttamiseksi väliaikaisesti tai kokonaan sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Kun kyse on muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 33 ja 34 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai jäsenvaltioiden enemmistön kanta ei ole lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen mukainen, koordinointiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

3. Kun on kyse 107 e artiklan 1 kohdan mukaisesta määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteisestä arvioinnista, jossa suositetaan useampaa kuin yhtä myyntilupaa koskevia toimenpiteitä ja johon sisältyy ainakin yksi asetuksen (EY) N:o 726/2004 II osaston 1 luvussa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean lausunnon vastaanottamisesta tarkasteltava lausuntoa ja annettava lausunto kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta sekä lausunnon täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

Jos ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunto poikkeaa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on liitettävä lausuntoonsa yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

▼M10

4. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean 3 kohdassa tarkoitetun lausunnon perusteella komissio

a) tekee jäsenvaltioille osoitetun päätöksen toimenpiteistä, jotka on toteutettava sellaisten myyntilupien suhteen, jotka jäsenvaltiot ovat myöntäneet ja joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee; ja

b) siinä tapauksessa, että lausunnossa todetaan myyntilupaa koskevien sääntelytoimien olevan tarpeen, tekee päätöksen sellaisten myyntilupien, jotka on myönnetty asetuksessa (EY) N:o 726/2004 säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti ja joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee, muuttamisesta taikka peruuttamisesta väliaikaisesti tai kokonaan.

Tämän kohdan ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun päätöksen tekemiseen ja sen täytäntöönpanoon jäsenvaltioissa sovelletaan tämän direktiivin 33 ja 34 artiklaa.

Tämän kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitettuun päätökseen sovelletaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 10 artiklaa. Jos komissio tekee tällaisen päätöksen, se voi myös tehdä jäsenvaltioille osoitetun päätöksen tämän direktiivin 127 a artiklan mukaisesti.

3 jakso

Tietojen havaitseminen

107 h artikla

1. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on yhteistyössä viraston kanssa toteuttava seuraavat toimenpiteet niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa tämän direktiivin mukaisesti:

a) riskinhallintasuunnitelmiin sisältyvien riskinminimointitoimenpiteiden tulosten sekä 21 a, 22 tai 22 a artiklassa tarkoitettujen ehtojen pohjalta saatujen tulosten seuranta;

b) riskinhallintajärjestelmän päivitysten arviointi;

c) Eudravigilance-tietokantaan sisältyvien tietojen seuranta, jotta voitaisiin selvittää, onko olemassa uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet ja vaikuttavatko nämä riskit riski–hyötysuhteeseen.

2. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on suoritettava uusia tai muuttuneita riskejä tai riski–hyötysuhteen muutoksia koskevien signaalien alustava arviointi ja priorisointi. Jos se katsoo, että seurantatoimet voivat olla tarpeen, kyseisiä signaaleja arvioidaan ja kaikista mahdollisista myyntilupaa koskevista jatkotoimista sovitaan asian laajuuden ja vakavuuden vaatimassa aikataulussa.

3. Viraston ja kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava toisilleen ja myyntiluvan haltijalle, jos havaitaan uusia tai muuttuneita riskejä tai riski–hyötysuhteen muutoksia.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että myyntiluvan haltijat ilmoittavat virastolle ja kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, jos havaitaan uusia tai muuttuneita riskejä tai riski–hyöty-suhteen muutoksia.

▼M10

4 jakso

Kiireellinen unionin menettely

107 i artikla

▼M12

1. Jäsenvaltio tai tarvittaessa komissio panee vireille tässä jaksossa säädetyn menettelyn lääketurvatoiminnan tietojen arviointiin perustuvien huolenaiheiden perusteella ilmoittamalla muille jäsenvaltioille, virastolle ja komissiolle, jos

a) se harkitsee myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti tai kokonaan;

b) se harkitsee lääkkeen toimittamisen kieltämistä;

c) se harkitsee myyntiluvan uusimisesta kieltäytymistä; tai

d) se on saanut myyntiluvan haltijalta tiedon siitä, että tämä on turvallisuussyistä keskeyttänyt lääkkeen markkinoille saattamisen tai toteuttanut toimenpiteitä myyntiluvan peruuttamiseksi taikka aikoo toteuttaa tällaisia toimenpiteitä tai ei ole hakenut myyntiluvan uusimista.

1 a. Jäsenvaltio tai tarvittaessa komissio ilmoittaa lääketurvatoiminnan tietojen arviointiin perustuvien huolenaiheiden perusteella muille jäsenvaltioille, virastolle ja komissiolle, jos se katsoo, että uuden vasta-aiheen lisääminen, suositellun annostuksen pienentäminen tai lääkkeen käyttötarkoitusten rajoittaminen on tarpeen. Tiedoissa on esitettävä pääpiirteittäin harkittu toimenpide ja sen perusteet.

Kun kiireellisten toimenpiteiden katsotaan olevan tarpeen, jäsenvaltio tai tarvittaessa komissio panee vireille tässä jaksossa säädetyn menettelyn tässä kohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

Kun tässä jaksossa säädettyä menettelyä ei panna vireille sellaisten lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa III osaston 4 luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti, tapaus on tuotava koordinointiryhmän tietoon.

Unionin etua koskevissa tapauksissa sovelletaan 31 artiklaa.

1 b. Kun tässä jaksossa säädetty menettely pannaan vireille, virasto tarkastaa, koskeeko turvallisuusepäily muita lääkkeitä kuin niitä, joihin tiedot liittyvät, tai koskeeko se kaikkia tiettyyn lääkkeiden joukkoon tai tiettyyn terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä.

Jos kyseiset lääkkeet ovat saaneet myyntiluvan useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, virasto ilmoittaa menettelyn vireillepanijalle ilman aiheetonta viivytystä tarkastuksen tuloksen, ja tällöin sovelletaan 107 j ja 107 k artiklassa säädettyjä menettelyjä. Muussa tapauksessa turvallisuusepäily kuuluu asianomaiselle jäsenvaltiolle. Virasto tai tarpeen mukaan jäsenvaltio ilmoittaa myyntiluvan haltijoille, että menettely on pantu vireille.

▼**M10**

2. Tapauksissa, joissa kiireelliset toimenpiteet ovat välttämättömiä kansanterveyden suojelemiseksi, jäsenvaltio voi lykätä asianomaisen lääkkeen markkinoille saattamista ja kieltää sen käytön alueellaan, kunnes lopullinen päätös on tehty, sanotun kuitenkaan rajoittamatta ►**M12** tämän artiklan 1 ja 1 a kohdan ◄ sekä 107 j ja 107 k artiklan säännösten soveltamista. Jäsenvaltion on viimeistään seuraavana työpäivänä ilmoitettava komissiolle, virastolle ja muille jäsenvaltioille tällaisen toimenpiteen perusteet.

3. Komissio voi missä tahansa 107 j ja 107 k artiklan mukaisen menettelyn vaiheessa pyytää jäsenvaltioita, joissa lääkkeelle on myönnetty myyntilupa, ryhtymään välittömästi väliaikaisiin toimenpiteisiin.

Jos menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritetty ►**M12** 1 ja 1 a kohdan mukaisesti ◄, sisältyy asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti myyntiluvan saaneita lääkkeitä, komissio voi missä tahansa tämän jakson mukaisesti vireille pannun menettelyn vaiheessa toteuttaa välittömästi väliaikaisia toimenpiteitä kyseisten myyntilupien suhteen.

4. Tässä artiklassa tarkoitetut tiedot voivat koskea yksittäisiä lääkkeitä, tiettyä joukkoa lääkkeitä tai tiettyyn terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä.

Jos virasto toteaa, että turvallisuusepäily koskee useampia lääkkeitä kuin niitä, joihin tiedot liittyvät, tai että se koskee kaikkia lääkkeitä, jotka kuuluvat samaan lääkkeiden joukkoon tai terapeuttiseen luokkaan, viraston on laajennettava menettelyn soveltamisalaa vastaavasti.

Jos tämän artiklan mukaisesti vireille pantu menettely koskee lääkkeiden joukkoa tai tiettyyn terapeuttiseen luokkaan kuuluvia lääkkeitä, sellaiset kyseiseen joukkoon tai luokkaan kuuluvat lääkkeet, joille on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, on myös sisällytettävä menettelyyn.

5. Ilmoittaessaan ►**M12** 1 ja 1 a kohdassa ◄ tarkoitetut tiedot jäsenvaltion on asetettava viraston saataville kaikki käytettävissään olevat asiaankuuluvat tieteelliset tiedot ja jäsenvaltion mahdollisesti tekemät arvioinnit.

107 j artikla

1. Edellä ►**M12** 107 i artiklan 1 ja 1 a kohdassa ◄ tarkoitettujen tietojen vastaanottamisen jälkeen virasto julkistaa Euroopan lääkealan www-portaalia käyttäen ilmoituksen menettelyn vireille panemisesta. Myös jäsenvaltiot voivat julkistaa asian kansallisten lääkkeitä koskevien www-portaalien välityksellä.

Ilmoituksessa on mainittava viraston käsiteltäväksi 107 i artiklan mukaisesti saatettu asia ja lääkkeet sekä tarvittaessa kyseessä olevat vaikuttavat aineet. Sen on sisällettävä tiedot myyntiluvan haltijoiden, terveydenhuollon ammattihenkilöstön ja yleisön oikeudesta toimittaa virastolle menettelyn kannalta merkityksellisiä tietoja, ja siinä on ilmoitettava, miten tällaisia tietoja voidaan toimittaa.

2. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tekee arvioinnin virastolle 107 i artiklan mukaisesti toimitetusta asiasta. Raportoijan on toimittava tiiviissä yhteistyössä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean nimittämän raportoijan ja kyseisen lääkkeen viitejäsenvaltion kanssa.

▼**M10**

Arviointia varten myyntiluvan haltijat voivat esittää huomautuksia kirjallisesti.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi järjestää julkisia kuulemisia, mikäli asian kiireellisyys sen sallii ja se katsoo sen perustelluista syistä ja erityisesti turvallisuusepäilyn laajuus ja vakavuus huomioon ottaen aiheelliseksi. Kuulemiset on järjestettävä viraston määrittelemien yksityiskohtaisten sääntöjen mukaisesti, ja niistä on ilmoitettava Euroopan lääkealan www-portaalia käyttäen. Ilmoituksessa on määriteltävä yksityiskohtaiset osallistumissäännöt.

Julkisessa kuulemisessa on kiinnitettävä erityistä huomiota lääkkeen terapeuttiseen vaikutukseen.

Virasto laatii yhteistyössä asianomaisten osapuolten kanssa säännöt julkisten kuulemisten järjestämis- ja toteuttamismenettelyistä asetuksen (EY) N:o 726/2004 78 artiklan mukaisesti.

Jos myyntiluvan haltijalla tai muulla henkilöllä, joka aikoo toimittaa tietoja, on luottamuksellisia, menettelyn aiheen kannalta merkityksellisiä tietoja, tämä voi pyytää lupaa esittää kyseiset tiedot lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle ei-julkisessa kuulemisessa.

3. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on 60 päivän kuluessa tietojen esittämisestä annettava suositus perusteluineen ja kiinnitettävä erityistä huomiota lääkkeen terapeuttiseen vaikutukseen. Suosituksessa on mainittava eriävät kannat perusteluineen. Kiireellisessä tapauksessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta. Suositukseen on sisällyttävä jokin seuraavista johtopäätöksistä tai niiden yhdistelmä:

a) lisäarviointi tai -toimenpiteet unionin tasolla eivät ole tarpeen;

b) myyntiluvan haltijan olisi toteutettava tietojen lisäarviointi sekä kyseisen arvioinnin tulosten seuranta;

c) myyntiluvan haltijan olisi teetettävä myyntiluvan saamisen jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seuranta-arviointi;

d) jäsenvaltioiden tai myyntiluvan haltijan olisi toteutettava riskinminimointitoimenpiteitä;

e) myyntilupa olisi peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan taikka se olisi jätettävä uusimatta;

f) myyntilupaa olisi muutettava.

Ensimmäisen alakohdan d alakohtaa sovellettaessa suosituksessa on mainittava suositellut riskinminimointitoimenpiteet sekä mahdolliset ehdot tai rajoitukset, jotka myyntiluvalle olisi asetettava.

Kun ensimmäisen alakohdan f alakohdassa tarkoitetuissa tapauksissa suositellaan valmisteyhteenvedon, merkintöjen tai pakkausselosteen muuttamista tai tietojen lisäämistä niihin, suosituksessa on ehdotettava, mikä on tällaisen muutettavan tai lisättävän tiedon sanamuoto ja mihin se olisi sijoitettava valmisteyhteenvedossa, merkinnöissä tai pakkausselosteessa.

▼**M10**

107 k artikla

1. Kun menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritettynä 107 i artiklan 4 kohdan mukaisesti, ei kuulu asetuksen (EY) N:o 726/2004 II osaston 1 luvussa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnettyä myyntilupaa, koordinointiryhmän on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman suosituksen vastaanottamisesta tarkasteltava suositusta ja muodostettava kanta kyseisen myyntiluvan voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä taikka uusimisesta kieltäytymisestä sekä sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu. Jos kanta on vahvistettava kiireellisesti, koordinointiryhmä voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

2. Jos koordinointiryhmässä edustettuina olevat jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisen myyntiluvan pitämiseksi voimassa, sen muuttamiseksi tai peruuttamiseksi väliaikaisesti tai kokonaan taikka sen uusimatta jättämisestä yhteisymmärryksessä vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

Jos on sovittu muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinointiryhmässä toimivien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 33 ja 34 artiklassa säädettyä menettelyä. Poiketen siitä, mitä 34 artiklan 1 kohdassa säädetään, sovelletaan kuitenkin 121 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä.

Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta poikkeaa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, koordinointiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

3. Kun menettelyn soveltamisalaan, sellaisena kuin se on määritettynä 107 i artiklan 4 kohdan mukaisesti, kuuluu ainakin yksi asetuksen (EY) N:o 726/2004 II osaston 1 luvussa säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on 30 päivän kuluessa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman suosituksen vastaanottamisesta tarkasteltava suositusta ja annettava lausunto kyseisten myyntilupien voimassa pitämisestä, muuttamisesta, keskeyttämisestä, peruuttamisesta taikka uusimisesta kieltäytymisestä. Jos lausunto on annettava kiireellisesti, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

Jos ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunto poikkeaa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean on liitettävä lausuntoonsa yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

▼M10

4. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean 3 kohdassa tarkoitetun lausunnon perusteella komissio

a) tekee jäsenvaltioille osoitetun päätöksen toimenpiteistä, jotka on toteutettava sellaisten myyntilupien suhteen, jotka jäsenvaltiot ovat myöntäneet ja joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee; ja

b) siinä tapauksessa, että lausunnossa todetaan sääntelytoimien olevan tarpeen, tekee päätöksen sellaisten myyntilupien, jotka on myönnetty asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ja joita tässä jaksossa säädetty menettely koskee, muuttamisesta, peruuttamisesta väliaikaisesti tai kokonaan taikka uusimisesta kieltäytymisestä.

Tämän kohdan ensimmäisen alakohdan a alakohdassa tarkoitetun päätöksen tekemiseen ja sen täytäntöönpanoon jäsenvaltioissa sovelletaan tämän direktiivin 33 ja 34 artiklaa. Poiketen siitä, mitä tämän direktiivin 34 artiklan 1 kohdassa säädetään, sovelletaan kuitenkin sen 121 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä.

Tämän kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa tarkoitettuun päätökseen sovelletaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 10 artiklaa. Poiketen siitä, mitä kyseisen asetuksen 10 artiklan 2 kohdassa säädetään, sovelletaan kuitenkin sen 87 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä. Jos komissio tekee tällaisen päätöksen, se voi myös tehdä jäsenvaltioille osoitetun päätöksen tämän direktiivin 127 a artiklan mukaisesti.

5 jakso

Arviointien julkistaminen

107 l artikla

Virasto julkistaa 107 b – 107 k artiklassa tarkoitetut lopulliset arviointipäätelmät, suositukset, lausunnot ja päätökset Euroopan lääkealan www-portaalia käyttäen.

4 LUKU

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuustutkimusten valvonta

107 m artikla

1. Tätä lukua sovelletaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia ja jotka ovat myyntiluvan haltijan alulle panemia, hallinnoimia tai rahoittamia, joko vapaaehtoisesti taikka tätä koskevan 21 a tai 22 a artiklan mukaisesti asetetun velvoitteen johdosta, ja joihin liittyy turvallisuustietojen keruu potilailta tai terveydenhuollon ammattihenkilöstöltä.

2. Tämän luvun säännöksillä ei rajoiteta niiden kansallisten ja unionin vaatimusten soveltamista, joilla on tarkoitus varmistaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, osallistuvien hyvinvointi ja oikeudet.

3. Tutkimuksia ei tule suorittaa, jos tutkimuksen tekeminen edistää lääkkeen käyttöä.

4. Terveydenhuollon ammattihenkilöstölle maksetaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, osallistumisesta korvausta ainoastaan käytetystä ajasta ja aiheutuneista kuluista.

▼**M10**

5. Kansallinen toimivaltainen viranomainen voi vaatia myyntiluvan haltijaa toimittamaan tutkimussuunnitelmat ja tutkimuksen edistymistä kuvaavat raportit tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

6. Myyntiluvan haltijan on 12 kuukauden kuluttua tietojen keruun päättymisestä toimitettava loppuraportti tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

7. Tutkimuksen aikana myyntiluvan haltijan on seurattava tuotettua tietoa ja arvioitava sen vaikutuksia kyseisen lääkkeen riski–hyötysuhteeseen.

Uudet tiedot, joilla voi olla vaikutusta lääkkeen riski–hyötysuhteen arviointiin, on ilmoitettava sen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille, jossa lääkkeelle on myönnetty myyntilupa 23 artiklan mukaisesti.

Toisessa alakohdassa säädetty velvollisuus ei vaikuta säännöksiin, joiden nojalla myyntiluvan haltijan on asetettava tutkimustulokset saataville 107 b artiklassa tarkoitetuissa määräaikaisissa turvallisuuskatsauksissa.

8. Jäljempänä olevaa 107 n–107 q artiklaa sovelletaan yksinomaan 1 kohdassa tarkoitettuihin tutkimuksiin, jotka suoritetaan 21 a tai 22 a artiklan nojalla asetetun velvoitteen mukaisesti.

107 n artikla

1. Myyntiluvan haltijan on ennen tutkimuksen tekemistä toimitettava tutkimussuunnitelma lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle, lukuun ottamatta tutkimuksia, jotka on tarkoitus tehdä vain yhdessä jäsenvaltiossa, mikä edellyttää 22 a artiklan mukaista tutkimusta. Tällaisten tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelma tutkimuksen suorittamisjäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

2. Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on 60 päivän kuluessa tutkimussuunnitelman toimittamisesta annettava

a) tutkimussuunnitelman vahvistava kirje;

b) yksityiskohtaisesti perusteltu kirje, jossa vastustetaan tutkimusta, seuraavissa tapauksissa:

   i) se katsoo, että tutkimuksen tekeminen edistää lääkkeen käyttöä;

   ii) se katsoo, että tutkimuksen suunnittelu ei täytä tutkimuksen tavoitteita; tai

c) kirje, jossa ilmoitetaan myyntiluvan haltijalle, että tutkimus on kliininen tutkimus, joka kuuluu direktiivin 2001/20/EY soveltamisalaan.

3. Tutkimus voidaan aloittaa ainoastaan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean antaman kirjallisen vahvistuksen jälkeen.

▼**M10**

Jos on annettu 2 kohdan a alakohdassa tarkoitettu vahvistava kirje, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelma niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joissa tutkimus on tarkoitus suorittaa, minkä jälkeen ne voivat aloittaa tutkimuksen vahvistetun tutkimussuunnitelman mukaisesti.

107 o artikla

1. Tutkimuksen aloittamisen jälkeen kaikki tutkimussuunnitelmaan tehtävät merkittävät muutokset on ennen niiden toteuttamista toimitettava kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle. Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on arvioitava muutokset ja ilmoitettava myyntiluvan haltijalle niiden vahvistamisesta tai vastustamisesta. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava asiasta jäsenvaltioille, joissa tutkimus suoritetaan.

107 p artikla

1. Kun tutkimus on saatettu päätökseen, lopullinen tutkimusraportti on toimitettava kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle 12 kuukauden kuluessa tietojen keruun päättymisestä, jollei kansallinen toimivaltainen viranomainen tai, tapauksen mukaan, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea ole antanut kirjallisesti tätä koskevaa vapautusta.

2. Myyntiluvan haltijan on arvioitava, onko tutkimuksen tuloksilla vaikutusta myyntilupaan, ja tarvittaessa toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan muuttamista koskeva hakemus.

3. Myyntiluvan haltijan on toimitettava sähköisesti tutkimustulosten tiivistelmä yhdessä lopullisen tutkimusraportin kanssa kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle tai lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle.

107 q artikla

1. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea voi tutkimuksen tulosten pohjalta ja myyntiluvan haltijaa kuultuaan antaa myyntilupaa koskevia suosituksia perusteluineen. Suosituksissa on mainittava eriävät kannat perusteluineen.

2. Kun annetaan suosituksia, jotka koskevat jäsenvaltioiden tämän direktiivin mukaisesti hyväksymän lääkkeen myyntiluvan muuttamista, keskeyttämistä tai peruuttamista, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden on muodostettava kanta asiasta ja otettava siinä huomioon 1 kohdassa tarkoitettu suositus sekä sisällytettävä siihen sovitun kannan täytäntöönpanoa koskeva aikataulu.

Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevat jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen toteutettavista toimenpiteistä yksimielisesti, puheenjohtajan on todettava yhteisymmärrys ja lähetettävä ilmoitus siitä myyntiluvan haltijalle ja jäsenvaltioille. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet kyseisen myyntiluvan muuttamiseksi tai peruuttamiseksi väliaikaisesti tai kokonaan sopimuksessa vahvistetun täytäntöönpanoaikataulun mukaisesti.

▼**M10**

Jos on sovittu muuttamisesta, myyntiluvan haltijan on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille asianmukainen muutoshakemus sekä päivitetty valmisteyhteenveto ja pakkausseloste täytäntöönpanoa koskevan aikataulun mukaisesti.

Sopimus on julkistettava asetuksen (EY) N:o 726/2004 26 artiklan mukaisesti perustetussa Euroopan lääkealan www-portaalissa.

Jos asiassa ei päästä yksimieliseen sopimukseen, koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden enemmistön kanta on toimitettava komissiolle, joka soveltaa 33 ja 34 artiklassa säädettyä menettelyä.

Jos koordinointiryhmässä edustettuna olevien jäsenvaltioiden aikaansaama sopimus tai jäsenvaltioiden enemmistön kanta poikkeaa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta, koordinointiryhmän on liitettävä sopimukseen tai enemmistön kantaan yksityiskohtainen selvitys eroavuuksien tieteellisistä syistä yhdessä suosituksen kanssa.

5 LUKU

Täytäntöönpano, delegointi ja ohjeet

108 artikla

Komissio hyväksyy tässä direktiivissä tarkoitettujen lääketurvatoimenpiteiden toteuttamisen yhdenmukaistamiseksi täytäntöönpanotoimenpiteitä seuraavilla alueilla, joiden osalta lääketurvatoiminnasta säädetään 8 artiklan 3 kohdassa, 101, 104, 104 a, 107, 107 a, 107 b, 107 h, 107 n ja 107 p artiklassa:

a) myyntiluvan haltijan pitämän lääketurvajärjestelmän kantatiedoston sisältö ja ylläpito;

b) kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijan lääketurvatoimintaa koskevalle laatujärjestelmälle asetettavat vähimmäisvaatimukset.

c) kansainvälisesti sovittujen termien, muotojen ja standardien käyttö lääketurvatoiminnan toteuttamisessa;

d) Eudravigilance-tietokannan tietojen seurantaa koskevat vähimmäisvaatimukset sen selvittämiseksi, onko ilmennyt uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet;

e) jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijan suorittaman, epäiltyjä haittavaikutuksia koskevan sähköisen raportoinnin muoto ja sisältö;

f) sähköisesti toimitettavien määräaikaisten turvallisuuskatsausten ja riskinhallintasuunnitelmien muoto ja sisältö;

g) myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia koskevien tutkimussuunnitelmien, tiivistelmien ja lopullisten tutkimusraporttien muoto.

▼M10

Kyseisissä toimenpiteissä on otettava huomioon lääketurvatoiminnan alalla tehty kansainvälinen yhdenmukaistamistyö, ja niitä on tarpeen mukaan tarkasteltava uudelleen teknisen ja tieteellisen kehityksen huomioon ottamiseksi. Nämä toimenpiteet hyväksytään 121 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua sääntelymenettelyä noudattaen.

108 a artikla

Unionin lääketurvatoimenpiteiden toteuttamisen helpottamiseksi virasto laatii yhteistyössä toimivaltaisten viranomaisten ja muiden asianosaisten kanssa

a) ohjeet lääketurvatoiminnan hyvistä toimintatavoista sekä toimivaltaisille viranomaisille että myyntiluvan haltijoille

b) tieteelliset ohjeet myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehokkuustutkimusten tekemisestä.

108 b artikla

Komissio julkaisee raportin jäsenvaltioiden toteuttamista lääketurvatoiminnan tehtävistä viimeistään 21 päivänä heinäkuuta 2015 ja tämän jälkeen kolmen vuoden välein.

▼B

X OSASTO

IHMISVERESTÄ JA -VERIPLASMASTA PERÄISIN OLEVIA LÄÄKKEITÄ KOSKEVAT ERITYISSÄÄNNÖKSET

▼M1

109 artikla

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

▼B

110 artikla

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

([1]) EUVL L 33, 8.2.2003, s. 30.

▼B

XI OSASTO

VALVONTA JA RANGAISTUKSET

111 artikla

▼M11

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on yhteistyössä viraston kanssa varmistettava tarkastuksin, jotka tehdään tarvittaessa ilman ennakkoilmoitusta, että lääkelainsäädännön vaatimuksia noudatetaan, tarvittaessa pyytämällä jotakin virallista lääkevalvontalaboratoriota tai kyseiseen tarkoitukseen nimettyä laboratoriota tutkimaan näytteitä. Yhteistyö käsittää sekä suunniteltuja että suoritettuja tarkastuksia koskevien tietojen vaihtamisen viraston kanssa. Jäsenvaltiot ja virasto koordinoivat yhdessä kolmansissa maissa tehtäviä tarkastuksia. Tarkastusten on katettava muun muassa 1 a–1 f kohdassa mainitut tarkastukset.

1 a. Lääkkeiden valmistajiin, jotka sijaitsevat unionissa tai kolmansissa maissa, sekä lääkkeiden tukkukauppiaisiin kohdistetaan toistuvia tarkastuksia.

1 b. Kyseessä olevan jäsenvaltion toimivaltaisella viranomaisella on oltava valvontajärjestelmä, joka sisältää riskinarvioinnin perusteella määritellyin asianmukaisin väliajoin tehtävät tarkastukset alueellaan sijaitsevien vaikuttavien aineiden valmistajien, maahantuojien tai jakelijoiden tiloissa ja joka kattaa tarkastusten tehokkaan seurannan.

Kun toimivaltaisella viranomaisella on perusteita epäillä, että tässä direktiivissä asetettuja oikeudellisia vaatimuksia, 46 artiklan f alakohdassa ja 47 artiklassa tarkoitetut hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteet ja yleisohjeet mukaan luettuina, ei noudateta, se voi suorittaa tarkastuksia

a) kolmansissa maissa sijaitsevissa vaikuttavien aineiden valmistajien tai jakelijoiden tiloissa;

b) apuaineiden valmistajien tai maahantuojien tiloissa.

1 c. Edellä 1 a ja 1 b kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia voidaan suorittaa unionissa ja kolmansissa maissa myös jäsenvaltion, komission tai viraston pyynnöstä.

1 d. Tarkastuksia voidaan myös suorittaa myyntiluvan haltijoiden ja lääkkeiden välittäjien tiloissa.

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

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

▼M11

1 g. Toimivaltaista viranomaista edustavien virkamiesten on suoritettava tarkastukset ja heillä on oltava toimivalta:

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

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

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

d) tarkastaa myyntiluvan haltijan tai sellaisten yritysten, joille myyntiluvan haltija on antanut tehtäväksi IX osastossa kuvattujen tehtävien toteuttamisen, toimitilat, tallenteet, asiakirjat ja lääketurvajärjestelmän kantatiedoston.

1 h. Tarkastukset on suoritettava 111 a artiklassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti.

▼B

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

▼M11

3. Jokaisen 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen jälkeen toimivaltaisen viranomaisen on laadittava kertomus siitä, noudattaako tarkastuksen kohde tapauskohtaisesti 47 ja 84 artiklassa tarkoitettuja hyvän tuotantotavan ja hyvien jakelutapojen periaatteita ja ohjeita tai noudattaako myyntiluvan haltija IX osastossa säädettyjä vaatimuksia.

Tarkastuksen suorittaneen toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava näiden kertomusten sisältö tarkastuksen kohteelle.

Ennen kertomuksen antamista toimivaltaisen viranomaisen on annettava tarkastuksen kohteelle tilaisuus esittää huomautuksia.

4. Jäsenvaltio, komissio tai virasto voi edellyttää kolmanteen maahan sijoittautuneen valmistajan suostuvan tässä artiklassa tarkoitettuun tarkastukseen, sanotun kuitenkaan rajoittamatta unionin ja kolmannen maan välillä tehtyjen sopimusten soveltamista.

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua tarkastusta seuraavien 90 päivän aikana tarkastuksen kohteelle annetaan tarvittaessa hyvää tuotantotapaa tai hyviä jakelutapoja koskeva todistus, jos tarkastuksen perusteella voidaan todeta, että se noudattaa hyvän tuotantotavan tai hyvien jakelutapojen periaatteita ja yleisohjeita sellaisina kuin niistä säädetään unionin lainsäädännössä.

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

▼M11

6. Jäsenvaltioiden on talletettava myöntämänsä hyvää tuotantotapaa ja hyviä jakelutapoja koskevat todistukset unionin tietokantaan, jota virasto hallinnoi unionin puolesta. Jäsenvaltioiden on myös lisättävä 52 a artiklan 7 kohdan mukaisesti tietokantaan vaikuttavien aineiden maahantuojien, valmistajien ja jakelijoiden rekisteröintiä koskevat tiedot. Tietokannan on oltava julkinen.

▼M10

7. Jos ►M11 1 g kohdan ◄ a, b ja c alakohdassa tarkoitetun tarkastuksen tai lääkkeiden tai vaikuttavien aineiden jakelijalle tai ►M11 ———— ◄ apuaineiden valmistajalle suoritetun tarkastuksen perusteella päätellään, että tarkastuksen kohde ei noudata lainsäädäntöä ja/tai hyvien tuotantotapojen tai hyvien jakelutapojen periaatteita ja ohjeita sellaisina kuin niistä säädetään unionin oikeudessa, tämä tieto lisätään 6 kohdassa tarkoitettuun unionin tietokantaan.

8. Jos ►M11 1 g kohdan d alakohdan ◄ tarkoitetun tarkastuksen perusteella päätellään, että myyntiluvan haltija ei noudata lääketurvajärjestelmää, sellaisena kuin se on kuvattu lääketurvajärjestelmän kantatiedostossa, eikä IX osastoa, kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on saatettava puutteet myyntiluvan haltijan tietoon ja annettava tälle mahdollisuus toimittaa huomautuksensa.

Tällaisessa tapauksessa kyseisen jäsenvaltion on ilmoitettava asiasta toisille jäsenvaltioille, virastolle ja komissiolle.

Tarvittaessa kyseisten jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että myyntiluvan haltijaan kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia.

▼M11

111 a artikla

Komissio antaa yksityiskohtaiset ohjeet, joissa vahvistetaan 111 artiklassa tarkoitettuihin tarkastuksiin sovellettavat periaatteet.

Jäsenvaltioiden on yhteistyössä viraston kanssa vahvistettava 40 artiklan 1 kohdassa ja 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lupien, 111 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen kertomusten sekä 111 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen hyvää tuotantotapaa koskevien todistusten ja hyviä jakelutapoja koskevien todistusten muoto ja sisältö.

111 b artikla

1. Komissio arvioi kolmannen maan pyynnöstä, voidaanko unioniin vietäviin vaikuttaviin aineisiin sovellettavalla kyseisen maan lainsäädännöllä ja vastaavilla valvonta- ja täytäntöönpanotoimenpiteillä varmistaa vastaavantasoinen kansanterveyden suojelu kuin unionissa. Jos arvioinnissa saadaan vastaavuudesta vahvistus, kolmas maa lisätään luetteloon komission tekemällä päätöksellä. Arvioinnissa on tarkasteltava asiaa koskevia asiakirjoja ja, ellei tätä toiminta-alaa varten ole käytössä tämän

▼M11

direktiivin 51 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja järjestelyjä, arvioinnin on myös sisällettävä kolmannen maan sääntelyjärjestelmän tarkastelu paikan päällä sekä tarvittaessa kolmannen maan suorittaman tarkastuksen tarkkailu yhdessä tai useammassa vaikuttavien aineiden valmistuspaikassa. Arvioinnissa on erityisesti otettava huomioon seuraavat:

a) hyvää tuotantotapaa koskevat kyseisen maan säännöt;

b) tarkastusten säännöllisyys sen varmistamiseksi, että hyvää tuotantotapaa noudatetaan;

c) hyvän tuotantotavan täytäntöönpanon tehokkuus;

d) se, miten säännöllisesti ja nopeasti kolmas maa toimittaa tiedot niistä vaikuttavien aineiden valmistajista, jotka eivät noudata määräyksiä.

2. Komissio toteuttaa tarvittavat täytäntöönpanosäädökset tämän artiklan 1 kohdan a–d alakohdassa asetettujen vaatimusten soveltamiseksi. Nämä täytäntöönpanosäädökset hyväksytään 121 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

3. Komissio tarkastaa säännöllisesti, täyttyvätkö 1 kohdassa säädetyt edellytykset. Ensimmäinen tarkastus tehdään viimeistään kolmen vuoden kuluttua siitä, kun maa on sisällytetty 1 kohdassa tarkoitettuun luetteloon.

4. Komissio suorittaa 1 ja 3 kohdassa tarkoitetun arvioinnin ja tarkastuksen yhteistyössä viraston ja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

▼M16

111 c artikla

1. Komissio seuraa jatkuvasti Yhdistyneessä kuningaskunnassa tapahtuvaa kehitystä, joka voi vaikuttaa suojelun tasoon niiden 8 artiklan 2 a ja 2 b kohdassa, 20 artiklan toisessa kohdassa, 40 artiklan 1 a ja 3 a kohdassa, 48 artiklan 3 kohdassa, 104 artiklan 3 kohdassa ja 126 c artiklassa tarkoitettujen sääntelytehtävien, joita toteutetaan muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa, osalta ottaen erityisesti huomioon seuraavat seikat:

a) säännöt, jotka koskevat myyntilupien myöntämistä, myyntiluvan haltijan velvoitteita, valmistuslupien myöntämistä, valmistusluvan haltijan velvoitteita, pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä ja tämän velvoitteita, laadunvalvontatestausta, erien vapauttamista ja lääketurvatoimintaa, siten kuin niistä säädetään Yhdistyneen kuningaskunnan lainsäädännössä;

b) se, varmistavatko Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaiset viranomaiset a alakohdassa tarkoitettujen sääntöjen tehokkaan täytäntöönpanon alueellaan muun muassa tekemällä alueellaan sijaitsevien myyntiluvan haltijoiden, valmistusluvan haltijoiden ja tukkukauppiaiden tarkastuksia ja näiden tiloissa paikan päällä tapahtuvia tarkastuksia, jotka koskevat a alakohdassa tarkoitettujen sääntelytehtävien hoitamista.

▼M16

2. Jos komissio toteaa, että Yhdistyneessä kuningaskunnassa lääkkeiden tuotantoa, jakelua ja käyttöä koskevilla säännöillä sekä kyseisten sääntöjen tehokkaalla täytäntöönpanolla varmistettu kansanterveyden suojelun taso ei enää vastaa olennaisilta osin unionissa taattua tasoa, tai jos komissiolla ei ole käytettävissään riittävästi tietoja, joiden perusteella se voisi arvioida, varmistetaanko Yhdistyneessä kuningaskunnassa olennaisilta osin vastaava kansanterveyden suojelun taso, komissio ilmoittaa kirjallisesti Yhdistyneelle kuningaskunnalle tästä havainnosta ja esittää yksityiskohtaisesti asiaa koskevat syyt.

Komissio aloittaa kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisen alakohdan nojalla tehdystä kirjallisesta ilmoituksesta neuvottelut Yhdistyneen kuningaskunnan kanssa kyseisen kirjallisen ilmoituksen antamiseen johtaneen tilanteen korjaamiseksi. Perustelluissa tapauksissa komissio voi pidentää tätä määräaikaa kolmella kuukaudella.

3. Jos 2 kohdan ensimmäisen alakohdan nojalla annettuun kirjalliseen ilmoitukseen johtanutta tilannetta ei korjata 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetussa määräajassa, siirretään komissiolle valta antaa delegoitu säädös, jossa täsmennetään ne 1 kohdassa tarkoitetut säännökset, joiden soveltaminen keskeytetään.

4. Jos 3 kohdan mukainen delegoitu säädös on annettu, delegoidussa säädöksessä täsmennettyjä, 1 kohdan johdantokappaleessa tarkoitettuja säännöksiä lakataan soveltamasta delegoidun säädöksen voimaantuloa seuraavan kuukauden ensimmäisenä päivänä.

5. Jos delegoidun säädöksen antamiseen 3 kohdan nojalla johtanut tilanne on korjattu, komissio antaa delegoidun säädöksen, jossa täsmennetään säännökset, joiden soveltaminen on keskeytetty, ja joita sovelletaan uudelleen. Tässä tapauksessa tämän kohdan nojalla annetussa delegoidussa säädöksessä täsmennettyjä säännöksiä sovelletaan uudelleen tässä kohdassa tarkoitetun delegoidun säädöksen voimaantuloa seuraavan kuukauden ensimmäisestä päivästä.

▼B

112 artikla

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

113 artikla

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

114 artikla

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

— elävien rokotteiden,

▼B

— pikkulasten ja muiden riskiryhmien primaariseen rokotukseen käytettävien immunologisten lääkkeiden,

— kansanterveydellisissä rokotusohjelmissa käytettävien immunologisten lääkkeiden,

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

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

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

115 artikla

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

▼M10

116 artikla

Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on peruutettava lääkkeen myyntilupa väliaikaisesti tai kokonaan taikka muutettava sitä, jos lääke katsotaan haitalliseksi tai sillä ei ole terapeuttista tehoa tai riski–hyötysuhde ei ole suotuisa tai lääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus ei vastaa ilmoitettua. Lääkkeellä ei katsota olevan terapeuttista tehoa, kun on osoitettu, että sillä ei voida saavuttaa hoidollisia tuloksia.

▼M10

►C2 Myyntilupa voidaan peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan taikka sitä voidaan muuttaa myös, jos ilmenee, että 8, 10, 10 a, 10 b, 10 c tai 11 artiklassa ◄ edellytetyt hakemuksen tueksi esitetyt tiedot ovat virheellisiä tai niitä ei ole muutettu 23 artiklan mukaisesti tai jotakin 21 a, 22 tai 22 a artiklassa tarkoitettua ehtoa ei ole täytetty tai 112 artiklassa tarkoitettuja tutkimuksia ei ole suoritettu.

▼M11

Tämän artiklan toista kohtaa sovelletaan myös tapauksissa, joissa lääkkeen valmistusta ei suoriteta 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti toimitettujen tietojen mukaisesti tai joissa tarkastuksia ei suoriteta noudattaen 8 artiklan 3 kohdan h alakohdan mukaisesti selostettuja tarkastusmenetelmiä.

▼B

117 artikla

▼M4

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

▼M10

a) lääke on haitallinen; tai

▼M4

b) siltä puuttuu terapeuttinen teho;

▼M10

c) riski–hyötysuhde ei ole suotuisa; tai

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

3. Toimivaltainen viranomainen voi poikkeustapauksissa ja tiettynä siirtymäaikana sallia lääkkeen, jonka toimittaminen on kielletty tai joka on vedetty pois markkinoilta 1 ja 2 kohdan mukaisesti, toimittamisen potilaille, joita jo hoidetaan kyseisellä lääkkeellä.

▼M11

117 a artikla

1. Jäsenvaltioilla on oltava käytössä järjestelmä, jolla pyritään estämään vaarallisiksi epäiltyjen lääkkeiden päätyminen potilaille.

▼M11

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitetun järjestelmän on katettava epäiltyjä lääkevaarennöksiä sekä lääkkeiden epäiltyjä laatuvirheitä koskevien ilmoitusten vastaanottaminen ja käsittely. Järjestelmän on myös katettava myyntiluvan haltijoiden suorittamat lääkkeiden takaisinvedot sekä sellaiset lääkkeiden takaisinvedot, jotka kansalliset toimivaltaiset viranomaiset määräävät kaikkia toimitusketjun toimijoita suorittamaan, sekä tavanomaisena työaikana että sen ulkopuolella. Järjestelmän on mahdollistettava myös takaisinveto potilailta, jotka ovat saaneet lääkkeet, tarvittaessa terveydenhuollon ammattihenkilöstön avustuksella.

3. Jos lääkkeen epäillään aiheuttavan vakavan kansanterveydellisen vaaran, sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen, jossa kyseessä oleva tuote ensimmäiseksi tunnistettiin, on viipymättä annettava ennakkovaroitus kaikille jäsenvaltioille ja kaikille kyseisen jäsenvaltion toimitusketjun toimijoille. Jos tällaisten lääkkeiden todetaan päätyneen potilaille, on annettava 24 tunnin kuluessa kiireellinen yleinen tiedonanto kyseisen lääkkeen vetämiseksi takaisin potilailta. Tiedonannoissa on oltava riittävästi tietoa epäillystä laatuvirheestä tai väärennöksestä ja niihin liittyvistä riskeistä.

4. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle viimeistään 22 päivänä heinäkuuta 2013 yksityiskohtaiset tiedot tässä artiklassa tarkoitetuista kansallisista järjestelmistään.

▼B

118 artikla

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

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

▼M11

118 a artikla

1. Jäsenvaltioiden on säädettävä seuraamusjärjestelmästä, jota sovelletaan tämän direktiivin nojalla annettavien kansallisten säännösten rikkomiseen, ja toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet seuraamusten täytäntöönpanon varmistamiseksi. Seuraamusten on oltava tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia.

Seuraamukset eivät saa olla lievempiä kuin seuraamukset, joita sovelletaan kansallisen lainsäädännön vastaavanlaatuiseen ja vakavuudeltaan samanlaiseen rikkomiseen.

2. Säännösten, joita 1 kohdassa tarkoitetaan, on koskettava muun muassa seuraavia:

a) lääkevaarennösten valmistaminen, jakelu, välittäminen, maahantuonti ja vienti sekä lääkevaarennösten etämyynti tietoyhteiskunnan palvelujen avulla;

▼M11

b) tässä direktiivissä vahvistettujen vaikuttavien aineiden valmistamista, jakelua, maahantuontia ja vientiä koskevien säännösten noudattamatta jättäminen;

c) tässä direktiivissä vahvistettujen apuaineiden käyttöä koskevien säännösten noudattamatta jättäminen.

Seuraamuksissa on tarvittaessa otettava huomioon lääkeväärennösten kansanterveydellinen vaara.

3. Jäsenvaltioiden on annettava tiedoksi komissiolle tämän artiklan nojalla annetut kansalliset säännökset viimeistään 22 päivänä tammikuuta 2013 ja näiden säännösten muutokset viipymättä.

Komissio antaa Euroopan parlamentille ja neuvostolle viimeistään. 22 päivänä tammikuuta 2018 kertomuksen, joka sisältää yleiskatsauksen jäsenvaltioiden tämän artiklan osaksi kansallista lainsäädäntöä saattamista varten hyväksymistä toimenpiteistä sekä arvion näiden toimenpiteiden vaikuttavuudesta.

118 b artikla

Jäsenvaltioiden on järjestettävä potilas- ja kuluttajajärjestöjen ja tarvittaessa jäsenvaltioiden täytäntöönpanoa valvovien viranomaisten kanssa kokouksia, joissa annetaan julkisia tietoja lääkeväärennösten torjumiseksi toteutetuista ennaltaehkäisy- ja täytäntöönpanotoimista.

118 c artikla

Direktiiviä soveltaessaan jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet varmistaakseen yhteistyön lääkkeistä vastaavien toimivaltaisten viranomaisten ja tulliviranomaisten välillä.

▼M4

119 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin lääkkeisiin.

▼B

XII OSASTO

PYSYVÄ KOMITEA

▼M15

120 artikla

Siirretään komissiolle valta antaa 121 a artiklan mukaisesti delegoituja säädöksiä, joilla muutetaan liitettä I tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi.

▼M4

121 artikla

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

▼M4

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

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

▼M15

_____

▼M4

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

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

▼M7

4. Pysyvän komitean työjärjestys julkaistaan.

▼M15

121 a artikla

1. Komissiolle siirrettyä valtaa antaa delegoituja säädöksiä koskevat tässä artiklassa säädetyt edellytykset.

2. Siirretään komissiolle 26 päivästä heinäkuuta 2019 viiden vuoden ajaksi 14 artiklan 1 kohdassa, 22 b artiklassa, 23 b artiklassa, 46 a artiklassa, 47 artiklassa, 52 b artiklassa, 54 a artiklassa ja 120 artiklassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä. Komissio laatii siirrettyä säädösvaltaa koskevan kertomuksen viimeistään yhdeksän kuukautta ennen tämän viiden vuoden kauden päättymistä. Säädösvallan siirtoa jatketaan ilman eri toimenpiteitä samanpituisiksi kausiksi, jollei Euroopan parlamentti tai neuvosto vastusta tällaista jatkamista viimeistään kolme kuukautta ennen kunkin kauden päättymistä.

▼M16

Siirretään komissiolle 20 päivästä huhtikuuta 2022 määräämättömäksi ajaksi 111 c artiklan 3 ja 5 kohdassa tarkoitettu valta antaa delegoituja säädöksiä.

3. Euroopan parlamentti tai neuvosto voi milloin tahansa peruuttaa 14 artiklan 1 kohdassa, 22 b, 23 b, 46 a, 47, 52 b ja 54 a artiklassa, 111 c artiklan 3 ja 5 kohdassa ja 120 artiklassa tarkoitetun säädösvallan siirron. Peruuttamispäätöksellä lopetetaan tuossa päätöksessä mainittu säädösvallan siirto. Peruuttaminen tulee voimaan sitä päivää seuraavana päivänä, jona sitä koskeva päätös julkaistaan *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*, tai jonakin myöhempänä, kyseisessä päätöksessä mainittuna päivänä. Peruuttamispäätös ei vaikuta jo voimassa olevien delegoitujen säädösten pätevyyteen.

▼M15

4. Ennen kuin komissio hyväksyy delegoidun säädöksen, se kuulee kunkin jäsenvaltion nimeämiä asiantuntijoita paremmasta lainsäädännöstä 13 päivänä huhtikuuta 2016 tehdyssä toimielinten välisessä sopimuksessa ([1]) vahvistettujen periaatteiden mukaisesti.

5. Heti kun komissio on antanut delegoidun säädöksen, komissio antaa sen tiedoksi yhtäaikaisesti Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

([1]) EUVL L 123, 12.5.2016, s. 1.

▼M16

6. Edellä olevan 14 artiklan 1 kohdan, 22 b, 23 b, 46 a, 47, 52 b tai 54 a artiklan, 111 c artiklan 3 tai 5 kohdan tai 120 artiklan nojalla annettu delegoitu säädös tulee voimaan ainoastaan, jos Euroopan parlamentti tai neuvosto ei ole kahden kuukauden kuluessa siitä, kun asianomainen säädös on annettu tiedoksi Euroopan parlamentille ja neuvostolle, ilmaissut vastustavansa sitä tai jos sekä Euroopan parlamentti että neuvosto ovat ennen mainitun määräajan päättymistä ilmoittaneet komissiolle, että ne eivät vastusta säädöstä Euroopan parlamentin tai neuvoston aloitteesta tätä määräaikaa jatketaan kahdella kuukaudella.

▼B

XIII OSASTO

YLEISET SÄÄNNÖKSET

▼M4

122 artikla

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

▼M10

2. Jäsenvaltioiden on perustellusta pyynnöstä lähetettävä 111 artiklan 3 kohdassa tarkoitetut kertomukset sähköisesti toisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai virastolle.

▼M4

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

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

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

▼B

123 artikla

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

▼M12

2. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava asianomaisille jäsenvaltioille viipymättä kaikista toimenpiteistä, jotka tämä on toteuttanut keskeyttääkseen lääkkeen kaupan pitämisen, poistaakseen lääkkeen markkinoilta, pyytääkseen myyntiluvan peruuttamista tai jättääkseen hakematta myyntiluvan uusimista, sekä tällaisten toimenpiteiden perusteet. Myyntiluvan haltijan on erityisesti ilmoitettava, perustuvatko tällaiset toimenpiteet johonkin 116 artiklassa tai 117 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista.

2 a. Myyntiluvan haltijan on myös tehtävä tämän artiklan 2 kohdan mukainen ilmoitus, jos toimenpiteet toteutetaan kolmannessa maassa ja jos ne perustuvat johonkin 116 artiklassa tai 117 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista.

2 b. Myyntiluvan haltijan on lisäksi ilmoitettava virastolle, jos tämän artiklan 2 kohdassa tai 2 a kohdassa tarkoitettu toimenpide perustuu johonkin 116 artiklassa tai 117 artiklan 1 kohdassa säädetyistä perusteista.

2 c. Virasto toimittaa 2 b kohdan mukaisesti vastaanotetut ilmoitukset kaikille jäsenvaltioille ilman aiheetonta viivytystä.

▼B

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

▼M12

4. Virasto julkistaa vuosittain luettelon lääkkeistä, joilta on evätty myyntilupa, joiden myyntilupa on peruutettu kokonaan tai väliaikaisesti unionissa, joiden toimittaminen on kielletty tai jotka on poistettu markkinoilta, sekä tällaisten toimenpiteiden perusteet.

▼B

124 artikla

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

125 artikla

Tässä direktiivissä tarkoitetut jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten päätökset on perusteltava yksityiskohtaisesti.

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

▼M4

Myyntilupien myöntämisestä tai peruuttamisesta tehdyt päätökset on saatettava julkisesti saataville.

▼B

126 artikla

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

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

▼M4

126 a artikla

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

▼M10

2. Jos jäsenvaltio käyttää tätä mahdollisuutta, sen on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin varmistaakseen, että tämän direktiivin ja erityisesti sen V, VI, VIII, IX ja XI osaston vaatimuksia noudatetaan. Jäsenvaltiot voivat päättää, että 63 artiklan 1 ja 2 kohtaa ei sovelleta 1 kohdan mukaisesti myyntiluvan saaneisiin lääkkeisiin.

3. Ennen tällaisen myyntiluvan myöntämistä

a) jäsenvaltion on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle jäsenvaltiossa, joka on myöntänyt myyntiluvan kyseiselle lääkkeelle, ehdotuksesta myöntää kyseiselle lääkkeelle tämän artiklan mukainen myyntilupa;

b) jäsenvaltio voi pyytää kyseisen jäsenvaltion toimivaltaista viranomaista toimittamaan kopion 21 artiklan 4 kohdassa tarkoitetusta arviointilausunnosta ja kyseisen lääkkeen voimassa olevasta myyntiluvasta. Jos tällainen pyyntö esitetään, kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on toimitettava 30 päivän kuluessa pyynnön vastaanottamisesta kopio arviointilausunnosta ja kyseisen lääkkeen myyntiluvasta.

▼M4

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

▼M4

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

126 b artikla

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

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

▼M16

126 c artikla

1. Poiketen siitä, mitä 126 a artiklassa säädetään, Kyproksen ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat 31 päivään joulukuuta 2024 saakka, jos kyseisissä jäsenvaltioissa ei ole myyntilupaa tai vireillä olevaa myyntilupahakemusta, antaa perustelluista kansanterveydellisistä syistä luvan saattaa kansallisille markkinoilleen lääke, jolla on myyntilupa muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa.

Kyproksen ja Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat myös pitää voimassa tai jatkaa 31 päivään joulukuuta 2024 saakka ennen 20 päivää huhtikuuta 2022 126 a artiklan nojalla myönnettyjä myyntilupia, joilla sallitaan muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa myyntiluvan saaneen lääkkeen saattaminen niiden kansallisille markkinoille.

Ensimmäisen tai toisen alakohdan mukaisesti myönnetyt, jatketut tai voimassa pidetyt luvat eivät ole voimassa 31 päivän joulukuuta 2026 jälkeen.

2. Poiketen siitä, mitä 8 artiklan 2 kohdassa säädetään, Maltan ja Kyproksen toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja myyntilupia myyntiluvan haltijoille, jotka ovat sijoittautuneet muihin Yhdistyneen kuningaskunnan osiin kuin Pohjois-Irlantiin.

3. Jos Kyproksen tai Maltan toimivaltaiset viranomaiset myöntävät 1 kohdassa tarkoitetun myyntiluvan tai jatkavat sen voimassaoloa, niiden on varmistettava tämän direktiivin vaatimusten noudattaminen.

4. Ennen myyntiluvan myöntämistä 1 kohdan nojalla

a) Kyproksen tai Maltan toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava muissa Yhdistyneen kuningaskunnan osissa kuin Pohjois-Irlannissa sijaitsevalle myyntiluvan haltijalle aikomuksesta myöntää tämän artiklan nojalla myyntilupa kyseiselle lääkkeelle tai jatkaa sen voimassaoloa;

b) Kyproksen tai Maltan toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltaista viranomaista toimittamaan kyseisen lääkkeen myyntilupaa koskevat asiaankuuluvat tiedot.

▼B

127 artikla

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

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

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

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

▼M10

127 a artikla

Kun lääkkeelle on määrä myöntää myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ja kun ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea viittaa lausunnossaan kyseisen asetuksen 9 artiklan 4 kohdan c, ca, cb tai cc alakohdassa tarkoitettuihin suositeltuihin ehtoihin tai rajoituksiin, komissio voi tehdä jäsenvaltioille osoitetun päätöksen kyseisten ehtojen tai rajoitusten täytäntöönpanosta tämän direktiivin 33 ja 34 artiklan mukaisesti.

▼M4

127 b artikla

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

▼M16

127 c artikla

Edellä 8 artiklan 2 a ja 2 b kohdassa, 18 a artiklassa, 20 artiklan toisessa kohdassa, 40 artiklan 1 a ja 3 a kohdassa, 48 artiklan 3 kohdassa, 104 artiklan 3 a kohdassa ja 126 c artiklassa säädetyt poikkeukset eivät vaikuta tässä direktiivissä säädettyihin myyntiluvan haltijan velvoitteisiin varmistaa Kyproksen, Irlannin, Maltan tai Pohjois-Irlannin markkinoille saatetun lääkkeen laatu, turvallisuus ja teho.

127 d artikla

1. Kyproksen, Irlannin, Maltan ja Yhdistyneen kuningaskunnan (Pohjois-Irlannin osalta) toimivaltaisten viranomaisten on viimeistään 20 päivänä toukokuuta 2022 laadittava luettelo lääkkeistä, joihin ne ovat soveltaneet tai aikovat soveltaa tässä direktiivissä säädettyjä poikkeuksia, ja ilmoitettava tästä luettelosta komissiolle ja julkaistava se verkkosivustollaan.

2. Kyproksen, Irlannin, Maltan ja Yhdistyneen kuningaskunnan (Pohjois-Irlannin osalta) toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että 1 kohdassa tarkoitettu luettelo saatetaan ajan tasalle ja sitä hallinnoidaan riippumattomasti vähintään kuuden kuukauden välein.

▼B

XIV OSASTO

LOPPUSÄÄNNÖKSET

128 artikla

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

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

129 artikla

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

130 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

▼M2

LIITE I

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

SISÄLLYSLUETTELO

Johdanto ja yleiset periaatteet

Osa I: Markkinoille saattamista koskevien lupa-asiakirjojen vakiovaatimukset

1. Moduuli 1: Hallinnolliset tiedot

1.1. Sisällys

1.2. Hakemuskaavake

1.3. Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.1. Valmisteyhteenveto

1.3.2. Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.3. Vedokset ja näytteet

1.3.4. Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot

1.4. Tiedot asiantuntijoista

1.5. Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset

1.6. Ympäristövaarojen arviointi

2. Moduuli 2: Tiivistelmät

2.1. Yleinen sisällysluettelo

2.2. Johdanto

2.3. Yleinen laatutiivistelmä

2.4. Ei-kliininen katsaus

2.5. Kliininen katsaus

2.6. Ei-kliininen tiivistelmä

2.7. Kliininen tiivistelmä

3. Moduuli 3: kemikaaleja ja/tai biologisesti vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot

3.1. Esitysmuoto ja -tapa

3.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset

3.2.1. Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet

3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

3.2.1.2. Vaikuttavan aineen/aineiden valmistusprosessi

3.2.1.3. Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus

3.2.1.4. Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus

3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali

3.2.1.6. Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys

3.2.2. Lopullinen lääkevalmiste

3.2.2.1. Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus

3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys

3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi

3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus

3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali

3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen

3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys

4. Moduuli 4: Ei-kliiniset tutkimusraportit

4.1. Esitysmuoto ja -tapa

4.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset

4.2.1. Farmakologia

▼**M2**

4.2.2. Farmakokinetiikka

4.2.3. Toksikologia

5. Moduuli 5: Kliiniset tutkimusraportit

5.1. Esitysmuoto ja -tapa

5.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset

5.2.1. Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit

5.2.2. Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit

5.2.3. Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

5.2.4. Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

5.2.5. Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit

5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

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

5.2.6. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit

5.2.7. Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot

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

1. Lääkkeen vakiintunut käyttö

2. Olennaisilta osiltaan samanlaiset lääkkeet

3. Erityistilanteissa vaadittavat lisätiedot

4. Samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet

5. Kiinteät yhdistelmälääkevalmisteet

6. Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa

7. Sekamuotoiset markkinoille saattamista koskevat lupahakemukset

III osa: Erityiset lääkevalmisteet

1. Biologiset lääkevalmisteet

1.1. Veriplasmasta peräisin olevat lääkkeet

1.2. Rokotteet

2. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet ja prekursorit

2.1. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet

2.2. Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit

3. Homeopaattiset lääkevalmisteet

4. Rohdosvalmisteet

5. Harvinaislääkkeet

IV osa: Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

1. Johdanto

2. Määritelmät

2.1 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet

2.2 Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet

3. Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset

3.1 Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.2 Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.2.1 Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet

3.2.1.1 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen

3.2.1.2 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja

3.2.1.3

3.2.1.4

▼**M2**

3.2.1.5	
3.2.2	Erityisvaatimukset
3.3	Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset
3.3.1	Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet
3.3.2	Erityisvaatimukset
3.3.2.1	Lähtöaineet
3.3.2.2	Valmistusprosessi
3.3.2.3	Ominaispiirteiden kuvaus ja valvontastrategia
3.3.2.4	Apuaineet
3.3.2.5	Kehitystutkimukset
3.3.2.6	Referenssimateriaalit
3.4	Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
3.4.1	Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet
3.4.2	Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdassa määritellyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet
4.	Moduulia 4 koskevat erityisvaatimukset
4.1	Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
4.2	Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
4.2.1	Farmakologia
4.2.2	Farmakokinetiikka
4.2.3	Toksikologia
4.3	Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset
4.3.1	Farmakologia
4.3.2	Farmakokinetiikka
4.3.3	Toksikologia
5.	Moduulia 5 koskevat erityisvaatimukset
5.1	Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
5.2	Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
5.2.1	Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset
5.2.2	Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset
5.2.3	Turvallisuustutkimukset
5.3	Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
5.3.1	Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon
5.3.2	Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä
5.3.3	Turvallisuustutkimukset
5.4	Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset
5.4.1	Farmakokineettiset tutkimukset
5.4.2	Farmakodynaamiset tutkimukset
5.4.3	Turvallisuustutkimukset

▼M2

Johdanto ja yleiset periaatteet

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

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

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

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

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

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

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

[1] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

[2] EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.

▼M2

(8) Kaikkien Euroopan yhteisössä suoritettavien kliinisten lääketutkimusten on oltava hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY ([1]) vaatimusten mukaisia. Jotta Euroopan yhteisön ulkopuolella suoritetut kliiniset tutkimukset, jotka liittyvät Euroopan yhteisössä käytettäväksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, voitaisiin ottaa huomioon lupahakemusta arvioitaessa, ne on hyvän kliinisen käytännön ja eettisten periaatteiden osalta suunniteltava, toteuttava ja raportoitava direktiivin 2001/20/EY säännöksiä vastaavien periaatteiden mukaisesti. Ne on suoritettava niiden eettisten periaatteiden mukaisesti, jotka käyvät ilmi esim. Helsingin julistuksesta.

(9) Ei-kliiniset (farmakologis-toksikologiset) tutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 87/18/ETY ([2]) ja hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta annetun neuvoston direktiivin 88/320/ETY ([3]) mukaisesti.

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

(11) Etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten kaikki uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä lupahakemuksessa, ja kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kaikki muutokset asiakirjojen tietoihin on annettava toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimista koskevien komission asetusten (EY) N:o 1084/2003 ([4]) ja (EY) N:o 1085/2003 ([5]), sellaisena kuin ne ovat muutettuina, mukaisesti tai tarvittaessa kansallisten säännösten mukaisesti sekä komission julkaisun *The rules governing medicinal products in the European Community* osan 9 vaatimusten mukaisesti.

Tämä liite on jaettu neljään eri osaan:

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

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

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

([1]) EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.
([2]) EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29.
([3]) EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35.
([4]) Ks. tämän virallisen lehden, s. 1.
([5]) Ks. tämän virallisen lehden, s. 24.

▼M2

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

OSA I

MYYNTILUPA-ASIAKIRJOJEN VAKIOVAATIMUKSET

1. MODUULI 1: HALLINNOLLISET TIEDOT

1.1. **Sisällys**

Myyntilupahakemuksen moduuleista 1-5 on esitettävä kattava sisällysluettelo.

1.2. **Hakemuskaavake**

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

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

Hakijan on annettava tiedot hakemuksen tyypistä ja mahdollisesti toimitetuista näytteistä.

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

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

1.3. **Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste**

1.3.1. *Valmisteyhteenveto*

Hakijan on esitettävä 11 artiklan mukainen valmisteyhteenveto.

1.3.2. *Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste*

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

1.3.3. *Vedokset ja näytteet*

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

▼M2

1.3.4. *Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot*

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

1.4. **Tiedot asiantuntijoista**

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

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

1.5. **Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset**

Erilaisia hakemustyyppejä koskevia erityisvaatimuksia käsitellään tämän liitteen osassa II.

1.6. **Ympäristövaarojen arviointi**

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

Ympäristövaaroja koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteenä.

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

Tiedot on esitettävä seuraavasti:

— johdanto

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

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

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

▼M2

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

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

— väestölle tiedottamista koskevat aiheelliset toimenpiteet.

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

2. MODUULI 2: TIIVISTELMÄT

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

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

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

2.1. **Yleinen sisällysluettelo**

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

2.2. **Johdanto**

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

2.3. **Yleinen laatutiivistelmä**

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

Tärkeimpiä kriittisiä parametrejä ja laatunäkökohtiin liittyviä seikkoja ja perusteita on painotettava tapauksissa, joissa sovellettavia ohjeita ei ole noudatettu. Tämän asiakirja on esitettävä moduulissa 3 lueteltujen asiaa koskevien tietojen muotoa ja järjestystä.

2.4. **Ei-kliininen katsaus**

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

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

▼M2

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

Kaikista uusista apuaineista on suoritettava erityinen turvallisuusarvio.

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

2.5. **Kliininen katsaus**

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

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

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

2.6. **Ei-kliininen tiivistelmä**

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

— Johdanto

— Farmakologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä.

2.7. **Kliininen tiivistelmä**

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

Kliinisten tietojen tiivistelmä on esitettävä seuraavassa järjestyksessä:

— Tiivistelmä biofarmaseuttisista näkökohdista ja niihin liittyvistä analyysimenetelmistä

— Tiivistelmä kliinisen farmakologian tutkimuksista

— Tiivistelmä kliinisestä tehosta

— Tiivistelmä kliinisestä turvallisuudesta

— Yksittäisten tutkimusten kuvaus.

▼M2

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

3.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 3 yleinen rakenne on seuraava:

— Sisällysluettelo

— Tiedot

— *Vaikuttava aine*

Yleiset tiedot

— Nimikkeistö

— Rakenne

— Yleiset ominaisuudet

Valmistus

— Valmistaja(t)

— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

— Aineiden tarkastus

— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus

— Prosessin validointi ja/tai arviointi

— Valmistusprosessin kehittäminen

Ominaispiirteinen kuvaus

— Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen

— Epäpuhtaudet

Vaikuttavan aineen tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Eräanalyysit

— Vaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva tiivistelmä ja päätelmät

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

— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Lopullinen lääkevalmiste*

Lääkkeen kuvaus ja koostumus

Farmaseuttinen kehitys

— Lääkkeen ainesosat

— Vaikuttava aine

— Apuaineet

— Lääkevalmiste

— Formulaation kehitys

— Yliannostukset

— Fysikaalis-kemialliset ja biologiset ominaisuudet

— Valmistusprosessin kehittäminen

— Säilytysastian sulkemismekanismi

— Mikrobiologiset ominaisuudet

— Yhteensopivuus

▼**M2**

Valmistus

— Valmistaja(t)

— Erän koostumus

— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus

— Prosessin validointi ja/tai arviointi

Apuaineiden tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Vaatimusten perustelut

— Ihmisistä tai eläimistä peräisin olevat apuaineet

— Uudet apuaineet

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Eräanalyysit

— Epäpuhtauksien ominaispiirteiden kuvaus

— Laatuvaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva yhteenveto ja päätelmät

— Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toimitettavat säilyvyys-tutkimussuunnitelmat ja velvoitteet säilyvyyden seurantaan

— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Liitteet*

— Tilat ja laitteet (ainoastaan biologiset lääkevalmisteet)

— Vieraiden aineiden turvallisuuden arviointi

— Apuaineet

— *Euroopan yhteisön lisätiedot*

— Lääkettä koskeva prosessin validointijärjestelmä

— Lääkinnällinen laite

▼M2

— Soveltuvuutta osoittava todistus/todistukset

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

— Kirjallisuusviitteet.

3.2 **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

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

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

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

(4) Kaikki vaikuttavan aineen ja lopullisen lääkevalmisteen valmistuksessa ja tarkastuksessa käytetyt menettelyt ja menetelmät ja kuvattava niin tarkasti, että ne voidaan toistaa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa. Kaikkien testimenetelmien on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja. Validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava. Jos testimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

(5) Euroopan farmakopean monografioita tai jäsenvaltion farmakopeaa sovelletaan kaikkiin siinä mainittuihin aineisiin, valmisteisiin ja lääkemuotoihin. Muiden aineiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

Kuitenkin jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean materiaali on valmisteltu menetelmällä, jonka vuoksi farmakopean monografiaan jää valvomattomia epäpuhtauksia, nämä epäpuhtaudet ja niiden suurimmat sallitut määrät on ilmoitettava ja annettava selvitys soveltuvasta testimenetelmästä. Jos Euroopan farmakopean tai kansallisen farmakopean monografian vaatimukset voivat olla aineen laadun takaamiseksi riittämättömiä, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myyntiluvan haltijalta asianmukaisempia vaatimuksia. Toimivaltaiset viranomaiset ilmoittavat asiasta viranomaisille, jotka vastaavat kyseisestä farmakopeasta. Myyntiluvan haltijan on annettava farmakopeasta vastaaville viranomaisille yksityiskohtaiset tiedot väitetyistä puutteista ja sovellettavista täydentävistä vaatimuksista.

Jos analyysimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

▼M2

(6) Jos lähtö- ja raaka-aineita, vaikuttavaa ainetta/aineita tai apuainetta/-aineita ei ole Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus yhteisön ulkopuolisen maan farmakopeaan voidaan sallia. Tässä tapauksessa hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja monografian sisältämien analyysimenetelmien validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

(7) Jos vaikuttava aine ja/tai raaka- ja lähtöaine tai apuaine on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, ja jos sen myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, se on esitettävä tämän moduulin asiaankuuluvassa kohdassa. Todistuksen Euroopan farmakopean monografian mukaisuudesta katsotaan korvaavan tässä moduulissa kuvattujen asiaa koskevien kohtien sisältämät tiedot. Valmistajan on annettava kirjallinen vakuutus hakijalle siitä, että valmistusmenetelmää ei ole muutettu sen jälkeen, kun European Directorate for the Quality of Medicines on myöntänyt soveltuvuutta osoittavan todistuksen.

(8) Selvästi määritellyn vaikuttavan aineen osalta vaikuttavan aineen valmistaja tai hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa

(i) yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusmenetelmästä,

(ii) tiedot laadunvarmistuksesta valmistuksen aikana ja

(iii) prosessin validoinnista

erillisenä asiakirjana suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen päätiedot sisältävänä asiakirjana (*Active Substance Master File*).

Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita voidakseen ottaa lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että se varmistaa valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei se muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille; nämä asiakirjat ja tiedot on annettava myös hakijalle, jos ne koskevat päätiedot sisältävän asiakirjan avointa osaa.

(9) Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden (märehtijöistä peräisin olevien aineiden) siirtymisen estämiseksi: hakijan on valmistusprosessin jokaisessa vaiheessa osoitettava, että aineet ovat komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia. Kyseisten ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten todistus Euroopan farmakopean vastaavan monografian olemassaolosta, jonka myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

(10) Vieraiden aineiden osalta on toimitettava tiedot, joissa arvioidaan vieraiden aineiden aiheuttaman mahdollisen adventiivisen virus- tai muun tartunnan vaaroja, siten kuin Euroopan farmakopean asiaankuuluvan yleismonografian ja yleisen luvun asiaa koskevissa ohjeissa vahvistetaan.

(11) Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää lääkkeen valmistusprosessin tai tarkastustoimien jossakin vaiheessa, on kuvattava riittävän tarkasti.

▼**M13**

(12) Mikäli tuote kuuluu tämän direktiivin soveltamisalaan Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/745 ([1]), 1 artiklan 8 kohdan tai 1 artiklan 9 kohdan toisen alakohdan mukaisesti, markkinoille saattamista koskeviin lupa-asiakirjoihin on sisällyttävä laitteesta koostuvan osan vaatimustenmukaisuuden arvioinnista kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettuihin sovellettaviin turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksiin nähden saadut tulokset – silloin kun ne ovat saatavilla –, jotka sisältyvät valmistajan EU-vaatimustenmukaisuusvakuutukseen tai asianomaiseen ilmoitetun laitoksen antamaan todistukseen, jonka perusteella valmistaja saa kiinnittää lääkinnälliseen laitteeseen CE-merkinnän.

Jos asiakirjoihin ei sisälly ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuja vaatimustenmukaisuuden arvioinnin tuloksia ja mikäli kyseisen erikseen käytetyn laitteen vaatimustenmukaisuuden arviointi edellyttää ilmoitetun laitoksen osallistumista asetuksen (EU) 2017/745 mukaisesti, viranomaisen on vaadittava hakijaa toimittamaan kyseisen asetuksen mukaisesti asianomaisen laitetyypin osalta nimetyn ilmoitetun laitoksen antama lausunto siitä, onko laitteesta koostuva osa siihen sovellettavien kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen.

▼**M2**

3.2.1. *Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet*

3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

a) On toimitettava tiedot aktiivisen aineen nimikkeistöstä, mukaan luettuna suositeltu yleinen kansainvälinen nimi (INN), soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean mukainen nimi, kemiallinen nimi/nimet.

On ilmoitettava rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa. Bioteknologisten lääkkeiden osalta on tarvittaessa ilmoitettava likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyylimassa.

Aktiivisen aineen fysikaalis-kemialliset ja muut merkittävät ominaisuudet on ilmoitettava, biologisten lääkevalmisteiden osalta myös biologinen aktiivisuus.

b) Tässä liitteessä lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia aineita, joista vaikuttava aine valmistetaan tai uutetaan.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia biologista alkuperää olevia aineita kuten mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäisiä elimiä ja kudoksia, ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai nesteitä (mukaan luettuna veri ja plasma) sekä bioteknologisia solurakenteita (soluviljelyalustat, riippumatta siitä, ovatko ne yhdistelmiä vai eivät, mukaan luettuna alkusolut).

Biologinen lääke on valmiste, jonka vaikuttava aine on biologinen aine. Biologinen aine on aine, joka tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä ja josta on tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja tarkastella tuotantoprosessia ja sen valvontaa aineen kuvaamiseksi ja laadun määrittämiseksi. Biologisina lääkkeinä pidetään seuraavia: immunologisia lääkkeitä ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty 1 artiklan 4 ja 10 kohdassa; lääkkeitä, jotka kuuluvat asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevan A osan soveltamisalaan; pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty tämän liitteen IV osassa.

([1]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/745, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017, lääkinnällisistä laitteista, direktiivin 2001/83/EY, asetuksen (EY) N:o 178/2002 ja asetuksen (EY) N:o 1223/2009 muuttamisesta sekä neuvoston direktiivien 90/385/ETY ja 93/42/ETY kumoamisesta (EUVL L 117, 5.5.2017, s. 1).

▼M2

Kaikki muut aineet, joita käytetään aktiivisen aineen/aineiden valmistamisessa tai uuttamisessa, mutta joista kyseinen vaikuttava aine ei ole suoraan peräisin, kuten reagentit, viljelyalustat, fetaalivasikanseerumi, lisäaineet ja kromatografiassa käytetyt puskuriliuokset jne. ovat raaka-aineita.

3.2.1.2. Vaikuttavan aineen/aineiden valmistusprosessi

a) Vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaamiseksi riittävällä tavalla on toimitettava viraston julkaisemissa ohjeissa vahvistetut asianmukaiset tiedot.

b) Kaikki vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava missä kutakin ainetta käytetään prosessissa. Näiden aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Tiedot siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Raaka-aineet on luetteloitava, ja niiden laatu ja tarkastukset on myös osoitettava asiakirjoin.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

c) Biologisten lääkevalmisteiden osalta on noudatettava seuraavia lisävaatimuksia.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi toteutettavien erityistoimenpiteiden osalta hakijan on osoitettava, että vaikuttava aine on komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia.

Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja muut biologista alkuperää olevat aineet, ja jos mahdollista, aineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava.

Aina kun se on mahdollista, on rokotteiden valmistuksen perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien säilyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on ominaisuuksien heikentyminen osoitettava myös valmistusvaiheessa.

Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvattava ja osoitettava asiakirjalla tämän liitteen osassa III vahvistettujen säännösten mukaisesti.

Valmistusresurssit ja -välineet on kuvattava.

▼M2

d) Jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritetut testit ja hyväksymiskriteerit, välituotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset on toimitettava tarvittaessa.

e) Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava virusturvallisuuden arviointia koskevassa kohdassa.

f) Vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kehittämisen aikana ja/tai valmistukseen valmistuspaikalla tehtyjen merkittävien muutosten kuvaus ja perustelut on toimitettava.

3.2.1.3. Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Vaikuttavan aineen/aineiden rakennetta ja muita ominaisuuksia koskevat tiedot on toimitettava.

Vaikuttavan aineen/aineiden rakenteen vahvistus, joka perustuu mihin tahansa fysikaalis-kemialliseen ja/tai immunokemialliseen ja/tai biologiseen menetelmään, sekä tiedot epäpuhtauksista on toimitettava.

3.2.1.4. Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus

Yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden rutiinitarkastuksissa sovellettavista vaatimuksista, perustelut vaatimusten valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

Kehittämisen aikana valmistetuille yksittäisille erille suoritettujen tarkastusten tulokset on esitettävä.

3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali

Vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti. Euroopan farmakopean mukaisia kemiaan ja biologiaan liittyviä referenssimateriaaleja on käytettävä tarvittaessa.

3.2.1.6. Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava.

3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, sovelletuista tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa.

c) Luvan antamisen jälkeisen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

3.2.2. *Lopullinen lääkevalmiste*

3.2.2.1. Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus

Kuvaus lopullisesta lääkkeestä ja sen koostumuksesta on toimitettava. Tietojen on sisällettävä kuvaus lääkemuodosta ja koostumuksesta sekä kaikista lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä aineista, niiden määrä yksikköä kohti ja seuraavien aineiden sisältämien aineosien toiminto:

— vaikuttava aine/aineet

— apuaineen ainesosa(t), niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan luettuna väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet jne.

▼M2

— nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineet (kovat kapselit, pehmeät kapselit, rektaalikapselit, päällystetyt tabletit, kalvopäällysteiset tabletit jne.)

— Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot säilytysastian tyypistä, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan ja jotka toimitetaan lääkkeen mukana.

Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä ”tavanomaisella terminologialla” tarkoitetaan, tämän rajoittamatta 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

— Euroopan farmakopeassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian alussa olevaa päänimeä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan

— muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä tai sen puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla yksityiskohdilla,

— väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY ([1]) ja/tai elintarvikkeissa käytettäväksi tarkoitetuista väriaineista 30 päivänä kesäkuuta 1994 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 94/36/EY ([2]) niille osoitettua E-tunnusta.

Lopullisten lääkkeiden sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden ”määrällisen koostumuksen” antamiseksi on välttämätöntä asianomaisen lääkemuodon mukaan määritellä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joiden molekyylirakennetta ei voida määrittää. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

([1]) EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18.
([2]) EYVL L 237, 10.9.1994, s. 13.

▼M2

3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys

Tässä kohdassa käsitellään tietoja, jotka koskevat kehittämistutkimuksia, jotka on suoritettu sen varmistamiseksi, että annostelumuoto, formulaatio, valmistusprosessi, säilytysastian sulkemismekanismi, mikrobiologiset ominaisuudet ja käyttöohjeet soveltuvat myyntilupaa koskevissa hakemusasiakirjoissa määriteltyyn aiottuun käyttötarkoitukseen.

Tässä kohdassa kuvatut tutkimukset ovat erillään vaatimusten mukaisesti suoritetuista rutiinitarkastuksista. Formulaation ja prosessin ominaisuuksien kriittiset muuttujat, jotka voivat vaikuttaa erän toistettavuuteen, lääkkeen tehoon ja lääkkeen laatuun, on nimettävä ja kuvattava. Hakemusta tukeviin mahdollisesti tarvittaviin lisätietoihin on viitattava myyntilupaa koskevien hakemusasiakirjojen moduulin 4 (Ei-kliiniset tutkimusraportit) ja moduulin 5 (Kliiniset tutkimusraportit) asiaa koskevissa tiedoissa.

a) Vaikuttavan aineen yhteensopivuus apuaineiden kanssa sekä tärkeimmät vaikuttavan aineen fysiologis-kemialliset ominaisuudet, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen toimintaan tai erilaisten vaikuttavien aineiden yhteensopivuuteen yhdistelmätuotteen ollessa kyseessä, on osoitettava asiakirjalla.

b) Apuaineiden valinta, erityisesti suhteessa toimintoihin ja konsentraatioon, on osoitettava asiakirjalla.

c) Lopputuotteen kehittämisestä on toimitettava kuvaus, jossa otetaan huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö.

d) Yliannostukset formulaatiossa/formulaatioissa on perusteltava.

e) Fysikaalis-kemiallisten ja biologisten ominaisuuksien osalta on käsiteltävä ja osoitettava asiakirjoin kaikki tekijät, jotka ovat merkittäviä lopputuotteen toiminnan kannalta.

f) Valmistusprosessin valinta ja optimointi sekä erot kriittisten kliinisten erien tuottamisessa käytetyn valmistusprosessin/prosessien ja ehdotetun lopullisen lääkevalmisteen valmistamisessa käytetyn prosessin välillä on selostettava.

g) Lopputuotteen säilytyksessä, lähettämisessä ja käytössä käytetyn säilytysastian ja sulkemismekanismin soveltuvuus on osoitettava asiakirjalla. Saattaa olla tarpeen käsitellä lääkevalmisteen ja säilytysastian mahdollisia vaikutuksia toisiinsa.

h) Ei-steriilien ja steriilien tuotteiden annostelumuodon mikrobiologisten ominaisuuksien on oltava Euroopan farmakopean mukaiset, ja ne on osoitettava asiakirjoin Euroopan farmakopeassa kuvatulla tavalla.

i) Jotta merkintää koskevat tiedot olisivat asianmukaisia ja hakemusta tukevia, lopputuotteen yhteensopivuus rekonstituutioliuosten tai annostelulaitteiden kanssa on osoitettava asiakirjalla.

3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi

a) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

▼M2

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

— maininnat valmistuksen eri vaiheista, myös valmistusprosessin valvonnasta ja sitä vastaavista hyväksymiskriteereistä, niin että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon valmistuksessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa

— keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi

— kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta

— steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisista menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista

— yksityiskohtainen eräkaava.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

b) Tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin välivaiheissa suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on tuotantoprosessin yhdenmukaisuuden varmistaminen, on toimitettava.

Nämä tarkastukset ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analyysimenetelmän käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuusmäärityksiä (tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Sama pätee tilanteessa, jossa lopputuotteen laadunvarmistus riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisilta osiltaan määritelty sen valmistusmenetelmän perusteella.

c) Valmistusprosessissa käytettyjen kriittisten vaiheiden tai kriittisten määritelmien validointitutkimusten kuvaus, dokumentointi ja tulokset on toimitettava.

3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus

a) Kaikki apuaineen/apuaineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava, missä kutakin ainetta prosessissa käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivien 78/25/ETY ja/tai 94/36/EY vaatimukset. Lisäksi väriaineiden on täytettävä direktiivissä 95/45/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, vahvistetut puhtauskriteerit.

b) Kunkin apuaineen osalta on selostettava yksityiskohtaisesti vaatimukset ja niiden perustelut. Analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava asiamukaisesti.

c) Erityistä huomiota on kiinnitettävä ihmisistä tai eläimistä peräisin oleviin apuaineisiin.

▼M2

Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi: hakijan on osoitettava myös apuaineiden osalta, että lääke on valmistettu komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisesti.

Edellä mainittujen ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten TSE-todistus spongiformisia enkefalopatioita koskevan Euroopan farmakopean monografian soveltuvuudesta tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

d) Uudet apuaineet:

Niiden apuaineiden osalta, joita käytetään ensimmäistä kertaa lääkkeessä tai uudessa annostelureitissä, on ilmoitettava valmistusta, ominaispiirteitä ja tarkastuksia koskevat täydelliset tiedot sekä ristiviittaukset turvallisuutta koskeviin, tueksi esitettyihin sekä ei-kliinisiin että kliinisiin tietoihin aiemmin kuvatun vaikuttavaa ainetta koskevan esitysmuodon mukaisesti.

Yksityiskohtaiset kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot sisältävä asiakirja on esitettävä. Tietojen on oltava samassa järjestyksessä kuin moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevassa kohdassa.

Uusia apuaineita koskevat tiedot voidaan esittää erillisenä asiakirjana, jossa noudatetaan edellisissä kohdissa kuvattua esitysmuotoa. Jos hakija ei ole uuden apuaineen valmistaja, mainittu erillinen asiakirja on luovutettava hakijalle, jotta tämä voi toimittaa sen toimivaltaiselle viranomaiselle.

Lisätietoja uuden apuaineen toksisuustutkimuksista on annettava asiakirja-aineiston moduulissa 4.

Kliiniset tutkimukset on sisällytettävä moduuliin 5.

3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastusta varten lääkevalmisteen erä muodostuu samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää ±5 %:a valmistushetkellä.

Yksityiskohtaiset tiedot vaatimuksista (vapauttaminen ja kelpoisuusaika), perustelut niiden valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali

Lopullisen lääkevalmisteen testauksessa käytetyt vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti, jollei sitä ole tehty aiemmin vaikuttavaa ainetta koskevassa kohdassa.

▼M2

3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä pakkausmateriaalista ja niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava. Vaatimusten on sisällettävä kuvaus ja tunnistus. Muut menetelmät (ei-farmakopea) on tarvittaessa sisällytettävä (validointeineen).

Ei-toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista toimitetaan vain lyhyt kuvaus. Toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista on annettava lisätiedot.

3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa; rokotteiden tapauksessa on annettava aiheelliset kumulatiivista säilyvyyttä koskevat tiedot.

c) Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

4. MODUULI 4: EI-KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

4.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 4 yleinen rakenne on seuraava:

— Sisällysluettelo

— Tutkimusraportit

  — *farmakologia,*

    — primaarinen farmakodynamiikka

    — sekundaarinen farmakodynamiikka

    — turvallisuuskysymyksiä koskeva farmakologia

    — farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

  — *farmakokinetiikka*

    — analyysimenetelmät ja validointiraportit

    — imeytyminen

    — jakautuminen

    — metaboloituminen

    — erittyminen

    — farmakokineettiset yhteisvaikutukset (ei-kliiniset)

    — muut farmakokineettiset tutkimukset

  — *toksikologia*

    — kerta-annoksen toksisuus

    — toistetun annoksen toksisuus

    — genotoksisuus

      — in vitro

      — in vivo (mukaan lukien hakemusta tukeva toksiko-kineettinen arviointi)

    — karsinogeenisuus

      — pitkäkestoiset tutkimukset

      — lyhytkestoiset ja keskimittaiset tutkimukset

▼M2

— muut tutkimukset

— lisääntymis- ja kehitystoksisuus

— hedelmällisyys ja alkion alkuvaiheen kehitys

— alkion ja sikiön kehitys

— peri- ja postnataalikehitys

— tutkimukset, joissa jälkeläisille (nuorille eläimille) annetaan annos ja/tai niitä arvioidaan edelleen

— paikallinen siedettävyys

— *muut toksisuustutkimukset*

— antigeenisyys

— immuno-toksisuus

— mekaaniset tutkimukset

— riippuvuus

— metaboliitit

— epäpuhtaudet

— muut

— Kirjallisuusviitteet

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

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

(1) Farmakologisten ja toksikologisten kokeiden on osoitettava:

a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisillä; ne on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan

b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisissä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

Lääkäreille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä ja mahdollisista toksikologisista piirteistä.

(2) Biologisten lääkevalmisteiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän moduulin vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aiheiden induktio ja vuorovaikutus otetaan huomioon,

lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta/aineita epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.

▼M2

(3) Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.

(4) Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

4.2.1. *Farmakologia*

Farmakologinen tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

— Ensinnäkin ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvät toimet on tutkittava ja kuvattava riittävästi. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä tunnustettuja ja validoituja määrityksiä sekä in vivo että in vitro. Uudet kokeelliset tekniikat on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne voidaan toistaa. Tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia tai aikavaikutuskuvaajia. Jos mahdollista, vertailut on suoritettava sellaista ainetta tai sellaisia aineita koskeviin tietoihin, joilla on sama terapeuttinen vaikutus.

— Toiseksi hakijan on tutkittava aineen mahdolliset epätoivotut farmakodynaamiset vaikutukset fysiologisiin toimintoihin. Nämä tutkimukset on suoritettava sellaisilla altistuspitoisuuksilla, jotka vastaavat oletettua terapeuttista pitoisuusaluetta, tai sitä suuremmilla pitoisuuksilla. Kokeelliset tekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Kaikki epäillyt vaikutusten muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, on tutkittava.

Lääkkeen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen osalta vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai terapeuttiseen vaikutukseen. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän terapeuttisessa käytössä suositeltavaksi. Toisessa tapauksessa, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, tutkimuksen on määritettävä voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava.

4.2.2. *Farmakokinetiikka*

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien vaiheista organismissa, ja se kattaa näiden aineiden imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan (biotransformaation) ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa pääasiassa fysikaalisin, kemiallisin tai mahdollisesti biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse aineen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakautumisesta ja erittymisestä ovat välttämättömiä ihmisille tarkoitetun annostelun määrittämiseksi sekä kemoterapeuttisten aineiden (esim. antibiootit) ja sellaisten aineiden osalta, joiden käyttö riippuu niiden muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnosointikeinot).

In vitro -tutkimusten suorittamisen etuna on ihmisperäisen materiaalin käyttäminen ja sen vertaaminen eläinperäiseen materiaaliin (esim. proteiinin sitoutuminen, aineenvaihdunta, lääkeaineiden yhteisvaikutus).

▼**M2**

Kaikkien farmakologisesti vaikuttavien aineiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen. Kun on kyse tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden uusista yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskokeet ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

Farmakokineettinen ohjelma on suunniteltava siten, että eläinten ja ihmisten välillä voidaan tehdä vertailuja ja johtaa tietoja.

4.2.3. *Toksikologia*

a) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuuskokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten ilmiöiden laadullista ja määrällistä tutkimista, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat itse tuotteessa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimus on suoritettava viraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

b) Toistetun annoksen toksisuus

Toistetun annostelun toksisuustutkimuksen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka vaikuttavan aineen/aineiden yhdistelmän toistettu annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annosteluun.

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi tutkimusta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Sen tarkoituksena on kuvata mahdolliset haitalliset vaikutukset, joihin pitäisi kiinnittää huomiota kliinisissä tutkimuksissa. Kesto määritellään viraston julkaisemissa asiaa koskevissa ohjeissa.

c) Genotoksisuus

Mutageenisen ja klastogeenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöainekseen. Mutageeniset aineet voivat olla terveysvaara, sillä altistus mutageeneille tuo mukanaan sukusolujen mutaatioiden aiheutumisen vaaran, johon liittyy perittyjen sairauksien mahdollisuus, sekä vaaran somaattisista mutaatioista, myös syöpään johtavista. Nämä tutkimukset ovat pakollisia kaikille uusille aineille.

d) Karsinogeenisyys

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. Nämä tutkimukset on suoritettava kaikille lääkkeille, joiden kliinisen käytön odotetaan jatkuvan huomattavan pitkän kauden potilaan elämästä joko jatkuvasti tai ajoittain toistuvasti.

2. Näitä tutkimuksia suositellaan suoritettaviksi joillekin lääkkeille, jos niillä pelätään olevan karsinogeenistä potentiaalia, esim. tuote kuuluu samaan luokkaan tai sen rakenne on sama tai jos toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa on saatu aiheesta näyttöä.

▼M2

3. Selvästi genotoksisia yhdisteitä koskevia tutkimuksia ei tarvita, sillä niiden katsotaan olevan toisissa lajeissa syöpää aiheuttavia aineita, jotka ovat vaaraksi ihmisille. Jos tällaista lääkettä aiotaan antaa jatkuvasti ihmisille, krooninen tutkimus saattaa olla tarpeen aikaisessa vaiheessa ilmenevien tuumorigeenisten vaikutusten havaitsemiseksi.

e) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- tai naaraspuolisten lisääntymistoimintojen mahdollinen huonontuminen ja haitalliset vaikutukset jälkeläisiin on tutkittava asianmukaisilla kokeilla.

Nämä kokeet käsittävät tutkimuksia vaikutuksista täysi-ikäisten urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin, tutkimuksia toksisista ja teratogeenisistä vaikutuksista kaikissa kehitysvaiheissa hedelmöittymisestä seksuaaliseen kypsyyteen sekä piilevät vaikutukset, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen on perusteltava riittävästi.

Lääkkeen aiotun käytön mukaan voi olla perusteltua suorittaa lisätutkimuksia, jotka käsittelevät kehittymistä, kun lääkettä annetaan jälkeläisille.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metaboloitumisen tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuuskokeissa.

Tutkimussuunnitelmaa määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

f) Paikallinen siedettävyys

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeen kanssa sen kliinisessä käytössä tapahtuvan annostelun vuoksi. Tutkimusmenetelmän on oltava sellainen, että annostelun mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

Paikallista siedettävyyttä selvittävät kokeet on suoritettava valmisteella, jota kehitetään ihmisten käyttöön, ja käyttämällä kantaja- ja/tai apuaineita vertailuryhmän/ryhmien hoitamisessa. Positiiviset tarkastukset/vertailuaineet on otettava tarvittaessa mukaan.

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden suunnittelu (lajien valinta, kesto, annostelutiheys- ja reitti, annokset) riippuvat tutkittavasta ongelmasta ja ehdotetuista annosteluolosuhteista kliinisessä käytössä. Paikallisten vaurioiden palautuvuus on tutkittava tarvittaessa.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset voidaan korvata validoiduilla in vitro -kokeilla, jos tutkimustulokset ovat yhtä laadukkaita ja käyttökelpoisia turvallisuuden arviointitarkoituksessa.

▼M2

Iholle käytettävien (esim. dermaali, rektaali, vagina) kemikaalien osalta herkistymispotentiaali on arvioitava vähintään yhdellä tällä hetkellä saatavilla olevista testeistä (eläinkokeet tai imusolmuketesti).

5. MODUULI 5: KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

5.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 5 yleinen rakenne on seuraava:

— Kliinisten tutkimusraporttien sisällysluettelo

— Kaikki kliiniset tutkimukset sisältävä luettelo

— Kliiniset tutkimusraportit

— *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

— Biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit

— Biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit

— In vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportti

— Bioanalyyttisia ja analyyttisia menetelmiä käsittelevät raportit

— *Ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevat farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

— Plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevät tutkimusraportit

— Maksan aineenvaihduntaa ja yhteisvaikutusta käsittelevät tutkimusraportit

— Muita ihmisperäisiä biomateriaaleja käsittelevät tutkimusraportit

— *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

— Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

— Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

— Sisäsyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

— Ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

— Populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit

— *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

— Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

— Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

— *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

— Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

▼M2

— Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

— Useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit, mukaan luettuna muodolliset integroidut analyysit, meta-analyysit ja eri alojen tutkimustuloksia yhdistävät ”*bridging*”-analyysit

— Muut tutkimusraportit

— *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

— Kirjallisuusviitteet

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

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

a) On oltava mahdollista muodostaa 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset. Näin ollen vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten tutkimusten tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.

b) Kliinisiä tutkimuksia on aina edellettävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen moduulin 4 vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen tutkimuksen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan luettuna kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien kliinisten kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn tutkimuksen luonteen, laajuuden ja keston perusteeksi; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettäessä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on käytettävä kaikki saatavilla olevat keinot sen varmistamiseksi, että infektoivien tekijöiden tartunnalta vältytään ennen tutkimuksen aloittamista.

c) Myyntiluvan haltijoiden on huolehdittava järjestelyistä sen takaamiseksi, että tärkeimmät kliinisiä tutkimuksia koskevat asiakirjat (myös tapausselostelomakkeet), jotka eivät liity tutkimushenkilöiden terveydentilaa koskeviin tietoihin, säilytetään tiedot omistavan tahon hallussa:

— vähintään 15 vuoden ajan tutkimuksen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen

— tai vähintään kahden vuoden ajan ensimmäisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan yhteisössä ja kun myyntilupahakemuksia ei ole vireillä tai tarkasteltavana Euroopan yhteisössä

— tai vähintään kahden vuoden ajan siitä, kun tutkitun lääkkeen kliininen kehittäminen on virallisesti lopetettu.

Tutkimushenkilön terveydentilaa koskevat tiedot on säilytettävä sovellettavan lainsäädännön mukaisesti sekä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton noudattaman enimmäisajan mukaisesti.

Asiakirjoja voidaan kuitenkin säilyttää pidempään, jos sitä vaaditaan sovellettavissa säännöissä tai tutkimuksen teettäjän kanssa tehdyssä sopimuksessa. Tutkimuksen teettäjän vastuulla on ilmoittaa sairaalalle, laitokselle tai vastaanotolle ajankohdasta, josta alkaen asiakirjoja ei enää tarvitse säilyttää.

▼M2

Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut tutkimukseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa. Tällaisia asiakirjoja ovat: tutkimussuunnitelma, mukaan luettuna tutkimuksen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta; tavanomaiset toimintamenettelyt; kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista; tutkijan esite; jokaisen tutkimushenkilön tapausselostelomake; loppukertomus; tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla. Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppukertomus viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Euroopan yhteisössä toteutettujen tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on tehtävä lisäjärjestelyjä asiakirjojen arkistoimiseksi direktiivin 2001/20/EY säännösten mukaisesti ja yksityiskohtaisten ohjeiden täytäntöön panemiseksi.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

d) Jokaista kliinistä tutkimusta koskevien tietojen on oltava puolueettomien päätelmien tekemiseksi riittävän yksityiskohtaisia, ja niiden on käsitettävä:

— tutkimussuunnitelma, joka sisältää tutkimuksen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja yksityiskohtaiset tiedot tutkittavasta lääkkeestä

— tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla

— tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa sekä tutkimuspaikka, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, mukaan luettuna kutakin tutkimushenkilöä koskevat tapausselostelomakkeet

— tutkijan, ja monikeskustutkimusten osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppukertomus.

e) Edellä tarkoitetut kliinisten tutkimusten tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.

Tutkijan on tutkimusten päätelmissä esitettävä mielipiteensä valmisteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, toleranssista ja tehosta sekä annettava kaikki muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoa sekä tarvittaessa mahdollisia erityisiä varotoimenpiteitä ja yliannostuksen kliinisistä oireita. Monikeskustutkimusta koskevassa kertomuksessa päätutkijan on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskusten puolesta.

▼M2

f) Kliinisistä havainnoista on jokaisen tutkimuksen osalta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:

1) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;

2) tutkittavien potilasryhmien valinta ja ikäjakauma sekä vertailevat kokeet;

3) tutkimuksen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;

4) jos vertailevat tutkimukset suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:

— lainkaan hoitoa

— plaseboa

— muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus

— muuta kuin lääkehoitoa;

5) havaittujen epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys;

6) yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;

7) tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;

8) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusjärjestelyt ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.

g) Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:

1) mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vierottamisen vaikeuden merkeistä;

2) yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;

3) arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden sulkeminen pois tutkimuksista;

4) tutkimuksen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.

h) Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.

i) Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten tutkimusten aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on prekliinisiä toksikologisia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.

j) Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on ilmoitettava toistettua annostelua seuraavasta farmakologisten vaikutusten muuntumisesta ja annostelun määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön.

5.2.1. *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

On toimitettava biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit, biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit, in vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportit sekä tiedot bioanalyyttisista ja analyyttisista menetelmistä.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi 10 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta.

▼**M2**

5.2.2. *Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

Tässä liitteessä ”ihmisperäisillä biomateriaaleilla” tarkoitetaan proteiineja, soluja, kudoksia ja niihin liittyviä ihmisestä peräisin olevia materiaaleja, joita käytetään in vitro tai ex vivo lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien arviointiin.

Tältä osin on toimitettava raportit plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevistä tutkimuksista, maksan aineenvaihduntaa ja vaikuttavan aineen yhteisvaikutusta käsittelevistä tutkimuksista sekä muita ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevista tutkimuksista.

5.2.3. *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

— imeytyminen (nopeus ja määrä)

— jakautuminen

— metaboloituminen

— erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

Tavanomaisten useisiin näytteisiin perustuvien farmakokineettisten tutkimusten lisäksi myös kliinisten tutkimusten aikana kerättyihin näytteisiin perustuvia populaatiofarmakokineettisiä analyyseja voidaan käyttää niiden kohtien osoittamisessa, jotka koskevat sisä- ja ulkosyntyisten tekijöiden osuutta annoksen ja farmakokineettisen vaikutuksen suhteeseen. Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveillä ihmisillä ja potilailla käsittelevät tutkimusraportit, sisä- ja ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit sekä populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit on esitettävä.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.4. *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan luettuna:

— annos/vaikutus-suhde ja sen suhde aikaan

— perustelut annostelulle ja annosteluolosuhteille

— vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisellä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

▼M2

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.5. *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

Yleensä kliiniset tutkimukset on suoritettava vertailevina kliinisinä tutkimuksina, jotka on mahdollisuuksien mukaan satunnaistettu ja joissa on käytetty tarvittaessa vertailukohtana plaseboa ja tunnettua lääkettä, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu; kaikki muut tutkimusjärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauskohtaisesti, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista ja hoitotarkoituksesta; siten joissakin tapauksissa voi olla tarkoituksenmukaisempaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

(1) Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, kun on kyse tutkimuksesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokko-menetelmää.

(2) Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottoperusteista (myös tutkimuksen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyystasosta ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren tutkimushenkilömäärän ottamisen tutkimukseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua tutkimusta.

Turvallisuustietojen tarkastelussa otetaan huomioon komission julkaisemat ohjeet ja etenkin annoksen muuttumiseen johtaneet tekijät ja tarve samanaikaiseen muuhun lääkitykseen, vakavat epätoivotut vaikutukset, tutkimushenkilöiden keskeyttämisen syyt ja kuolemantapaukset. On annettava myös tiedot erityisen alttiista potilaista tai potilasryhmistä sekä kiinnitettävä erityistä huomiota pieneen määrään potilaita, jotka ovat mahdollisesti vaarassa, kuten lapset, raskaana olevat, heikentyneessä terveydentilassa olevat vanhukset, huomattavista aineenvaihdunnan häiriöistä tai erityshäiriöistä kärsivät jne. Turvallisuuden arvioinnin vaikutukset lääkkeen mahdollisiin käyttötarkoituksiin on ilmoitettava.

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

Nämä raportit on annettava.

5.2.6. *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

Jos lääkkeelle on jo myönnetty myyntilupa yhteisön ulkopuolisissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava, mikäli mahdollista, lääkkeen käytön laajuutta näissä maissa koskevien lukujen kanssa.

▼M2

5.2.7. *Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot*

Viraston julkaisemien ohjeiden mukaisesti annetut tapausselostuslomakkeet ja yksittäiset potilastiedot annetaan ja esitetään samassa järjestyksessä kuin tutkimusraportit ja luokitellaan tutkimuskohtaisesti.

II OSA

ERITYISET MYYNTILUPA-ASIAKIRJAT JA VAATIMUKSET

Joillakin lääkkeillä on erityisominaisuuksia, joiden vuoksi kaikkia tämän liitteen I osassa vahvistettuja myyntilupahakemuksille asetettuja vaatimuksia on tarpeen mukauttaa. Näiden erityistilanteiden huomioon ottamiseksi hakijoiden on noudatettava asianmukaista ja tilanteeseen soveltuvaa asiakirjojen esitystapaa.

1. LÄÄKKEEN VAKIINTUNUT KÄYTTÖ

Seuraavat erityissäännöt koskevat lääkkeitä, joiden vaikuttavalla aineella tai vaikuttavilla aineilla on 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa tarkoitettu vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Hakijan on toimitettava tämän liitteen I osassa tarkoitetut moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot.

Moduulien 4 ja 5 osalta yksityiskohtaisessa tieteellisessä julkaisuluettelossa on käsiteltävä seuraavia ei-kliinisiä ja kliinisiä tekijöitä.

Lääkkeen vakiintuneen käytön osoittamiseen sovelletaan seuraavia erityissääntöjä:

a) Tekijät, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta:

— aineen käytössäoloaika

— käytetyt määrät

— ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä) ja

— tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus.

Tämän vuoksi eri aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkevalmisteena yhteisössä.

b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki turvallisuuden ja/tai tehon arvioinnin näkökohdat, ja siinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Lääkkeen vakiintunutta käyttöä koskevien sääntöjen osalta on tarpeen erityisesti pitää mielessä, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakemuksessa annetaan asianmukaisesti selvitys ja perusteet näiden lähteiden käytölle.

▼M2

c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi turvallisuus- ja/tai tehotason osoitusta voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

d) Ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu markkinoille saattamista koskeva lupa valmisteiden eroista huolimatta.

e) Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

2. OLENNAISILTA OSILTAAN SAMANLAISET LÄÄKKEET

a) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan i alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot, edellyttäen, että alkuperäisen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen luvanhaltijan moduulien 4 ja 5 mukaisiin tietoihin.

b) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset eli geneeriset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot sekä alkuperäisen lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot, edellyttäen, että kyseinen alkuperäinen lääke ei ole biologinen lääke (ks. II osan kohta 4, samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet).

Näihin tuotteisiin liittyvissä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä on keskityttävä etenkin seuraaviin tekijöihin:

— perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi lääkkeeksi

— ehdotettu yhteenveto vaikuttavan aineen/aineiden erien sekä lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa varastoinnin aikana syntyvistä hajoamistuotteista) markkinoille saatettavan valmisteen käyttöä varten sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi

— biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty biologista hyväksikäytettävyyden ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti

— aineen ja asianomaisen hakemuksen kannalta olennaisten julkaisujen päivitys. Tässä tarkoituksessa saatetaan hyväksyä vertaisarviointijulkaisujen artikkeleiden mainitseminen

— valmisteyhteenvedon kaikki kohdat, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ominaisuuksien ja/tai sen terapeuttisen luokan kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen ja/tai lisätutkimusten avulla

— hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus, jos hakemuksessa ilmoitetaan kyseessä olevan olennaisilta osiltaan samanlaisuus.

3. ERITYISTILANTEISSA VAADITTAVAT LISÄTIEDOT

Jos olennaisilta osiltaan samanlaisen lääkkeen vaikuttava aine sisältää saman terapeuttisen osan kuin alkuperäinen hyväksytty valmiste, joka on liitetty eri suolan tai esterin yhdistelmään tai johdannaiseen, on osoitettava, että kyseisen osan farmakokinetiikka, farmakodynamiikka ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla tavalla. Mikäli näin ei ole, yhdistelmää pidetään uutena vaikuttavan aineena.

▼M2

Jos lääke on tarkoitettu erilaiseen terapeuttiseen käyttöön tai on eri lääkemuodossa tai on tarkoitettu annosteltavaksi eri reittiä tai eri annoksina, tarpeellisten toksikologisten, farmakologisten ja/tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

4. SAMANKALTAISET BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohdan säännökset saattavat olla riittämättömiä biologisten lääkevalmisteiden tapauksessa. Jos olennaisilta osiltaan samankaltaisilta (geneerisiltä) valmisteilta vaadittavien tietojen avulla ei pystytä osoittamaan kahden biologisen lääkkeen samankaltaisuutta, on toimitettava lisätietoja ja etenkin toksikologisia ja kliinisiä tietoja.

Jos tämän liitteen I osan kohdassa 3.2 tarkoitettu biologinen lääke, joka liittyy alkuperäiseen lääkkeeseen, jolle on annettu myyntilupa yhteisössä, on erillisen hakemuksen kohteena tietosuojakauden päätymisen jälkeen, noudatetaan seuraavassa kuvattavaa menettelyä.

— Toimitettavat tiedot käsittävät vähintään moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset (farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset) tiedot, joita täydennetään biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla. Lisätietojen (ts. toksikologisten ja muiden ei-kliinisten ja aiheellisten kliinisten tietojen) tyypistä ja määrästä päätetään tapauskohtaisesti asiaankuuluvien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

— Biologisten lääkevalmisteiden moninaisuuden vuoksi toimivaltainen viranomainen päättää, onko tarpeen vaatia moduuleissa 4 ja 5 määriteltyjä tutkimuksia ottaen huomioon kunkin lääkkeen erityispiirteet.

Noudatettavia yleisiä periaatteita käsitellään ohjeissa, joissa otetaan huomioon viraston julkaiseman asianomaisen biologisen lääkkeen ominaispiirteet. Jos lääkkeellä, jolle on myönnetty alkuperäinen lupa, on useampi kuin yksi käyttötarkoitus, samankaltaiseksi ilmoitetun lääkkeen teho ja turvallisuus on perusteltava tai tarvittaessa osoitettava erikseen kunkin ilmoitetun käyttötarkoituksen osalta.

5. KIINTEÄT YHDISTELMÄLÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan b alakohtaan perustuvat hakemukset koskevat vähintään kahdesta sellaisesta aineesta valmistettuja lääkkeitä joille ei ole aiemmin annettu lupaa yhdistelmälääkkeenä.

Näiden hakemusten osalta on toimitettava kiinteän yhdistelmälääkkeen koko asiakirja-aineisto (moduulit 1–5). Tarvittaessa on annettava tiedot valmistuspaikoista ja vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista.

6. LUPAHAKEMUSASIAKIRJAT POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Kuten 22 artiklassa säädetään, jos hakija voi esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

— vaikutukset, joita kyseisellä valmisteilla esitetään olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä, tai

— tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka

— olisi vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

▼M2

myyntilupaan voidaan liittää tiettyjä erityisvelvoitteita.

Täytettäviä velvollisuuksia voivat olla seuraavat:

— hakijan on suoritettava toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määräajassa tutkimusohjelma, joka toimii hyöty-haittasuhteen uudelleenarvioinnin perustana

— kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden tapauksessa valtuutetun henkilön toimesta

— pakkausselosteessa ja kaikissa lääketieteellisissä tiedoissa on kiinnitettävä lääkärin huomio siihen tosiasiaan, ettei kyseistä lääkettä koskevia tietoja ole näiltä osin toistaiseksi käytettävissä.

7. SEKAMUOTOISET MYYNTILUPAHAKEMUKSET

Esitysmuodoltaan poikkeavilla myyntilupahakemuksilla tarkoitetaan myyntilupahakemusasiakirjoja, joissa moduuli 4 ja/tai moduuli 5 käsittää hakijan suorittamia suppeita ei-kliinisiä ja/tai kliinisiä tutkimuksia koskevia raportteja sekä bibliografiset viitetiedot. Kaikkien muiden moduulien on noudatettava tämän liitteen I osan rakennetta. Toimivaltainen viranomainen hyväksyy hakijan esitysmuodon tapauskohtaisesti.

III OSA

ERITYISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä osassa vahvistetaan erityisvaatimukset, jotka koskevat tunnistettujen lääkkeiden luonnetta.

1. BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

1.1. **Veriplasmasta peräisin olevat Lääkkeet**

Ihmisen verestä tai veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden kohdalla moduulista 3 poiketen lähtö- ja raaka-aineisiin liittyviä tietoja koskevien säännösten asiakirjavaatimukset voidaan korvata ihmisen verestä tai veriplasmasta valmistettujen lähtöaineiden osalta veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla (Plasma Master File), joka on osoitettava todistuksin tämän osan mukaisesti.

a) Periaatteet

Tässä liitteessä:

— ”veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (*Plasma Master File*) tarkoitetaan myyntilupa-asiakirjoista erillistä asiakirjaa, jossa on olennaiset yksityiskohtaiset tiedot ihmisen koko sen veriplasman ominaispiirteistä, jota käytetään lähtöaineena ja/tai raaka-aineena välituotefraktioiden tai apuaineiden ja vaikuttavien aineiden ainesosien valmistuksessa, jotka kuuluvat neuvoston direktiivin 93/42/ETY muuttamisesta ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia pysyviä johdannaisia sisältävien lääkinnällisten laitteiden osalta annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2000/70/EY ([1]) tarkoitettuihin lääkkeisiin ja lääkinnällisiin laitteisiin.

([1]) EYVL L 313, 13.12.2000, s. 22.

▼M2

— Ihmisen veriplasman fraktiointia/prosessointia harjoittavien kaikkien keskusten ja laitosten on laadittava veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa tarkoitetut asiaankuuluvat yksityiskohtaiset tiedot ja huolehdittava niiden ajantasaisuudesta.

— Myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja virastolle tai toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos myyntiluvan hakija tai haltija on eri henkilö kuin veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan haltija, veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on annettava myyntiluvan hakijan tai haltijan saataville toimivaltaiselle viranomaiselle toimittamista varten. Joka tapauksessa myyntiluvan hakija tai haltija on vastuussa lääkkeestä.

— Myyntiluvan arvioinnista vastaavan toimivaltaisen viranomaisen on lykättävä päätöksentekoa kunnes virasto on myöntänyt todistuksen.

— Myyntilupa-asiakirjoissa, jotka koskevat ihmisen veriplasmasta valmistettua ainesosaa, on viitattava lähtö-/raaka-aineena käytettyä veriplasmaa vastaavaan veriplasman päätiedot sisältävään asiakirjaan.

b) Sisältö

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on oltava 109 artiklan, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2002/98/EY, joka koskee luovuttajille ja luovutusten tutkimiselle asetettavia vaatimuksia, mukaiset tiedot lähtö-/raaka-aineena käytetystä veriplasmasta, ja etenkin seuraavat tiedot:

(1) Veriplasman alkuperä

(i) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa veri/veriplasma kerätään, mukaan luettuna tarkastus ja hyväksyntä, ja epidemiologiset tiedot veren välityksellä tarttuvista infektioista

(ii) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa luovutettu veri ja plasmaseokset testataan, myös tarkastusta ja hyväksyntää koskevat tiedot

(iii) veren/veriplasman luovuttajia koskevat valinta-/poissulkemisperusteet

(iv) käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla jokainen luovutettu verierä voidaan jäljittää veren/veriplasman keruulaitoksesta lopputuotteisiin asti ja päinvastoin.

(2) Veriplasman laatu ja turvallisuus

(i) yhdenmukaisuus Euroopan farmakopean monografioiden kanssa

(ii) luovutetun veren/veriplasman ja seosten testaus infektoivien aineiden varalta, myös testimenetelmiä koskevat tiedot ja plasmaseosten osalta käytettyjen testien validointitiedot

(iii) veren ja veriplasman keruussa käytettävien pussien tekniset tiedot, myös käytettyjä antikoagulantteja koskevat tiedot

(iv) veriplasman varastointia ja kuljetusta koskevat vaatimukset

▼M2

(v) menettelyt, joita noudatetaan mahdollisten odotus- tai karanteeniaikojen tapauksessa

(vi) plasmaseosten ominaispiirteet.

(3) Lääkevalmistajan ja/tai veriplasman fraktioinnista/prosessoinnista vastaavien tahojen sekä veren/plasman keräämisestä ja testauksesta vastaavien keskusten tai laitosten välillä käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla määritellään näiden tahojen vuorovaikutusta koskevat vaatimukset ja niiden välillä sovitut laatuvaatimukset.

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on lisäksi oltava luettelo lääkkeistä, joiden osalta veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on voimassa, riippumatta siitä, onko lääkkeille annettu myyntilupa vai onko niitä koskeva lupahakemus vielä käsiteltävänä, mukaan luettuna hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa annetun direktiivin 2001/20/EY 2 artiklassa tarkoitetut lääkkeet.

c) Arviointi ja todistusten antaminen

— Niistä lääkkeistä, joille ei ole vielä annettu myyntilupaa, kyseisen luvan hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen asiakirja-aineisto, jonka ohessa on oltava erillinen veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, mikäli sellaista ei ennestään ole.

— Virasto suorittaa veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena veriplasman päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on saatettava ajan tasalle ja siitä on annettava uusi todistus vuosittain.

— Veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan ehtoihin myöhemmin tehtävissä muutoksissa on noudatettava arviointimenettelyä, joka vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 542/95 ([1]) ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvanantoja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 ([2]) soveltamisalaan kuuluvan, myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimisesta. Näiden muutosten arviointiperusteet vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003.

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa markkinoille saattamista koskevan luvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

([1]) EUVL L 55, 13.3.1995, s. 15.
([2]) EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1.

▼M2

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) toisessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan sellaisia verestä/veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, joiden markkinoille saattamista koskeva lupa on rajattu koskemaan vain yhtä jäsenvaltiota, kyseisen veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa asianomaisen jäsenvaltion kansallinen toimivaltainen viranomainen.

1.2. **Rokotteet**

Ihmisille annettavien rokotteiden osalta moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevista säännöksistä poiketen noudatetaan seuraavia vaatimuksia, kun menettelyn olennaisena osana ovat rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat (*Vaccine Antigen Master File system*).

Muiden kuin influenssarokotteiden myyntilupahakemusten on sisällettävä rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja rokotteen jokaisesta vaikuttavana aineena olevasta antigeenista.

a) P e r i a a t t e e t

Tässä liitteessä:

— ”rokoteantigeenin päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (*Vaccine Antigen Master File*) tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, jossa on olennaiset biologiset, farmaseuttiset ja kemialliset yksityiskohtaiset tiedot jokaisesta kyseisen lääkevalmisteen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

— Rokote voi sisältää yhden rokoteantigeenin tai useita erillisiä rokoteantigeenejä. Vaikuttavia aineita on yhtä monta kuin rokotteen sisältämiä antigeenejä.

— Yhdistelmärokote sisältää vähintään kaksi erillistä rokoteantigeeniä, joiden tarkoituksena on ehkäistä yhden tai useamman infektiotaudin puhkeaminen.

— Monovalentti rokote sisältää yhden rokoteantigeenin, jonka tarkoituksena on ehkäistä yhden infektiotaudin puhkeaminen.

b) S i s ä l t ö

Rokoteantigeenin päätiedot sisältävässä asiakirjassa on esitettävä seuraavat tiedot, jotka saadaan moduulin 3 asiaankuuluvasta osasta (vaikuttava aine), joka käsittelee tämän liitteen I osassa kuvailtuja laadullisia tietoja.

Vaikuttava aine

1. yleiset tiedot, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuus

2. vaikuttavan aineen valmistusta koskevat tiedot: tässä kohdassa on annettava tiedot valmistusprosessista, lähtö- ja raaka-aineista, tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden johdosta toteutetuista erityistoimista sekä vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista ja sen resursseista ja välineistä

3. vaikuttavan aineen ominaispiirteiden kuvaus

4. vaikuttavan aineen laadunvalvonta

5. referenssistandardi ja -asiakirjat

6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

7. vaikuttavan aineen säilyvyys.

▼M2

c) Arviointi ja todistusten antaminen

— Uusien rokotteiden osalta, jotka sisältävät uutta rokoteantigeenia, hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen myyntilupa-asiakirja-aineisto, joka käsittää kaikki rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat, jotka vastaavat jokaista uuden rokotteen sisältämää yksittäistä rokoteantigeenia, jos yksittäisestä rokoteantigeenista ei ole ennestään päätiedot sisältävää asiakirjaa. Virasto suorittaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Ensimmäistä luetelmakohtaa sovelletaan myös kaikkiin sellaisiin rokotteisiin, jotka käsittävät rokoteantigeenien uuden yhdistelmän, riippumatta siitä, sisältyykö yksi tai useampi kyseisistä rokoteantigeenistä jo yhteisössä hyväksyttyyn rokotteeseen.

— Virasto suorittaa tieteellisen ja teknisen arvioinnin rokoteantigeenin päätiedot sisältävään asiakirjaan tehdyille muutoksille yhteisössä hyväksytyn rokotteen osalta komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003 vahvistetun menettelyn mukaisesti. Myönteisen arvioinnin tuloksena virasto antaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävälle asiakirjalle yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) ensimmäisessä, toisessa ja kolmannessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan rokotetta, jonka myyntilupaa ei ole annettu/ei anneta yhteisön menettelyä noudattaen, ja sillä edellytyksellä, että hyväksytty rokote sisältää rokoteantigeenejä, joita ei ole arvioitu yhteisön menettelyä noudattaen, kyseisen rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa kansallinen toimivaltainen viranomainen, joka on antanut myyntiluvan.

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa myyntiluvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

2. RADIOFARMASEUTTISET LÄÄKEVALMISTEET JA PREKURSORIT

2.1. **Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet**

Tässä kohdassa 6 artiklan 2 kohtaan ja 9 artiklaan perustuvissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot:

Moduuli 3

a) Radiofarmaseuttisessa valmistesarjassa, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimittanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidi. Radiofarmaseuttisten valmistesarjojen valmistusmenetelmän kuvaukseen on sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot valmistesarjasta ja radioaktiivisen lääkkeen valmistukseen liittyvästä suositellusta lopullisesta prosessoinnista. Radionuklidia koskevat vaatimukset on esitettävä tarvittaessa Euroopan farmakopean yleismonografian tai yksittäisten monografioiden mukaisesti. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on selostettava. Radioleimatun yhdisteen rakenne on myös kuvattava.

▼M2

Radionuklidien osalta on annettava selvitys niihin liittyvistä ydinreaktioista.

Generaattorissa sekä emo- että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

b) Radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus.

c) Lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.

d) Kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakautumiseen on ilmoitettava.

e) Radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiviteetti on esitettävä.

f) Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytärradionuklideja koskevista tutkimuksista. Generaattorieluaattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.

g) Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona koskee ainoastaan radiofarmaseuttisia valmistesarjoja. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelleinä tiettynä päivänä ja tarvittaessa tiettynä aikana yhdessä aikavyöhykeviitteen kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.

h) Valmistussarjojen osalta lopputuotteen vaatimuksiin sisältyy tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.

i) Tiedot radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä on esitettävä. Monikäyttöruiskepulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

Moduuli 4

Toksisuuden tiedetään voivan liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnissa on sen vuoksi tarkasteltava lääkkeille asetettuja vaatimuksia ja säteilyannokseen liittyviä seikkoja. Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboiduista säteilyannoksista on laskettava määritellyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti annostelureiteittäin.

Moduuli 5

Kliinisten tutkimusten tulokset annetaan tarvittaessa jollei kliinisissä katsauksissa ole toisin perusteltu.

2.2. **Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit**

Vain radioleimaustarkoituksiin käytettävän radiofarmaseuttisen prekursorin erityistapauksessa ensisijaisena tavoitteena on esittää tietoja, jotka koskevat radioleimauksen huonoa tehoa tai radioleimatun konjugaatin erottamista in vivo, ts. kysymyksiä, jotka liittyvät vapaan radionuklidin vaikutuksiin potilaassa. Lisäksi on tarpeen esittää asiaankuuluvia tietoja ammatinharjoittamisessa ilmenevistä riskeistä eli sairaalahenkilökunnan ja ympäristön altistumisesta säteilylle.

▼M2

Etenkin seuraavat tiedot on toimitettava soveltuvin osin:

Moduuli 3

Moduulin 3 säännökset koskevat soveltuvin osin edellä (luetelmakohdissa a–i) määriteltyjen radiofarmaseuttisten prekursoreiden rekisteröintiä.

Moduuli 4

Kerta-annoksen ja toistetun annostelun toksisuuden osalta on toimitettava niiden tutkimusten tulokset, jotka on tehty noudattaen neuvoston direktiivillä 87/18/ETY(4) ja 88/320/ETY(5) vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön periaatteita koskevia säännöksiä, jolleivät muut toimet ole perusteltuja.

Radionuklidin mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ei pidetä hyödyllisinä tässä nimenomaisessa tapauksessa.

Kemiallista toksisuutta ja asiaankuuluvan ”kylmän” nuklidin dispositiota koskevat tiedot on esitettävä.

Moduuli 5

Sellaisista kliinisistä tutkimuksista saatuja kliinisiä tietoja, joissa on käytetty itse prekursoria, ei pidetä asiaankuuluvina yksinomaan radioleimaustarkoituksiin käytettävien radiofarmaseuttisten prekursoreiden erityistapauksessa.

On kuitenkin esitettävä tiedot, joiden avulla osoitetaan radiofarmaseuttisen prekursorin kliininen hyöty, kun prekursori on kiinnittynyt relevantteihin kantajamolekyyleihin.

3. HOMEOPAATTISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä kohdassa vahvistetaan moduulien 3 ja 4 soveltamista koskevat erityissäännökset 1 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden osalta.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä sovelletaan asiakirjoihin, jotka annetaan 15 artiklan mukaisessa, 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistetussa rekisteröinnissä, sekä 16 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja muita homeopaattisia lääkevalmisteita koskevia lupia varten toimitettaviin asiakirjoihin seuraavassa esitettävin muutoksin.

a) Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on annettava.

b) Lähtöaineiden tarkastus

Hakemuksen ohessa olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

▼**M2**

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen asti. Jos mahdollista, vahvuusmäärityksen suorittamista edellytetään, jos läsnä on toksisia aineita ja jos lisättävän laimennuksen laatua ei voida valvoa korkean laimennusasteen vuoksi. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopulliseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asiaankuuluvassa monografiassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät sisälly Euroopan farmakopeaan, noudatetaan jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevan farmakopean valmistusmenetelmiä.

c) Lopputuotteen tarkastukset

Lopullisiin homeopaattisiin lääkevalmisteisiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia, joista poikkeamiselle hakijan on esitettävä asianmukaiset perusteet.

Kaikki toksikologisesti relevantit aineet on tunnistettava ja niille on tehtävä vahvuusmääritykset. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti relevanttien aineiden tunnistaminen ja/tai vahvuusmääritysten tekeminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessiin validoinnin avulla.

d) Säilyvyyskokeet

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisia kantoja koskevat säilyvyystiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista saataviin laimennuksiin/trituraatioihin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai vahvuusmääritys ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

Moduuli 4

Moduulin 4 säännöksiä sovelletaan 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistettuun rekisteröintiin seuraavien erittelyjen mukaisesti.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

4. ROHDOSVALMISTEET

Rohdosvalmisteita koskevissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuutta, sovelletaan rohdosvalmisteita koskeviin lupiin. Hakemuksen tekohetkellä vallitseva tieteellisen tietämyksen tila on otettava huomioon.

▼M2

Rohdosvalmisteille ominaisia seuraavia näkökohtia on tarkasteltava:

(1) Kasviperäiset aineet ja rohdosvalmisteet

Tässä liitteessä ”kasviperäisillä aineilla ja rohdosvalmisteilla” tarkoitetaan samaa kuin ilmauksella herbal drugs and herbal drug preparations, sellaisina kuin ne määritellään Euroopan farmakopeassa.

Kasviperäisen aineen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, kasviperäisen aineen määritelmä, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Rohdosvalmisteen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, rohdosvalmisteen määritelmä, kasviperäisen aineen suhde kasvirohdostuotteeseen, uuttoliuotin/-liuottimet, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden rakennetta koskevan jakson tueksi esitettävien asiakirjojen on sisällettävä kuvaus fyysisestä muodosta, tunnetun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavista ainesosista tai merkkiaineista (molekyylikaava, suhteellinen molekyylimassa, rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa) sekä muista ainesosista.

Kasviperäisen aineen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin toimittajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista paikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän kasviperäisen aineen valmistukseen/keruuseen ja testaukseen.

Rohdosvalmisteen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista valmistuspaikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän rohdosvalmisteen valmistukseen ja testaukseen.

Kasviperäisen aineen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus kasvintuotannosta ja kasvien keruusta, mukaan luettuna lääkekasvin maantieteellinen alkuperä sekä korjuu-, kuivatus- ja varastointiolosuhteet.

Rohdosvalmisteen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus rohdosvalmisteen valmistuksesta, mukaan luettuna prosessoinnin, liottimien ja reagenttien sekä puhdistusvaiheiden ja standardoinnin kuvaus.

Valmistusprosessin kehittämisen osalta on annettava tarvittaessa lyhyt kuvaus kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. On annettava soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytetyn kasviperäisen aineen/aineiden ja hakemuksen kohteena olevassa kasvirohdosvalmisteessa vaikuttavana aineena olevan kasviperäisen aineen/aineiden ja kasvirohdosvalmisteen/-valmisteiden kasvien kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista.

▼**M2**

Kasviperäisen aineen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvitieteellisistä, makroskooppisista ja mikroskooppisista ominaisuuksista, kasvin kemiallisesta rakenteesta sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Rohdosvalmisteen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvia ja sen kemiallista rakennetta kuvaavista ominaisuuksista sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat vaatimukset on ilmoitettava.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat analyyttiset testimenetelmät on ilmoitettava.

Analyyttisten menetelmien validoinnin osalta on ilmoitettava soveltuvat tiedot analyyttisesta validoinnista, mukaan luettuna kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä analyyttisiä menetelmiä koskevat kokeelliset tiedot.

Laadunvalvontaa koskevien analyysien osalta on annettava soveltuvat tiedot eristä ja niiden laadunvalvonnan tuloksista kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden osalta, myös farmakopean mukaisten aineiden osalta.

Soveltuvat tiedot kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevien vaatimusten perusteluista on annettava.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä referenssistandardeja tai referenssimateriaalia koskevat soveltuvat tiedot on annettava.

Jos kasvirohdosvalmiste on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, jonka myöntäjänä on European Directorate for the Quality of Medicines.

(2) Rohdosvalmisteet

Formulaation kehittämisen osalta on annettava lyhyt kuvaus kasvirohdosvalmisteen kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. Soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytettyjen valmisteiden ja hakemuksen kohteena olevan kasvirohdosvalmisteen kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista on annettava.

5. HARVINAISLÄÄKKEET

— Asetuksen (EY) N:o 141/2000 mukaisesti harvinaislääkkeiksi määriteltyjen lääkkeiden tapauksessa voidaan soveltaa II osan kohdan 6 yleisiä säännöksiä (poikkeukselliset olosuhteet). Hakijan on tällöin annettava ei-kliinisissä ja kliinisissä yhteenvedoissa perusteet sille, miksi täydellisiä tietoja ei voida toimittaa, ja osoitettava asianomaisen harvinaislääkkeen hyöty-haittasuhde.

— Jos harvinaislääkkeen myyntiluvan hakija käyttää hakemuksensa perusteena 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan ja tämän liitteen II osan kohdan 1 säännöksiä (lääkkeen vakiintunut käyttö), kyseisen aineen järjestelmällisellä ja dokumentoidulla käytöllä voidaan poikkeustilanteissa tarkoittaa kyseisen aineen tämän direktiivin 5 artiklan mukaista käyttöä.

▼M9

IV OSA

PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKKEET

1. JOHDANTO

Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan a alakohdassa määriteltyjä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien myyntilupahakemusten on täytettävä tämän liitteen I osassa kuvatut muotovaatimukset (moduulit 1, 2, 3, 4 ja 5).

Biologisia lääkevalmisteita koskevia moduulien 3, 4 ja 5 teknisiä vaatimuksia sovelletaan tämän liitteen I osassa kuvatulla tavalla. Tämän osan 3, 4 ja 5 kohdassa kuvatuissa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevissa erityisvaatimuksissa selitetään, miten I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityisluonteen vuoksi voidaan soveltaa riskianalyysiin perustuvaa lähestymistapaa myyntilupahakemukseen sisällytettävien laatua koskevien, ei-kliinisten ja kliinisten tietojen laajuuden määrittämiseksi otsakkeen ”Johdanto ja yleiset periaatteet” 4 kohdassa tarkoitettujen, lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

Riskianalyysi voi kattaa koko kehitystoiminnan. Seuraavia riskitekijöitä voidaan tarkastella: solujen alkuperä (autologiset, allogeeniset, ksenogeeniset), kyky jakaantua ja/tai erilaistua, kyky käynnistää immuunivaste, solun käsittelyaste, solujen yhdistäminen bioaktiivisiin molekyyleihin tai rakenneaineisiin, geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden luonne, sellaisten virusten tai mikro-organismien monistumiskyvyn laajuus, joita käytetään *in vivo*, nukleiinihapposekvenssien tai geenien genomiin integroitumisen aste, pitkän aikavälin toiminnallisuus, kasvaimien kehittymisen riski sekä anto- tai käyttötapa.

Riskianalyysissa voidaan tarkastella myös asiaan liittyviä, käytettävissä olevia ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja tai kokemuksia muista näihin lääkkeisiin liittyvistä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä.

Tämän liitteen vaatimuksista poikkeaminen on perusteltava tieteellisesti hakemusasiakirjojen moduulissa 2. Kun edellä kuvattua riskianalyysia käytetään, se on myös sisällytettävä moduuliin 2 ja kuvattava siinä. Tällöin on käsiteltävä käytettyä menetelmää, todettujen riskien luonnetta ja riskianalyysiin perustuvan lähestymistavan vaikutuksia kehittämis- ja arviointiohjelmaan, ja riskianalyysista johtuvat poikkeamat tämän liitteen vaatimuksista on kuvattava.

2. MÄÄRITELMÄT

Tässä asetuksessa käytetään asetuksessa (EY) N:o 1394/2007 säädettyjen määritelmien lisäksi 2.1 ja 2.2 kohdassa säädettyjä määritelmiä.

2.1 **Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet**

Geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

a) se sisältää vaikuttavaa ainetta, joka sisältää sellaista yhdistelmänukleiinihappoa tai koostuu sellaisesta yhdistelmänukleiinihaposta, jota käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille geenisekvenssin säätelemiseksi, korjaamiseksi, korvaamiseksi, lisäämiseksi tai poistamiseksi;

▼M9

b) sen terapeuttinen, profylaktinen tai diagnostinen vaikutus liittyy suoraan sen sisältämään yhdistelmänukleiinihapposekvenssiin tai tämän sekvenssin geneettisen ilmentymän tuotteeseen.

Geeniterapiassa käytettäviin lääkkeisiin eivät kuulu rokotteet tartuntatauteja vastaan.

2.2 **Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet**

Somaattisessa soluterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

a) se sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta tärkeitä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa;

b) se on tarkoitettu tai sitä käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille jonkin sairauden hoitamiseksi, ehkäisemiseksi tai diagnosoimiseksi sen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen ansiosta.

Edellä olevan a alakohdan osalta erityisesti asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena.

3. MODUULIA 3 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

3.1 **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

On esitettävä kuvaus sellaisesta järjestelmästä, jonka lääkkeen myyntiluvan haltija aikoo perustaa ja jota se aikoo pitää yllä taatakseen, että yksittäinen lääke ja sen lähtö- ja raaka-aineet, mukaan luettuina kaikki sen mahdollisesti sisältämien kudosten tai solujen kanssa kosketuksiin joutuvat aineet, voidaan jäljittää hankinnan, valmistuksen, pakkaamisen, varastoinnin, kuljetuksen ja toimituksen kautta sairaalaan, laitokseen tai yksityisvastaanotolle, jossa lääke käytetään.

Jäljitettävyysjärjestelmän on täydennettävä ja vastattava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2004/23/EY ([1]) vaatimuksia ihmisen muiden solujen ja kudosten kuin verisolujen osalta sekä direktiivin 2002/98/EY vaatimuksia ihmisen verisolujen osalta.

3.2 **Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

3.2.1 *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

3.2.1.1 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen

Lopullinen lääkevalmiste koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta lopullisessa välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

([1]) EUVL L 102, 7.4.2004, s. 48.

▼M9

Vaikuttava aine koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta.

3.2.1.2 Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja

Lopullinen lääkevalmiste koostuu geneettisesti muunnetuista soluista lopullisessa välittömässä kantajassa aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu soluista, jotka on geneettisesti muunnettu jollakin edellä olevassa 3.2.1.1 kohdassa kuvatuista tuotteista.

3.2.1.3 Kun on kyse viruksia tai virusvektoreita sisältävistä tuotteista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joista virusvektori saadaan, eli alkuperäinen virusvektorikanta tai plasmidit, joita käytetään transfektoimaan pakkaussoluja ja pakkaussolulinjan pääsolupankkia.

3.2.1.4 Kun on kyse tuotteista, jotka koostuvat plasmideista, muista kuin virusvektoreista ja geneettisesti muunnetuista mikro-organismeista (jotka ovat muita kuin viruksia tai virusvektoreita), lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään tuotantosolun luomiseen, eli plasmidit, isäntäbakteerit ja yhdistelmämikrobisolujen pääsolupankki.

3.2.1.5 Kun on kyse geneettisesti muunnetuista soluista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään geneettisesti muunnettujen solujen hankkimiseen, eli vektorin tuottavat lähtöaineet, vektori ja ihmisten tai eläinten solut. Hyvien tuotantotapojen periaatteita on noudatettava vektorin tuottamiseen käytetystä pankkijärjestelmästä lähtien.

3.2.2 *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) On annettava tiedot kaikista vaikuttavan aineen valmistamisessa käytetyistä lähtöaineista, mukaan lukien ihmisten tai eläinten solujen geneettisessä muuntamisessa tarvittavat tuotteet sekä tarvittaessa geneettisesti muunnettujen solujen myöhempi viljely ja säilöntä, ottaen huomioon puhdistusvaiheiden mahdollinen puuttuminen.

b) Mikro-organismin tai viruksen sisältävien tuotteiden osalta on annettava tiedot geneettisestä muutoksesta, sekvenssianalyysista, virulenssin heikentymisestä, tropismista tiettyjen kudos- ja solutyyppien osalta, mikro-organismin tai viruksen riippuvuudesta solusyklistä, patogeenisuudesta ja emokannan ominaispiirteistä.

c) Prosessiin ja tuotteeseen liittyvät epäpuhtaudet on kuvattava asiakirjan asianomaisissa kohdissa, ja erityisesti on mainittava monistumiskykyiset viruskontaminantit, jos vektorin ei ole tarkoitus kyetä monistumaan.

d) Plasmidien osalta eri plasmidimuodot on ilmaistava määrällisesti tuotteen koko säilyvyysajan osalta.

e) Geneettisesti muunnettujen solujen osalta on testattava solujen ominaisuudet ennen ja jälkeen geneettisen muuntamisen sekä ennen ja jälkeen mahdollisen myöhemmin tehtävän jäädyttämisen/varastoinnin.

Geneettisesti muunnettujen solujen osalta sovelletaan geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien erityisvaatimusten lisäksi somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevia laatuvaatimuksia (ks. 3.3 kohta).

▼M9

3.3 **Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**

3.3.1 *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

Lopputuote koostuu vaikuttavasta aineesta välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten ja lopullisena yhdistelmänä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmälääkkeiden tapauksessa.

Vaikuttava aine muodostuu muokatuista soluista ja/tai kudoksista.

Lähtöaineiksi katsotaan myös muut aineet (esimerkkeinä kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit ja/tai muut komponentit), jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, vaikka nämä muut aineet eivät olisikaan biologista alkuperää.

Materiaaleja, joita käytetään vaikuttavan aineen valmistuksessa (esim. viljelyalustat, kasvutekijät) ja joiden ei ole tarkoitus olla osa vaikuttavaa ainetta, pidetään raaka-aineina.

3.3.2 *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

3.3.2.1 Lähtöaineet

a) On esitettävä tiivistelmä lähtöaineina käytettävien ihmiskudosten ja -solujen direktiivin 2004/23/EY mukaisesti tapahtuvasta luovuttamisesta, hankinnasta ja testaamisesta. Jos lähtöaineina käytetään muita kuin terveitä soluja tai kudoksia (esim. syöpäkudosta), niiden käyttö on perusteltava.

b) Jos allogeenisten solujen populaatioita kootaan yhteen, kokoamisstrategiat ja jäljitettävyyden varmistamiseksi toteutetut toimenpiteet on kuvattava.

c) Ihmisten tai eläinten kudoksista ja soluista johtuva tuotteisiin mahdollisesti tuleva vaihtelu on otettava huomioon valmistusprosessia validoitaessa, vaikuttavan aineen ja lopputuotteen ominaispiirteitä kuvattaessa, määritysmenetelmiä kehitettäessä ja vaatimuksia ja säilyvyyttä vahvistettaessa.

d) Ksenogeenisiin soluihin perustuvien tuotteiden osalta on annettava tiedot eläinten alkuperästä (kuten maantieteellinen alkuperä, kotieläintalous, ikä), tietyistä hyväksymiskriteereistä, lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmistä, eläinten testaamisesta infektoivien tekijöiden, mukaan luettuna vertikaalisesti siirtyvät mikro-organismit ja virukset, varalta sekä näyttöä eläimiin liittyvien tilojen ja laitteiden soveltuvuudesta.

e) Geneettisesti muunnetuista eläimistä saatujen solupohjaisten tuotteiden osalta on kuvattava geneettiseen muutokseen liittyvien solujen erityisominaisuudet. On annettava yksityiskohtainen kuvaus menetelmästä ja siirtogeenisen eläimen ominaispiirteistä.

f) Solujen geneettisen muuntelun osalta sovelletaan 3.2 kohdassa täsmennettyjä teknisiä vaatimuksia.

g) Sellaisten mahdollisten muiden aineiden (kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit tai muut komponentit) testausohjelma, jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, on kuvattava ja perusteltava.

▼M9

h) Sellaisten kehikko- ja tukimateriaalien, matriksien ja laitteiden osalta, jotka kuuluvat lääkinnällisen laitteen tai aktiivisen implantoitavan lääkinnällisen laitteen määritelmän piiriin, on annettava tiedot, joita 3.4 kohdassa edellytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioimiseksi.

3.3.2.2 Valmistusprosessi

a) Valmistusprosessi on validoitava, jotta varmistetaan erän ja prosessin yhdenmukaisuus, solujen toiminnallinen eheys koko valmistusprosessin ja kuljetuksen ajan aina niiden käyttö-, applikointi- tai antohetkeen saakka sekä asianmukainen erilaistumisen aste.

b) Jos soluja kasvatetaan suoraan matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen sisällä tai matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen pinnalla, on annettava tiedot soluviljelyprosessin validoinnista solujen kasvun, toiminnan ja yhdistelmän eheyden suhteen.

3.3.2.3 Ominaispiirteiden kuvaus ja valvontastrategia

a) On annettava solupopulaation tai soluseoksen kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat identiteettiä, puhtautta (esim. vieraat mikrobit ja solujen epäpuhtaudet), elinkelpoisuutta, tehoa, karyologiaa, tuumorigeenisyyttä sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta. Solujen geneettinen säilyvyys on osoitettava.

b) On annettava laadulliset ja mahdollisuuksien mukaan myös määrälliset tiedot tuotteeseen ja prosessiin liittyvistä epäpuhtauksista sekä kaikesta sellaisesta materiaalista, joka voi tuoda hajoamistuotteita tuotantoon. Epäpuhtauksien määrittämisen laajuus on perusteltava.

c) Jos tiettyjä vapautustestejä ei voida tehdä vaikuttaville aineille eikä lopputuotteelle vaan vain keskeisille välituotteille ja/tai valmistuksen aikaisina testeinä, tämä on perusteltava.

d) Jos biologisesti aktiivisia molekyylejä (kuten kasvutekijöitä tai sytokiinejä) esiintyy solupohjaisen tuotteen komponentteina, niiden vaikutus ja vuorovaikutus vaikuttavan aineen muiden komponenttien kanssa on kuvattava.

e) Jos kolmiulotteinen rakenne on osa aiottua toimintoa, solujen erilaistumisen aste ja rakenteellinen ja toiminnallinen organisaatio sekä – tarvittaessa – luotu solunulkoinen matriksi ovat osa näiden solupohjaisten tuotteiden kuvausta. Fysikaalis-kemiallista kuvausta on tarvittaessa täydennettävä ei-kliinisillä tutkimuksilla.

3.3.2.4 Apuaineet

Solu- tai kudospohjaisissa lääkkeissä käytettävien apuaineiden (esim. kuljetuselatusaineen komponentit) osalta sovelletaan tämän liitteen I osassa vahvistettuja, uusia apuaineita koskevia vaatimuksia, ellei ole olemassa tietoa solujen tai kudosten ja apuaineiden välisestä vuorovaikutuksesta.

3.3.2.5 Kehitystutkimukset

Kehitysohjelman kuvauksessa on käsiteltävä materiaalien ja prosessien valintaa. Erityisesti on käsiteltävä solupopulaation integriteettiä lopullisessa valmistemuodossa.

3.3.2.6 Referenssimateriaalit

Tiettyä vaikuttavaa ainetta ja/tai lopputuotetta koskeva referenssistandardi on osoitettava asiakirjalla ja kuvattava.

▼M9

3.4 **Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

3.4.1 *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet*

On annettava kuvaus tuotteen fysikaalisista ominaispiirteistä ja tuotteen toiminnasta sekä kuvaus tuotteen suunnittelumenetelmistä.

Geenien, solujen ja/tai kudosten ja rakenneosien välinen vuorovaikutus ja yhteensopivuus on kuvattava.

3.4.2 *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdassa määritellyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet*

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen solu- tai kudososan osalta sovelletaan 3.3 kohdassa esitettyjä somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevia erityisvaatimuksia, ja geneettisesti muunnettujen solujen tapauksessa sovelletaan 3.2 kohdassa esitettyjä geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevia erityisvaatimuksia.

Lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinnällinen laite voi olla olennainen osa vaikuttavaa ainetta. Jos lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinnällinen laite yhdistetään soluihin valmistuksen aikana tai lopputuotteiden käyttö-, applikointi- tai antohetkellä, niiden katsotaan muodostavan olennaisen osan lopputuotteesta.

Lääkinnällisestä laitteesta tai aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta (joka on olennainen osa vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta) on annettava tiedot, joita tarvitaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioimiseksi. Tällaisia tietoja ovat seuraavat:

a) Tiedot lääkinnällisen laitteen tai implantoitavan lääkinnällisen laitteen valinnasta ja aiotusta tehtävästä sekä osoitus laitteen yhteensopivuudesta muiden tuotteen komponenttien kanssa.

b) Näyttö siitä, että lääkinnällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 93/42/ETY ([1]) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen tai että aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 90/385/ETY ([2]) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen.

c) Tarvittaessa näyttö siitä, että lääkinnällinen laite tai implantoitava lääkinnällinen laite on komission direktiivissä 2003/32/EY ([3]) vahvistettujen BSE:tä/TSE:tä koskevien vaatimusten mukainen.

d) Tarvittaessa sellaisen arvioinnin tulokset, jonka direktiivin 93/42/ETY mukainen ilmoitettu laitos on tehnyt lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta tai direktiivin 90/385/ETY mukainen ilmoitettu tarkastuslaitos on tehnyt aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta.

Tämän kohdan d alakohdassa tarkoitetun arvioinnin tehneen ilmoitetun laitoksen tai tarkastuslaitoksen on hakemusta arvioivan toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki tiedot, jotka liittyvät direktiivin 93/42/ETY tai direktiivin 90/385/ETY mukaisen arvioinnin tuloksiin. Näihin voivat kuulua asianomaiseen vaatimustenmukaisuuden arviointihakemukseen sisältyvät tiedot, jotka ovat tarpeen koko pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioinnin kannalta.

([1]) EYVL L 169, 12.7.1993, s. 1.
([2]) EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17.
([3]) EUVL L 105, 26.4.2003, s. 18.

▼M9

4. MODUULIA 4 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

4.1 **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

Lääkkeiden farmakologista ja toksikologista testaamista koskevat tämän liitteen I osan moduulissa 4 esitetyt vaatimukset eivät aina sovellu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin niiden ainutlaatuisten ja monimuotoisten rakenteellisten ja biologisten ominaisuuksien vuoksi. Jäljempänä olevassa 4.1, 4.2 ja 4.3 kohdassa esitetyissä teknisissä vaatimuksissa selitetään, miten tämän liitteen I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Ei-kliinisen kehittämisen taustalla olevat syyt ja asiaankuuluvien lajien ja mallien (*in vitro* ja *in vivo*) valintaperusteet on käsiteltävä ja perusteltava ei-kliinisessä katsauksessa. Valittuihin eläinmalleihin voi kuulua eläimiä, joiden immuniteetti on huonontunut, tai poistogeenisiä (knockout), humanisoituja tai siirtogeenisiä eläimiä. Homologisten mallien (esim. hiirissä analysoidut hiiren solut) tai tautia jäljittelevien mallien käyttöä on harkittava erityisesti immunogeenisuus- ja immunotoksisuustutkimusten osalta.

Niiden vaatimusten lisäksi, jotka esitetään I osassa, on annettava tiedot kaikkien lopputuotteessa olevien rakenneosien (kuten matriksien, kehikko- ja tukimateriaalien ja laitteiden) ja mahdollisten muiden aineiden (kuten solutuotteiden, biomolekyylien, biomateriaalien ja kemiallisten aineiden) turvallisuudesta, soveltuvuudesta ja biologisesta yhteensopivuudesta. Niiden fyysiset, mekaaniset, kemialliset ja biologiset ominaisuudet on otettava huomioon.

4.2 **Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

Kun päätetään sitä, kuinka laajoja ja minkätyyppisiä ei-kliinisiä tutkimuksia on tehtävä, jotta saadaan riittävästi ei-kliinisiä turvallisuustietoja, on otettava huomioon, millainen geeniterapiassa käytettävä lääke on.

4.2.1 *Farmakologia*

a) Ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvien toimien *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset (eli farmakodynaamiset periaatteen toimivuutta osoittavat tutkimukset) on toimitettava käyttäen malleja, joilla on tarkoitus relevanteilla eläinlajeilla osoittaa, että nukleiinihapposekvenssi tavoittaa aiotun kohteensa (kohde-elin tai -solut) ja huolehtii sen aiotusta tehtävästä (ilmentymistaso ja toiminnallinen tehtävä). Tiedot nukleiinihapposekvenssin toiminnan kestosta ja ehdotetusta annostasosta kliinisissä tutkimuksissa on toimitettava.

b) Kohdeselektiivisyys: Kun geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä on tarkoitus olla selektiivinen tai kohteen kannalta rajoitettu tehtävä, on toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa vahvistetaan kohdesoluissa ja -kudoksissa toteutettavan tehtävän ja toiminnan spesifisyys ja kesto.

4.2.2 *Farmakokinetiikka*

a) Biologista jakautumista koskeviin biodistribuutiotutkimuksiin on kuuluttava tutkimuksia pysyvyydestä, puhdistumasta ja kulkeutumisesta. Biodistribuutiotutkimuksissa on lisäksi käsiteltävä ituratan siirtymisen riskiä.

b) Ympäristöriskin arvioinnin mukana on toimitettava tiedot tutkimuksista, jotka koskevat erittymistä ja siirtymisriskiä kolmansiin osapuoliin, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

▼M9

4.2.3 *Toksikologia*

a) Geeniterapiassa käytettävän lopullisessa muodossaan olevan lääkkeen toksisuus on arvioitava. Lisäksi, tuotetyypin mukaan, on huomioitava vaikuttavan aineen ja apuaineiden yksittäinen testaus ja arvioitava niiden ilmennettäviin nukleiinihapposekvensseihin perustuvien muiden tuotteiden *in vivo* -vaikutus, joita ei ole tarkoitettu aikaansaamaan lopullisen lääkkeen vaikutuskohteena olevia fysiologisia toimintoja.

b) Kerta-annoksen toksisuuskokeet voidaan yhdistää turvallisuuskysymyksiä koskeviin farmakologisiin ja farmakokineettisiin tutkimuksiin esim. pysyvyyden tutkimiseksi.

c) Toistetun annon toksisuustutkimukset on esitettävä silloin, kun ihmisille on tarkoitus antaa moninkertainen annos. Antotavan ja -järjestelyn on tiiviisti noudatettava suunniteltua kliinistä annostusta. Tapauksissa, joissa kerta-annos voi johtaa nukleiinihapposekvenssin pitkittyneeseen toimintaan ihmisessä, on harkittava toistetun annostelun toksisuustutkimuksia. Tutkimusten kesto voi olla pidempi kuin vakiomuotoisissa toksisuustutkimuksissa geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden pysyvyyden ja ennakoitujen mahdollisten riskien mukaan. Kesto on perusteltava.

d) Genotoksisuutta on tutkittava. Vakiomuotoiset genotoksisuustutkimukset on tehtävä kuitenkin vain silloin, kun ne ovat tarpeen tietyn epäpuhtauden tai kuljetusjärjestelmän komponentin testaamiseksi.

e) Karsinogeenisuutta on tutkittava. Jyrsijöillä tehtäviä vakiomuotoisia eliniän karsinogeenisuustutkimuksia ei edellytetä. Tuotetyypin mukaan on kuitenkin arvioitava tuumorigeeninen potentiaali asian kannalta merkityksellisissä *in vivo*- / *in vitro* -malleissa.

f) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus: On toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa käsitellään vaikutuksia hedelmällisyyteen ja yleiseen lisääntymiskykyyn. On toimitettava tiedot alkio-/sikiötoksisuuskokeista ja perinataalitutkimuksista sekä ituratasin siirtymistä koskevista tutkimuksista, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

g) *Toksisuutta koskevat lisätutkimukset*

— Integrointitestit: Tiedot integrointitesteistä on toimitettava kaikista geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, ellei näiden tutkimusten tekemättä jättämistä voida perustella tieteellisesti, esim. koska nukleiinihapposekvenssit eivät hakeudu solun tumaan. Niistä geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, joiden ei oleteta kykenevän integroitumaan, on tehtävä integrointitestit, jos biodistribuutiotiedoista ilmenee, että on olemassa ituratasin siirtymisen riski.

— Immunogeenisuus ja immunotoksisuus: mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

4.3 **Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**

4.3.1 *Farmakologia*

a) Primaariset farmakologiset tutkimukset riittävät osoittamaan periaatteen toimivuuden. Solupohjaisten tuotteiden vuorovaikutusta ympäröivän kudoksen kanssa on tutkittava.

b) On määritettävä se tuotteen määrä, joka tarvitaan halutun vaikutuksen / efektiivisen annoksen saamiseksi, ja tuotetyypin mukaan annostelutiheys.

▼M9

c) Sekundaariset farmakologiset tutkimukset on otettava huomioon niiden mahdollisten fysiologisten vaikutusten arvioimiseksi, jotka eivät liity somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden, kudosmuokkaustuotteiden tai muiden aineiden haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen, sillä asiaankuuluvan proteiinin tai asiaankuuluvien proteiinien lisäksi saattaa erittyä biologisesti aktiivisia molekyylejä tai asiaankuuluvalla proteiinilla tai asiaankuuluvilla proteiineilla saattaa olla ei-haluttuja kohteita.

4.3.2 *Farmakokinetiikka*

a) Perinteisiä farmakokineettisiä tutkimuksia, joissa tutkitaan imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa ja erittymistä, ei edellytetä. Sellaisia parametreja kuin elinkelpoisuus, pysyvyys, jakautuminen, kasvu, eriytyminen ja kulkeutuminen on kuitenkin tutkittava, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

b) Sellaisten somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden ja kudosmuokkaustuotteiden osalta, jotka tuottavat systeemisesti aktiivisia biomolekyylejä, on tutkittava näiden molekyylien ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää.

4.3.3 *Toksikologia*

a) Lopullisen tuotteen toksisuus on arvioitava. Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden), apuaineiden, muiden aineiden ja mahdollisesti prosessiin liittyvien epäpuhtauksien yksittäinen testaus on otettava harkintaan.

b) Havaintojen kesto voi olla pidempi kuin vakiomuotoisissa toksisuustutkimuksissa, ja lääkkeen ennakoitu käyttöikä sekä sen farmakodynaaminen ja farmakokineettinen profiili on otettava huomioon. Kesto on perusteltava.

c) Perinteisiä karsinogeenisuus- ja genotoksisuustutkimuksia ei edellytetä paitsi tuotteen tuumorigeenisen potentiaalin osalta.

d) Mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

e) Kun on kyse eläinten soluja sisältävistä solupohjaisista tuotteista, on käsiteltävä niihin liittyviä spesifisiä turvallisuusnäkökohtia, kuten ksenogeenisten patogeenien siirtymistä ihmiseen.

5. MODUULIA 5 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

5.1 **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.1.1 Tässä IV osan kohdassa esitetyt vaatimukset täydentävät tämän liitteen I osan 5 moduulissa esitettyjä vaatimuksia.

5.1.2 Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen kliininen käyttö edellyttää spesifistä samanaikaista hoitoa ja siihen liittyy kirurgisia toimenpiteitä, on tutkittava ja kuvattava koko terapeuttinen menettely. On annettava tietoa kyseisten menettelyjen standardoinnista ja optimoinnista kliinisen kehittämisen aikana.

Jos niillä lääkinnällisillä laitteilla, joita käytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen applikoimiseksi, implantoimiseksi tai antamiseksi tehtävän kirurgisen toimenpiteen aikana, saattaa olla vaikutusta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen, on näistä laitteista annettava tiedot.

On määritettävä applikoimisessa, implantoinnissa, antamisessa tai seurantatoimissa tarvittava erityinen asiantuntemus. Tarvittaessa on toimitettava näiden tuotteiden käyttöä, applikoimista, implantoimista tai antamista käsittelevä terveydenhuollon ammattihenkilöille suunnattu koulutussuunnitelma.

▼M9

5.1.3 Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden luonteen vuoksi niiden valmistusprosessi voi muuttua kliinisen kehittämisen kuluessa, joten vertailukelpoisuuden osoittavia lisätutkimuksia saatetaan edellyttää.

5.1.4 Kliinisen kehittämisen aikana on käsiteltävä riskejä, jotka liittyvät mahdollisiin infektoiviin tekijöihin tai eläinlähteistä saadun materiaalin käyttöön, ja tällaisten riskien vähentämiseksi toteutettuja toimenpiteitä.

5.1.5 Annoksen valinta ja käyttöaikataulu on määriteltävä annosten määrittelyä koskevilla tutkimuksilla.

5.1.6 Ehdotettujen käyttöaiheiden tehon tueksi on esitettävä merkityksellisiä tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa on käytetty aiotun käyttötarkoituksen kannalta kliinisesti merkityksellisiä tutkittavia ominaisuuksia. Tietyissä kliinisissä oloissa saatetaan edellyttää näyttöä pitkän aikavälin tehosta. On esitettävä strategia pitkän aikavälin tehon arvioimiseksi.

5.1.7 Turvallisuuden ja tehon pitkän aikavälin seurantaa koskeva strategia on sisällytettävä riskinhallintasuunnitelmaan.

5.1.8 Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmälääkkeiden turvallisuutta ja tehoa koskevat tutkimukset on suunniteltava koko yhdistelmälääkettä varten ja toteutettava koko yhdistelmälääkkeellä.

5.2 **Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.2.1 *Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset*

Ihmisiä koskeviin farmakokineettisiin tutkimuksiin on sisällyttävä seuraavat näkökohdat:

a) geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden erittymistä käsittelevät tutkimukset;

b) biodistribuutiotutkimukset;

c) lääkkeen farmakokineettiset tutkimukset ja geenin ilmenemistuote (esim. tuotetut proteiinit tai geeniyhdistelmät).

5.2.2 *Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset*

Ihmisiä koskevissa farmakodynaamisissa tutkimuksissa on käsiteltävä nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä ja toimintaa geeniterapiassa käytettävän lääkkeen antamisen jälkeen.

5.2.3 *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

a) monistumiskykyisen vektorin ilmaantuminen;

b) uusien kantojen ilmaantuminen;

c) olemassa olevien genomisekvenssien uudelleenjärjestely;

d) insertiomutageenisuudesta johtuva neoplastinen jakaantuminen.

5.3 **Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.3.1 *Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon*

Niiden somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden osalta, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon, on käsiteltävä kyseisten molekyylien farmakokineettistä profiilia (erityisesti ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää), mikäli tämä on mahdollista.

▼M9

5.3.2 *Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä*

Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutiota, pysyvyyttä ja pitkäaikaista pysyvyyttä siirteenä on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.3.3 *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

a) jakautuminen ja siirteen pysyvyys tarkoitetussa kohteessa tuotteen paikalleen asettamisen, applikoinnin tai antamisen jälkeen;

b) ektooppinen siirto;

c) onkogeeninen transformaatio ja solu-/kudoslinjan muuttumattomuus.

5.4 **Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**

5.4.1 *Farmakokineettiset tutkimukset*

Jos tavanomaisilla farmakokineettisillä tutkimuksilla ei ole merkitystä kudosmuokkaustuotteiden kannalta, kudosmuokkaustuotteiden komponenttien biodistribuutiota, pysyvyyttä ja hajoamista on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.4.2 *Farmakodynaamiset tutkimukset*

Farmakodynaamiset tutkimukset on suunniteltava nimenomaan kudosmuokkaustuotteiden erityispiirteet huomioon ottaen. On esitettävä näyttöä periaatteen toimivuudesta ja tuotteen kinetiikasta aiotun uudistamis-, korjaamis- tai korvaamisvaikutuksen saamiseksi. Aiottuun toimintaan ja rakenteeseen liittyvät soveltuvat farmakodynaamiset merkkiaineet on otettava huomioon.

5.4.3 *Turvallisuustutkimukset*

Sovelletaan 5.3.3 kohtaa.

▼B

LIITE II

A OSA

Kumotut direktiivit ja niiden muutokset (128 artiklassa tarkoitetut)

Neuvoston direktiivi 65/65/ETY (EYVL 22, 9.2.1965, s. 369/65)

Neuvoston direktiivi 66/454/ETY (EYVL 144, 5.8.1966, s. 2658/66)

Neuvoston direktiivi 75/319/ETY (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13)

Neuvoston direktiivi 83/570/ETY (EYVL L 332, 28.11.1983, s. 1)

Neuvoston direktiivi 87/21/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 36)

Neuvoston direktiivi 89/341/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 11)

Neuvoston direktiivi 92/27/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 8)

Neuvoston direktiivi 93/39/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 22)

Neuvoston direktiivi 75/318/ETY (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 1)

Neuvoston direktiivi 83/570/ETY

Neuvoston direktiivi 87/19/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 31)

Neuvoston direktiivi 89/341/ETY

Komission direktiivi 91/507/ETY (EYVL L 270, 26.9.1991, s. 32)

Neuvoston direktiivi 93/39/ETY

Komission direktiivi 1999/82/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 7)

Komission direktiivi 1999/83/EY (EYVL L 243, 15.9.1999, s. 9)

Neuvoston direktiivi 75/319/ETY

Neuvoston direktiivi 78/420/ETY (EYVL L 123, 11.5.1978, s. 26)

Neuvoston direktiivi 83/570/ETY

Neuvoston direktiivi 89/341/ETY

Neuvoston direktiivi 92/27/ETY

Neuvoston direktiivi 93/39/ETY

Komission direktiivi 2000/38/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 28)

Neuvoston direktiivi 89/342/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 14)

Neuvoston direktiivi 89/343/ETY (EYVL L 142, 25.5.1989, s. 16)

Neuvoston direktiivi 89/381/ETY (EYVL L 181, 28.6.1989, s. 44)

Neuvoston direktiivi 92/25/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 1)

Neuvoston direktiivi 92/26/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 5)

Neuvoston direktiivi 92/27/ETY

Neuvoston direktiivi 92/28/ETY (EYVL L 113, 30.4.1992, s. 13)

Neuvoston direktiivi 92/73/ETY (EYVL L 297, 13.10.1992, s. 8)

▼B

B OSA

Kansallisen lainsäädännön osaksi saattamisen määräajat (128 artiklassa tarkoitetut)

Direktiivi	Määräaika
Direktiivi 65/65/ETY	31 päivä joulukuuta 1966
Direktiivi 66/454/ETY	—
Direktiivi 75/318/ETY	21 päivä marraskuuta 1976
Direktiivi 75/319/ETY	21 päivä marraskuuta 1976
Direktiivi 78/420/ETY	—
Direktiivi 83/570/ETY	31 päivä lokakuuta 1985
Direktiivi 87/19/ETY	1 päivä heinäkuuta 1987
Direktiivi 87/21/ETY	1 päivä heinäkuuta 1987 1 päivä tammikuuta 1992 ([1])
Direktiivi 89/341/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 89/342/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 89/343/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 89/381/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
Direktiivi 91/507/ETY	1 päivä tammikuuta 1992 ([2]) 1 päivä tammikuuta 1995 ([3])
Direktiivi 92/25/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/26/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/27/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/28/ETY	1 päivä tammikuuta 1993
Direktiivi 92/73/ETY	31 päivä joulukuuta 1993
Direktiivi 93/39/ETY	1 päivä tammikuuta 1995 ([4]) 1 päivä tammikuuta 1998 ([5])
Direktiivi 1999/82/EY	1 päivä tammikuuta 2000
Direktiivi 1999/83/EY	1 päivä maaliskuuta 2000
Direktiivi 2000/38/EY	5 päivä joulukuuta 2001

([1]) Määräaika Kreikan, Espanjan ja Portugalin osalta.
([2]) Lukuun ottamatta liitteen 2 osan A jakson 3.3 kohtaa.
([3]) Määräaika liitteen 2 osan A jakson 3.3 kohdan osalta.
([4]) Lukuun ottamatta 1 artiklan 6 kohtaa.
([5]) Määräaika 1 artiklan 7 kohdan osalta.

▼B

LIITE III

VASTAAVUUSTAULUKKO

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
1 artiklan 1-3 alakohta	1 artiklan 1-3 alakohta										
1 artiklan 4 alakohta			Liite	1 artiklan 1 ja 2 kohta							
1 artiklan 5 alakohta											1 artikla
1 artiklan 6-9 alakohta					1 artiklan 2 kohta						
1 artiklan 10 alakohta						1 artiklan 1 kohta					
1 artiklan 11-16 alakohta			29 b artiklan 1 alakohta								
1 artiklan 17 ja 18 alakohta							1 artiklan 2 kohta				
1 artiklan 19 alakohta								1 artiklan 2 kohdan toinen lause			
1 artiklan 20-26 alakohta									1 artiklan 2 kohta		
1 artiklan 27 alakohta			8 artiklan 1 kohta								
1 artiklan 28 alakohta			10 artiklan 1 kohta								

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
2 artikla	2 artiklan 1 kohta										
3 artiklan 1 ja 2 alakohta	1 artiklan 4 ja 5 alakohta sekä 2 artiklan 3 kohdan ensimmäinen luetelmakohta										
3 artiklan 3 ja 4 alakohta	2 artiklan 3 kohdan toinen ja kolmas luetelmakohta										
3 artiklan 5 alakohta					1 artiklan 1 kohta						
3 artiklan 6 alakohta						1 artiklan 2 kohta					
4 artiklan 1 kohta					1 artiklan 3 kohta						
4 artiklan 2 kohta						1 artiklan 3 kohta					
4 artiklan 3 kohta	3 artiklan 2 kohta										
4 artiklan 4 kohta	6 artikla										
5 artikla	2 artiklan 4 kohta										
6 artiklan 1 kohta	3 artiklan 1 kohta										
6 artiklan 2 kohta					2 artiklan ensimmäinen lause						

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
7 artikla					2 artiklan toinen lause						
8 artiklan 1 ja 2 kohta	4 artiklan 1 ja 2 kohta										
8 artiklan 3 kohdan a-e alakohta	4 artiklan 3 kohdan 1-5 alakohta	1 artiklan 1 kohta									
8 artiklan 3 kohdan f-i alakohta	4 artiklan 3 kohdan 6-7 alakohta sekä 8 alakohdan 1 alakohta										
8 artiklan 3 kohdan j-l alakohta	4 artiklan 3 kohdan 9-11 alakohta										
9 artikla					3 artikla						
10 artiklan 1 kohta	4 artiklan 3 kohdan 8 alakohdan 2 alakohta										
10 artiklan 2 kohta		1 artiklan 2 kohta									
11 artiklan 1-5.3 alakohta	4 a artiklan 1-5.3 alakohta										
11 artiklan 5.4 alakohta	4 a artiklan 5.4 alakohta			3 artikla							

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
11 artiklan 5.5-6.4 alakohta	4 a artiklan 5.5-6.4 alakohta										
11 artiklan 6.5 alakohta	4 a artiklan 6.6 alakohta										
11 artiklan 7 alakohta	4 a artiklan 6.5 alakohta										
11 artiklan 8-9 alakohta					4 artikla						
12 artiklan 1 kohta			1 artikla								
12 artiklan 2 ja 3 kohta			2 artikla								
13 artikla											6 artiklan 1-2 kohta
14 artiklan 1 ja 2 kohta											7 artiklan 1 ja 4 kohta
14 artiklan 3 kohta											4 artiklan toinen alakohta
15 artikla											8 artikla
16 artikla											9 artikla
17 artikla	7 artikla										
18 artikla	7 a artikla										
19 artikla			4 artikla								
20 artikla			5 artikla								

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
21 artikla	4 b artikla										
22 artikla	10 artiklan 2 kohta										
23 artikla	9 a artikla										
24 artikla	10 artiklan 1 kohta										
25 artikla	9 artikla										
26 artikla	5 artikla										
27 artikla			8 artikla								
28 artiklan 1 kohta			9 artiklan 3 kohta								
28 artiklan 2 kohta			9 artiklan 1 kohta								
28 artiklan 3 kohta			9 artiklan 2 kohta								
28 artiklan 4 kohta			9 artiklan 4 kohta								
29 artikla			10 artikla								
30 artikla			11 artikla								
31 artikla			12 artikla								
32 artikla			13 artikla								
33 artikla			14 artiklan 1 kohta								
34 artikla			14 artiklan 2-4 kohta								
35 artikla			15 artikla								

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
36 artikla			15 a artikla								
37 artikla			15 b artikla								
38 artikla			15 c artikla								
39 artikla			14 artiklan 5 kohta								
40 artikla			16 artikla								
41 artikla			17 artikla								
42 artikla			18 artikla								
43 artikla			20 artiklan 1 kohta								
44 artikla			20 artiklan 2 kohta								
45 artikla			20 artiklan 3 kohta								
46 artikla			19 artikla								
47 artikla			19 a artikla								
48 artikla			21 artikla								
49 artikla			23 artikla								
50 artikla			24 artikla								
51 artiklan 1 ja 2 kohta			22 artiklan 1 kohta								
51 artiklan 3 kohta			22 artiklan 2 kohta								
52 artikla			25 artikla								
53 artikla											3 artikla

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
54 artikla									2 artiklan 1 kohta		
55 artikla									3 artikla		
56 artikla									4 artiklan 1 kohta		
57 artikla									5 artiklan 2 kohta		
58 artikla									6 artikla		
59 artikla									7 artiklan 1 ja 2 kohta		
60 artikla									5 artiklan 1 kohta ja 9 artikla		
61 artikla									10 artiklan 1-4 kohta		
62 artikla									2 artiklan 2 kohta ja 7 artiklan 3 kohta		
63 artiklan 1 kohta									4 artiklan 2 kohta		
63 artiklan 2 kohta									8 artikla		
63 artiklan 3 kohta									10 artiklan 5 kohta		

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
64 artikla									11 artiklan 1 kohta		
65 artikla									12 artikla		
66 artikla					5 artikla						
67 artikla					6 artiklan 1 kohta						
68 artikla											2 artiklan 2 kohta
69 artikla											7 artiklan 2 ja 3 kohta
70 artikla								2 artikla			
71 artikla								3 artikla			
72 artikla								4 artikla			
73 artikla								5 artiklan 1 kohta			
74 artikla								5 artiklan 2 kohta			
75 artikla								6 artiklan 2 kohta			
76 artikla							2 artikla				
77 artikla							3 artikla				
78 artikla							4 artiklan 1 kohta				
79 artikla							5 artikla				

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
80 artikla							6 artikla				
81 artikla							7 artikla				
82 artikla							8 artikla				
83 artikla							9 artikla				
84 artikla							10 artikla				
85 artikla											9 artikla
86 artikla										1 artiklan 3 ja 4 kohta	
87 artikla										2 artikla	
88 artikla										3 artiklan 1-6 kohta	
89 artikla										4 artikla	
90 artikla										5 artikla	
91 artikla										6 artikla	
92 artikla										7 artikla	
93 artikla										8 artikla	
94 artikla										9 artikla	
95 artikla										10 artikla	
96 artikla										11 artikla	
97 artiklan 1-4 kohta										12 artiklan 1 ja 2 kohta	

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
97 artiklan 5 kohta										12 artiklan 4 kohta	
98 artikla										13 artikla	
99 artikla										14 artikla	
100 artikla											6 artiklan 3 kohta
101 artikla			29 e artikla								
102 artikla			29 a artikla								
103 artikla			29 c artikla								
104 artikla			29 d artikla								
105 artikla			29 f artikla								
106 artiklan 1 kohta			29 g artikla								
106 artiklan 2 kohta			29 b artiklan 2 alakohta								
107 artikla			29 h artikla								
108 artikla			29 i artikla								
109 artikla						3 artiklan 1-3 alakohta					
110 artikla						3 artiklan 4 alakohta					

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
111 artiklan 1 kohta			26 artiklan 1 ja 2 kohta								
111 artiklan 2 kohta				4 artiklan 1 kohta							
111 artiklan 3 kohta			26 artiklan 3 kohta								
112 artikla	8 artikla		27 artikla								
113 artikla				4 artiklan 2 kohta		4 artiklan 2 kohta					
114 artiklan 1 kohta				4 artiklan 3 kohta							
114 artiklan 2 kohta						4 artiklan 3 kohta					
115 artikla						4 artiklan 1 kohta					
116 artikla	11 artikla										
117 artikla			28 artikla								
118 artikla			29 artikla								
119 artikla											4 artiklan 1 kohta
120 artikla		2 a artiklan 1 kohta									
121 artikla		2 b artikla	37 a artikla								

▼B

Tämä direktiivi	65/65/ETY	75/318/ETY	75/319/ETY	89/342/ETY	89/343/ETY	89/381/ETY	92/25/ETY	92/26/ETY	92/27/ETY	92/28/ETY	92/73/ETY
122 artikla			30 artikla								
123 artikla			33 artikla								
124 artikla											5 artikla
125 artikla	12 artikla		31 artikla				4 artiklan 2 kohta		11 artiklan 2 kohta	12 artiklan 3 kohta	
126 artiklan 1 kohta	21 artikla										
126 artiklan 2 kohta			32 artikla								
127 artikla			28 a artikla								
128 artikla	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
129 artikla	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
130 artikla	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
liite I		liite									
liite II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
liite III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—