Šis tekstas yra skirtas tik informacijai ir teisinės galios neturi. Europos Sąjungos institucijos nėra teisiškai atsakingos už jo turinį. Autentiškos atitinkamų teisės aktų, įskaitant jų preambules, versijos skelbiamos Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje ir pateikiamos svetainėje „EUR-Lex“. Oficialūs tekstai tiesiogiai prieinami naudojantis šiame dokumente pateikiamomis nuorodomis

►B

EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS DIREKTYVA 2001/83/EB

2001 m. lapkricio 6 d.

del Bendrijos kodekso, reglamentuojancio žmonems skirtus vaistus

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

iš dalies keičiama:

		Oficialusis leidinys		
		Nr.	puslapis	data
►M1	2003 m. sausio 27 d. Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2002/98/EB	L 33	30	2003 2 8
►M2	2003 m. birželio 25 d. Komisijos Direktyva 2003/63/EB	L 159	46	2003 6 27
►M3	2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2004/24/EB	L 136	85	2004 4 30
►M4	2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos Direktyva 2004/27/EB	L 136	34	2004 4 30
►M5	2006 m. gruodžio 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1901/2006	L 378	1	2006 12 27
►M6	2007 m. lapkričio 13 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1394/2007	L 324	121	2007 12 10
►M7	2008 m. kovo 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2008/29/EB	L 81	51	2008 3 20
►M8	2009 m. birželio 18 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2009/53/EB	L 168	33	2009 6 30
►M9	2009 m. rugsėjo 14 d. Komisijos direktyva 2009/120/EB	L 242	3	2009 9 15
►M10	2010 m. gruodžio 15 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2010/84/ES	L 348	74	2010 12 31
►M11	2011 m. birželio 8 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2011/62/ES	L 174	74	2011 7 1
►M12	2012 m. spalio 25 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2012/26/ES	L 299	1	2012 10 27
►M13	2017 m. balandžio 5 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2017/745	L 117	1	2017 5 5
►M14	2018 m. gruodžio 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2019/5	L 4	24	2019 1 7
►M15	2019 m. birželio 20 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2019/1243	L 198	241	2019 7 25
►M16	2022 m. balandžio 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva (ES) 2022/642	L 118	4	2022 4 20

pataisyta:

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

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

►C3 Klaidų ištaisymas, OL L 276, 2011 10 21, p. 63 (2010/84/ES)

►C4 Klaidų ištaisymas, OL L 238, 2014 8 9, p. 31 (2011/62/ES)

►C5 Klaidų ištaisymas, OL L 161, 2022 6 16, p. 124 (2022/642)

▼B

EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS DIREKTYVA 2001/83/EB

2001 m. lapkricio 6 d.

del Bendrijos kodekso, reglamentuojancio žmonems skirtus vaistus

I DALIS

SĄVOKŲ APIBRĖŽIMAI

1 straipsnis

Šioje direktyvoje vartojamos tokios sąvokos:

▼M4

_____

2. *Vaistas:*

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

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

▼B

3. *Medžiagos:*

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

— žmogiškos kilmės, pavyzdžiui,

žmogaus kraujas ir žmogaus kraujo preparatai;

— gyvūninės kilmės, pavyzdžiui,

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

— augalinės kilmės, pavyzdžiui,

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

— cheminės kilmės, pavyzdžiui,

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

▼M11

3a. *Veiklioji medžiaga:*

Bet kuri medžiaga ar medžiagų mišinys, skirti vaisto gamybai ir kurie, juos panaudojus vaisto gamyboje, tampa to vaisto veikliąja sudedamąja dalimi, darančia farmakologinį, imuninį ar metabolinį poveikį, kuriuo siekiama atkurti, pataisyti ar pakeisti fiziologines funkcijas, arba nustatyti medicininę diagnozę.

3b. *Pagalbinė medžiaga:*

Bet kuri vaisto sudėtinė medžiaga, kuri nėra veiklioji medžiaga arba pakuotės medžiaga.

▼B

4. *Imunologiniai preparatai:*

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

a) vakcinoms, toksinams ir serumams pirmiausia priklauso:

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

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

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

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

▼M6

4a. *Pažangiosios terapijos vaistinis preparatas:*

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

▼M4

5. *Homeopatinis vaistas:*

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

▼B

6. *Radioaktyvieji preparatai:*

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

7. *Radionuklidų generatorius:*

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

8. ►M4 *Rinkinys* ◄*:*

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

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

▼B

9. *Radionuklidų pirmtakas:*

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

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

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

▼M10

11. *Nepageidaujama reakcija:*

kenksmingas ir nelauktas organizmo atsakas į vaistus.

▼B

12. *Rimtas nepageidaujama reakcija:*

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

13. *Netikėtas nepageidaujama reakcija:*

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

▼M10

_____

15. *Poregistracinis saugumo tyrimas:*

vaisto, kuriuo leista prekiauti, tyrimas, atliktas siekiant nustatyti, apibūdinti arba kiekybiškai įvertinti vaisto pavojų saugumui, patvirtinti vaisto saugumo pobūdį arba įvertinti rizikos valdymo priemonių veiksmingumą.

▼B

16. *Piktnaudžiavimas vaistais:*

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

17. *Didmeninis vaistų platinimas:*

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

▼M11

17a. *Tarpininkavimas vaistų prekyboje:*

Veikla, susijusi su vaistų pirkimu ar pardavimu, išskyrus didmeninį platinimą, kuri neapima jų fizinio tvarkymo ir kurią sudaro nepriklausomos ir kito juridinio ar fizinio asmens vardu vykdomos derybos.

▼B

18. *Viešosios paslaugos prievolė:*

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

▼M4

18a. *Leidimo prekiauti turėtojo atstovas:*

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

▼B

19. *Vaistų paskyrimas:*

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

▼M4

20. *Vaisto pavadinimas:*

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

▼B

21. *Bendrinis pavadinimas:*

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

22. *Vaistų stiprumas:*

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

23. *Pirminė pakuotė:*

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

24. *Antrinė pakuotė:*

Pakuotė, į kurią įdedama pirminė pakuotė.

25. *Ženklinimas:*

Informacija ant pirminės arba antrinės pakuotės.

▼B

26. *Informacinis lapelis:*

Prie vaistų pridedamas lapelis, suteikiantis vartotojui informaciją.

▼M14

26a. *Sąlygų keitimas arba leidimo prekiauti sąlygų keitimas:*

Dalinis aprašų ir dokumentų, nurodytų:

a) šios direktyvos 8 straipsnio 3 dalyje ir 9–11 straipsniuose bei jos I priede, Reglamento (EB) Nr. 726/2004 6 straipsnio 2 dalyje ir Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 7 straipsnyje; ir

b) sprendimo, kuriuo suteikiamas leidimas prekiauti žmonėms skirtu vaistu, sąlygose, įskaitant vaisto charakteristikų santrauką ir visas su leidimu prekiauti susijusias sąlygas, įpareigojimus ar apribojimus, arba su vaisto charakteristikų santraukos pakeitimais susijusius ženklinimo ar informacijos lapelio pakeitimus, turinio pakeitimas.

▼M4

27. *Agentūra:*

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

28. *Su vaisto vartojimu susiję pavojai:*

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

— bet koks nepageidaujamų poveikių aplinkai pavojus;

28a. *Pavojingumo ir naudingumo balansas:*

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

▼M10

28b. *Rizikos valdymo sistema:*

farmakologinio budrumo veiklos ir priemonių, skirtų su vaistu susijusiems pavojams nustatyti, jiems apibūdinti, neleisti jiems kilti arba jiems sumažinti, įskaitant tos veiklos ir priemonių veiksmingumo vertinimą, rinkinys.

28c. *Rizikos valdymo planas:*

išsamus rizikos valdymo sistemos aprašas.

28d. *Farmakologinio budrumo sistema:*

sistema, kurią naudoja leidimo prekiauti turėtojas ir valstybės narės, kad galėtų įvykdyti IX dalyje išvardytas užduotis ir pareigas, sukurta stebėti vaistų, kuriais leista prekiauti, saugumą ir pastebėti visus jų pavojingumo ir naudingumo balanso pokyčius.

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

▼**M10**

28e. *Farmakologinio budrumo sistemos pagrindinė byla:*

išsamus leidimo prekiauti turėtojo naudojamos farmakologinio budrumo sistemos, skirtos vienam ar keliems vaistams, kuriais leista prekiauti, aprašas.

▼**M3**

29. *Tradiciškai vartojamas žolinis vaistas:*

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

30. *Žolinis vaistas:*

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

31. *Žolinės medžiagos:*

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

32. *Žoliniai preparatai:*

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

▼**M11**

33. *Falsifikuotas vaistas:*

Bet koks vaistas su neteisingai nurodoma:

a) jo tapatybe, įskaitant jo pakuotę ir ženklinimą, jo pavadinimą ar jo sudėtį, susijusią su bet kuria jo sudedamąja dalimi, įskaitant pagalbines medžiagas ir tų medžiagų stiprumą;

b) jo šaltiniu, įskaitant jo gamintoją, jo pagaminimo šalį, jo kilmės šalį, ar jo leidimo prekiauti turėtoją; arba

c) jo istorija, įskaitant duomenų įrašus ir dokumentus, susijusius su jo pasinaudotais platinimo kanalais.

Ši termino apibrėžtis netaikoma, kai yra netyčinių kokybės defektų ir ja nedaromas poveikis intelektinės nuosavybės teisių pažeidimams.

▼B

II DALIS

TAIKYMO SRITIS

▼M4

2 straipsnis

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

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

▼M11

3. Nepaisant šio straipsnio 1 dalies ir 3 straipsnio 4 dalies, šios direktyvos IV antraštinė dalis taikoma vaistų, skirtų tik eksportuoti, gamybai ir tarpiniams produktams, veikliosioms medžiagoms ir pagalbinėms medžiagoms.

4. 1 dalis nepažeidžia 52b ir 85a straipsnių.

▼B

3 straipsnis

Ši direktyva netaikoma:

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

▼M4

2. Jokiam vaistui, paruošiamam farmacijos sektoriuje pagal farmakopėjoje pateiktus receptus ir skirtam tiesiogiai tiekti tos vaistinės aptarnaujamiems pacientams (paprastai žinomas kaip vaistinė forma).

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

▼B

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

5. Jokiems radionuklidams, egzistuojantiems uždarojo spinduliuotės šaltinio pavidalu.

▼M4

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

([1]) OL L 121, 2001 5 1, p. 34.

▼M6

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

Šiems preparatams gaminti valstybės narės kompetentinga institucija suteikia leidimą. Valstybės narės užtikrina, kad nacionaliniai atsekamumo ir farmakologinio budrumo reikalavimai ir šioje dalyje minimi specialūs kokybės standartai atitiktų Bendrijos mastu nustatytus pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, kuriems reikalingas leidimas pagal 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų agentūrą ([1]), standartus.

▼B

4 straipsnis

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

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

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

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

▼M6

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

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

▼M4

5 straipsnis

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

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

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

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

▼M16

5a straipsnis

Nukrypdamos nuo 6 straipsnio, Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos gali laikinai leisti tiekti Šiaurės Airijos pacientams vaistą, priklausantį Reglamento (EB) Nr. 726/2004 3 straipsnio 1 ir 2 dalyse nurodytoms kategorijoms, jeigu tenkinamos visos šios sąlygos:

▼C5

a) Jungtinės Karalystės kompetentinga institucija suteikė leidimą prekiauti atitinkamu vaistu kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse;

b) atitinkamas vaistas yra prieinamas tik pacientams ar galutiniams vartotojams Šiaurės Airijos teritorijoje ir nėra prieinamas nė vienoje valstybėje narėje.

Laikinas leidimas galioja ne ilgiau kaip šešis mėnesius. Nepaisant nurodyto galiojimo laikotarpio, laikinas leidimas nustoja galioti, jeigu leidimas prekiauti atitinkamu vaistu suteikiamas pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 10 straipsnį arba jeigu atsisakoma suteikti tokį leidimą prekiauti pagal tą straipsnį.

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

▼B

III DALIS

PATEIKIMAS Į RINKĄ

1 SKYRIUS

Leidimas prekiauti

6 straipsnis

▼M5

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

▼M4

Kai vaistui pradinis leidimas buvo išduotas pagal 1 pastraipą, bet kokiam kitam papildomam stiprumui, kitoms farmacinėms formoms, vartojimo metodams, pateikimams, o taip pat bet kokiems pakeitimams ir praplėtimams taip pat išduodamas leidimas pagal pirmą pastraipą arba pridedamas prie pradinio leidimo prekiauti. Visi šie leidimai prekiauti laikomi sudarantys vieną bendrą leidimą prekiauti, ypač paraiškoje, nurodytoje 10 straipsnio 1 dalyje.

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

▼B

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

7 straipsnis

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

8 straipsnis

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

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

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

▼M16

2a. Nukrypdamos nuo 2 dalies, Jungtinės Karalystės kompetentingos institucijos, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, gali suteikti leidimus prekiauti pareiškėjams, įsisteigusiems kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse.

2b. Nukrypdamos nuo 2 dalies, Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos ir iki 2024 m. gruodžio 31 d. Kipro, Airijos ir Maltos kompetentingos institucijos pagal šios antraštinės dalies 4 skyriuje nustatytą abipusį pripažinimą ar decentralizuotą tvarką gali suteikti leidimus prekiauti leidimų prekiauti turėtojams, įsisteigusiems kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse.

▼C5

Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos ir iki 2024 m. gruodžio 31 d. Kipro, Airijos ir Maltos kompetentingos institucijos kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse įsisteigusiems leidimų prekiauti turėtojams gali pratęsti iki 2022 m. balandžio 20 d. suteiktus leidimus prekiauti.

▼M16

Kipro, Airijos ar Maltos kompetentingų institucijų pagal pirmą ir antrą pastraipas suteikti ar pratęsti leidimai prekiauti nustoja galioti ne vėliau kaip 2026 m. gruodžio 31 d.

▼B

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

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

▼M4

b) Vaisto pavadinimas;

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

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

▼B

d) gamybos metodo aprašymas;

e) terapinės indikacijos, kontraindikacijos ir nepageidaujama reakcija;

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

▼M4

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

h) Gamintojo taikomų kontrolės būdų aprašymas;

▼M11

ha) rašytinis patvirtinimas, kad vaisto gamintojas patikrino, ar veikliosios medžiagos gamintojas laikėsi geros gamybos praktikos principų ir gairių, atlikdamas auditą, laikydamasis 46 straipsnio f punkto. Rašytiniame patvirtinime nurodomi audito data ir pareiškimas, kad audito rezultatai patvirtina, jog gamyba atitinka geros gamybos praktikos principus ir gaires;

▼M4

i) Rezultatai:

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

— ikiklinikinių (toksikologinių ir farmakologinių) bandymų,

— klinikinių tyrimų;

▼M10

ia) Pareiškėjo farmakologinio budrumo sistemos santrauka, kurioje nurodomi tokie punktai:

— įrodymas, kad pareiškėjas savo žinioje turi kvalifikuotą asmenį, atsakingą už farmakologinį budrumą,

— valstybės narės, kuriose gyvena ir savo užduotis atlieka kvalifikuotas asmuo,

— kvalifikuoto asmens kontaktiniai duomenys,

— pareiškėjo pasirašytas pareiškimas, kad jis turi reikiamų priemonių, reikalingų IX dalyje išvardytoms užduotims ir pareigoms įvykdyti,

— nuoroda į vietą, kurioje yra vaisto farmakologinio budrumo sistemos pagrindinė byla;

iaa) Rizikos valdymo sistemą apibūdinantis rizikos valdymo planas, kurį pareiškėjas įdiegs atitinkamam vaistui, taip pat jo santrauka;

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

l) Šių dokumentų kopijos:

— visų kitoje valstybėje narėje arba trečiojoje šalyje gautų leidimų pateikti vaistą į rinką, duomenų apie saugumą, įskaitant periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų duomenis, santraukos, jei ji parengta, ir pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas kopijos kartu su tų valstybių narių, kuriose yra nagrinėjama pagal šią direktyvą pateikta paraiška išduoti leidimą, sąrašu,

— vaisto charakteristikų santraukos, pareiškėjo pasiūlytos pagal 11 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtintos pagal 21 straipsnį, ir informacinio lapelio, pasiūlyto pagal 59 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtinto pagal 61 straipsnį, kopijos,

— sprendimo neišduoti leidimo, priimto Sąjungoje arba trečiojoje šalyje, duomenų ir tokio sprendimo priežasčių aprašo kopijos.

▼M4

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

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

Rizikos valdymo sistema, nurodyta pirmos pastraipos iaa punkte, turi būti proporcinga nustatytiems ir galimiems vaisto pavojams ir poregistracinių saugumo duomenų poreikiui.

Pirmoje pastraipoje nurodyta informacija atnaujinama jei reikia ir tuomet, kada reikia.

▼B

9 straipsnis

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

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

— išsami kokybinė ir kiekybinė eliuato arba sublimato charakteristika.

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

▼M4

10 straipsnis

1. Nukrypstant nuo 8 straipsnio 3 dalies i punkto ir nepažeidžiant pramoninės ir komercinės nuosavybės apsaugos įstatymo, nereikalaujama, kad pareiškėjas pateiktų ikiklinikinių bandymų ir klinikinių tyrimų rezultatus, jei jis gali įrodyti, kad vaistas yra generinis referencinis vaistas, kuriam išduodamas arba buvo išduotas leidimas pagal 6 straipsnį ne trumpesniam kaip aštuonerių metų laikotarpiui valstybėje narėje arba Bendrijoje.

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

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

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

2. Šiame straipsnyje:

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

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

▼M4

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

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

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

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

10a straipsnis

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

10b straipsnis

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

▼M4

10c straipsnis

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

11 straipsnis

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

1. vaisto pavadinimas, nurodant stiprumą ir farmacinę formą.

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

3. farmacinė forma.

4. klinikinė informacija:

   4.1. terapinės indikacijos,

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

   4.3. kontraindikacijos,

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

   4.5. sąveika su kitais vaistais ir kitokios sąveikos formos,

   4.6. vartojimas nėštumo metu ir maitinant krūtimi,

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

   4.8. nepageidaujami poveikiai,

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

▼M4

5. farmakologinės savybės:

   5.1. farmakodinaminės savybės,

   5.2. farmakokinetinės savybės,

   5.3. ikiklinikinės saugos duomenys.

6. farmacinė informacija:

   6.1. pagalbinių vaistą sudarančių medžiagų sąrašas,

   6.2. pagrindiniai nesuderinamumai,

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

   6.4. specialios apsaugos priemonės susijusios su laikymu,

   6.5. talpyklos kilmė ir turinys,

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

7. leidimo prekiauti vaistu turėtojas.

8. leidimo prekiauti numeris(-iai).

9. pirmojo leidimo išdavimo arba leidimo pratęsimo data.

10. teksto redagavimo data.

11. radioaktyviesiems preparatams – detalus vidinio spinduliavimo dozimetrijos aprašas.

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

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

▼M10

Vaistų, esančių Reglamento (EB) Nr. 726/2004 23 straipsnyje nurodytame sąraše, produkto charakteristikų santraukoje įrašomas šis sakinys: „Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena“. Prieš šį sakinį pateikiamas juodas simbolis, nurodytas Reglamento (EB) Nr. 726/2004 23 straipsnyje, o po jo įrašomas atitinkamas standartinis paaiškinamasis sakinys.

▼M10

Visų vaistų charakteristikų santraukoje įrašomas standartinis tekstas, kuriame aiškiai prašoma sveikatos priežiūros specialistų pranešti apie visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas pagal nacionalinę spontaniškų pranešimų sistemą, nurodytą 107a straipsnio 1 dalyje. Turi būti įmanoma naudotis įvairiais tokių pranešimų teikimo būdais, įskaitant elektroninius pranešimus, laikantis 107a straipsnio 1 dalies antros pastraipos.

▼M4

12 straipsnis

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

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

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

▼B

2 SKYRIUS

Specifinės nuostatos, taikomos homeopatiniams vaistams

▼M4

13 straipsnis

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

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

▼B

14 straipsnis

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

— jie yra skirti gerti ar vartoti išoriškai,

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

▼B

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

▼M15

Komisijai pagal 121a straipsnį suteikiami įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus, kuriais, jei nauji moksliniai faktai tai patvirtina, iš dalies keičiama pirmos pastraipos trečia įtrauka.

▼B

Registravimo metu valstybės narės nustato vaistų išdavimui taikomą klasifikaciją.

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

▼M4

_____

▼B

15 straipsnis

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

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

▼M4

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

▼B

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

— leidimas gaminti vaistą,

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

▼M4

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

▼B

— duomenys apie vaistų stabilumą.

▼B

16 straipsnis

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

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

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

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

▼M3

2a SKYRIUS

Tradiciškai vartojamiems žoliniams vaistams taikomos konkrečios nuostatos

16a straipsnis

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

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

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

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

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

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

2. Nepaisant 1 straipsnio 30 dalies, žoliniuose vaistuose esantys vitaminai arba mineralinės medžiagos, kurių patikimumą įrodo atitinkami dokumentai, nesudaro kliūčių produktui būti tinkamu įregistravimui pagal 1 dalį, jeigu nurodytos(-ų) indikacijos(-ų) atžvilgiu vitaminų arba mineralinių medžiagų poveikis papildo žolinių veikliųjų ingredientų poveikį.

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

▼M3

16b straipsnis

1. Pareiškėjas ir registracijos turėtojas turi būti įsisteigę Bendrijoje.

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

16c straipsnis

1. Prie paraiškos pridedama:

a) aprašai ir dokumentai:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

3. Straipsnio 1 dalies c punkte minėtas reikalavimas parodyti vartojimą medicinoje visą 30 metų laikotarpį yra įvykdomas net tais atvejais, kai vaisto pateikimas į rinką nėra pagrįstas jokiu konkrečiu leidimu. Jis įvykdomas ir tuo atveju, jei per tą laikotarpį sumažėjo vaisto ingredientų skaičius ar kiekis.

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

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

16d straipsnis

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

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

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

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

16e straipsnis

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

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

b) indikacijos nesutampa su 16a straipsnyje išdėstytomis sąlygomis;

c) normaliai vartojant, produktas gali būti kenksmingas;

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

▼M3

e) nepakankamai atskleista farmacinė kokybė.

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

16f straipsnis

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

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

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

16g straipsnis

▼M10

1. Pagal šio skyriaus nuostatas įprastam naudojimui suteiktai registracijai analogiškai taikomos šios direktyvos 3 straipsnio 1 ir 2 dalių, 4 straipsnio 4 dalies, 6 straipsnio 1 dalies, 12 straipsnio, 17 straipsnio 1 dalies, 19, 20, 23, 24, 25, 40–52, 70–85, 101–108b straipsnių, 111 straipsnio 1 ir 3 dalių, 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125 straipsnių, 126 straipsnio antros pastraipos ir 127 straipsnio bei 2003 m. spalio 8 d. Komisijos direktyvos 2003/94/EB, nustatančios žmonėms skirtų vaistų ir tiriamųjų vaistų geros gamybos praktikos principus ir rekomendacijas ([1]) nuostatos.

▼M3

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

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

([1]) OL L 262, 2003 10 14, p. 22.

▼M3

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

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

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

16h straipsnis

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

a) supaprastintos registracijos srityje:

— spręsti pagal 16c straipsnio 1 dalį iškylančius klausimus

— spręsti pagal 16d straipsnį iškylančius klausimus

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

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

Komiteto nariams gali talkinti konkrečių mokslo ir technikos sričių ekspertai.

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

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

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

Žolių monografijos yra paskelbiamos.

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

▼M3

16i straipsnis

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

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

▼B

3 SKYRIUS

Procedūros, susijusios su leidimų prekiauti išdavimu

▼M4

17 straipsnis

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

Paraiškos dėl leidimų išdavimo tam pačiam vaistui dviejose ar daugiau valstybių narių pateikiamos pagal ►M10 28–39 straipsnius ◄.

2. Kai valstybė narė nustato, kad kita paraiška dėl leidimo išdavimo tam pačiam vaistui buvo išnagrinėta kitoje valstybėje narėje, suinteresuotoji valstybė narė atsisako išnagrinėti paraišką ir informuoja pareiškėją, kad taikomi ►M10 28–39 straipsniai ◄.

18 straipsnis

Jei pagal 8 straipsnio 3 dalies 1 punktą valstybei narei pranešama apie kitos valstybės narės išduotą leidimą prekiauti vaistu pagal paraišką, pateiktą suinteresuotai valstybei narei, ji atmeta paraišką, nebent ji buvo pateikta laikantis į ►M10 28–39 straipsnių ◄ nuostatų.

▼M16

18a straipsnis

1. Nukrypstant nuo 17 straipsnio 1 dalies antros pastraipos, 17 straipsnio 2 dalies ir 18 straipsnio, jeigu paraiška dėl leidimo prekiauti pateikta vienoje ar keliose valstybėse narėse ir Jungtinėje Karalystėje, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, arba jeigu Jungtinėje Karalystėje, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, pateikiama paraiška gauti vaisto, kuris jau nagrinėjamas arba kurio leidimas prekiauti jau suteiktas valstybėje narėje, leidimą prekiauti, paraiška dėl Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, neturi būti teikiama pagal 28–39 straipsnius, jei tenkinamos visos šios sąlygos:

a) Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentinga institucija pagal Sąjungos teisę suteikia leidimą prekiauti dėl Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, ir toks atitikimas Sąjungos teisei yra užtikrinamas to leidimo prekiauti galiojimo laikotarpiu;

▼C5

b) vaistai, kurių leidimą prekiauti suteikė Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentinga institucija, pacientams ar galutiniams vartotojams yra prieinami tik Šiaurės Airijos teritorijoje ir jie nėra prieinami nė vienoje valstybėje narėje.

▼M16

▼C5

2. Vaisto, kurio leidimas prekiauti jau buvo suteiktas dėl Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, pagal 28–39 straipsnius, leidimo prekiauti turėtojas iki 2022 m. balandžio 20 d. gali prašyti panaikinti Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, leidimą prekiauti, suteiktą pagal abipusį pripažinimą ar decentralizuotą tvarką, ir pagal 1 dalį pateikti paraišką dėl to vaisto leidimo prekiauti Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingoms institucijoms.

▼B

19 straipsnis

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

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

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

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

20 straipsnis

Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad:

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

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

▼M16

Kiek tai susiję su vaistų, įtrauktų į 127d straipsnyje nurodytą sąrašą, išskyrus tuos vaistus, dėl kurių leidimą išduoda Komisija, kokybės kontrolės tyrimais, atliekamais kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse, Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos ir iki 2024 m. gruodžio 31 d. Kipro, Airijos ir Maltos kompetentingos institucijos gali laikyti, kad tai yra pateisinamas atvejis, kaip tai suprantama pirmos pastraipos b punkte, neatlikdamos kiekvieno konkretaus atvejo vertinimo, jei:

a) kiekvieną atitinkamų vaistų seriją Sąjungoje ar Šiaurės Airijoje esančioje vietoje išleidžia kvalifikuotas asmuo arba kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse esančioje vietoje išleidžia kvalifikuotas asmuo, taikydamas kokybės standartus, kurie yra lygiaverčiai 51 straipsnyje nustatytiems standartams;

▼C5

b) kokybės kontrolės tyrimus atliekančios trečiosios šalies paskirtą įmonę prižiūri Jungtinės Karalystės kompetentinga institucija, be kita ko, atlikdama patikras vietoje;

▼M16

c) jei seriją išleidžia kvalifikuotas asmuo, kuris gyvena ir veikia kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse, gamybos leidimo turėtojas pareiškia, kad jis neturi kvalifikuoto asmens, kuris gyvena ir veikia Sąjungoje 2022 m. balandžio 20 d.

▼B

21 straipsnis

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

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

▼M10

3. Nacionalinės kompetentingos institucijos nedelsdamos viešai paskelbia kiekvieno vaisto, leidimą prekiauti kuriuo jos išdavė, leidimą prekiauti kartu su informaciniu lapeliu, vaisto charakteristikų santrauką, taip pat visas sąlygas, nustatytas pagal 21a, 22 ir 22a straipsnius, ir tų sąlygų įvykdymo terminus.

4. Nacionalinės kompetentingos institucijos parengia vaisto ir ikiklinikinių bandymų, klinikinių tyrimų rezultatų, rizikos valdymo sistemos bei atitinkamo vaisto farmakologinio budrumo sistemos įvertinimo ataskaitą ir pateikia pastabas. Įvertinimo ataskaita atnaujinama, kai tik gaunama nauja informacija, kuri yra svarbi vertinant atitinkamo vaisto kokybę, saugumą ar veiksmingumą.

▼**M10**

Nacionalinės kompetentingos institucijos nedelsdamos viešai paskelbia įvertinimo ataskaitą ir pateikia savo nuomonės argumentus, išbraukusios visą konfidencialią komercinio pobūdžio informaciją. Kiekvienos indikacijos, kuriai pateikta paraiška, pagrindimas pateikiamas atskirai.

Viešoje įvertinimo ataskaitoje pateikiama visuomenei suprantama rašytinė santrauka. Santraukoje visų pirma pateikiamas skirsnis apie vaisto vartojimo sąlygas.

21a straipsnis

Papildant 19 straipsnio nuostatas, leidimas prekiauti vaistu gali būti išduotas, jei tenkinama viena arba kelios iš šių sąlygų:

a) imtis tam tikrų priemonių užtikrinti saugų vaisto vartojimą, kurios turi būti įtrauktos į rizikos valdymo sistemą;

b) atlikti poregistracinius saugumo tyrimus;

c) tenkinti įtariamų nepageidaujamų reakcijų dokumentavimo ar pranešimo apie jas įpareigojimus, kurie yra griežtesni nei nurodytieji IX dalyje;

d) bet kokios kitos sąlygos ar apribojimai, susiję su saugiu ir veiksmingu vaisto vartojimu;

e) tinkamos farmakologinio budrumo sistemos buvimas;

f) atlikti poregistracinius saugumo tyrimus, jei kyla abejonių, susijusių su tam tikrais vaisto veiksmingumo aspektais, kurias galima išspręsti tik pradėjus prekiauti vaistu. Toks įpareigojimas atlikti tokius tyrimus turi būti pagrįstas deleguotais teisės aktais, priimtais pagal 22b straipsnį, atsižvelgiant į mokslines gaires, nurodytas 108a straipsnyje.

Prireikus leidime prekiauti nustatomi šių sąlygų įvykdymo terminai.

22 straipsnis

Išimtiniais atvejais ir pasikonsultavus su pareiškėju, leidimą prekiauti galima išduoti esant tam tikroms sąlygoms, visų pirma susijusioms su vaisto saugumu, pranešimu nacionalinėms kompetentingoms institucijoms apie bet kokį nelaimingą atsitikimą jį vartojant ir veiksmais, kurių turi būti imamasi.

▼**M10**

Leidimas prekiauti gali būti išduotas tik jei pareiškėjas gali įrodyti, kad jis negali pateikti išsamių vaisto veiksmingumo ir saugumo įprastomis vartojimo sąlygomis duomenų dėl objektyvių patikrinamų priežasčių ir turi remtis vienu iš I priede nustatytų pagrindų.

Leidimo prekiauti galiojimo pratęsimas priklauso nuo kasmet atliekamo pakartotinio šių sąlygų įvertinimo.

22a straipsnis

1. Išdavusi leidimą prekiauti, nacionalinė kompetentinga institucija gali leidimo prekiauti turėtojui nustatyti įpareigojimą:

a) atlikti poregistracinį saugumo tyrimą, jeigu yra abejonių dėl leidžiamo prekiauti vaisto keliamų pavojų. Jei tos pačios abejonės kyla dėl kelių vaistų, nacionalinė kompetentinga institucija, pasikonsultavusi su Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu, skatina atitinkamus leidimo prekiauti turėtojus atlikti jungtinį poregistracinį saugumo tyrimą;

b) atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą, jei atsižvelgiant į žinias apie ligą arba į klinikinę metodiką akivaizdu, kad ankstesni veiksmingumo vertinimai galėtų būti iš esmės peržiūrėti. Įpareigojimas atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą turi būti pagrįstas deleguotais teisės aktais, priimtais pagal 22b straipsnį, atsižvelgiant į mokslines gaires, nurodytas 108a straipsnyje.

Tokio įpareigojimo nustatymas turi būti tinkamai pagrįstas, apie jį pranešama raštu ir jame nurodomi tyrimo tikslai bei pateikimo ir atlikimo terminai.

2. Nacionalinė kompetentinga institucija sudaro leidimo prekiauti turėtojui galimybę pateikti rašytines pastabas dėl įpareigojimo nustatymo per laikotarpį, kurį ji nustato, jeigu leidimo prekiauti turėtojas to pageidauja per 30 dienų nuo rašytinio pranešimo apie įpareigojimą gavimo.

3. Remdamasi leidimo prekiauti turėtojo pateiktomis rašytinėmis pastabomis, nacionalinė kompetentinga institucija panaikina arba patvirtina įpareigojimą. Jeigu nacionalinė kompetentinga institucija patvirtina įpareigojimą, leidimas prekiauti pakeičiamas įtraukiant įpareigojimą kaip leidimo prekiauti sąlygą, o rizikos valdymo sistema atitinkamai atnaujinama.

22b straipsnis

1. Siekiant nustatyti aplinkybes, kuriomis gali būti reikalaujama atlikti poregistracinius veiksmingumo tyrimus pagal šios direktyvos 21a ir 22a straipsnius, Komisija, priimdama deleguotus teisės aktus pagal 121a straipsnį ir laikydamasi 121b ir 121c straipsniuose nustatytų sąlygų, gali patvirtinti 21a ir 22a straipsnių nuostatas papildančias priemones.

2. Priimdama tokius deleguotus teisės aktus, Komisija laikosi šios direktyvos nuostatų.

22c straipsnis

1. Leidimo prekiauti turėtojas į savo rizikos valdymo sistemą įtraukia visas sąlygas, nurodytas 21a, 22 arba 22a straipsniuose.

▼M10

2. Valstybės narės praneša Agentūrai apie leidimus prekiauti, kuriuos jos išdavė laikydamosi 21a, 22 arba 22a straipsniuose numatytų sąlygų.

23 straipsnis

1. Gavęs leidimą prekiauti, leidimo prekiauti turėtojas, taikydamas 8 straipsnio 3 dalies d ir h punktuose numatytus gamybos bei kontrolės būdus, atsižvelgia į mokslo ir technikos pažangą ir atlieka visus pakeitimus, kurie gali būti reikalingi, kad vaistas būtų gaminamas ir tikrinamas naudojantis visuotinai pripažintais moksliniais metodais.

Atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija tvirtina tuos pakeitimus.

2. Leidimo prekiauti turėtojas nedelsdamas pateikia nacionalinei kompetentingai institucijai visą naują informaciją, dėl kurios reikėtų daryti 8 straipsnio 3 dalyje, 10, 10a, 10b ir 11 straipsniuose arba 32 straipsnio 5 dalyje arba I priede nurodytos išsamios informacijos ar dokumentų pakeitimus.

Visų pirma leidimo prekiauti turėtojas nedelsdamas praneša nacionalinei kompetentingai institucijai apie visus draudimus ar apribojimus, nustatytus bet kurios šalies, kurioje tas vaistas yra išleistas į rinką, kompetentingų institucijų ir visą kitą naują informaciją, kuri galėtų turėti įtakos atitinkamo vaisto pavojingumo ir naudingumo vertinimui. Informacija apima teigiamus ir neigiamus klinikinių tyrimų ar kitų tyrimų pagal visas indikacijas ir visose populiacijose, nesvarbu, ar jie įrašyti leidime prekiauti, rezultatus bei vaisto vartojimo duomenis, kai toks vartojimas neatitinka leidimo prekiauti sąlygų.

3. Leidimo prekiauti turėtojas užtikrina, kad vaisto informacija atitiktų dabartines mokslo žinias, įskaitant vertinimo išvadas ir rekomendacijas, paskelbtas viešai Europos vaistų interneto svetainėje, įkurtoje pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 26 straipsnį.

4. Siekdama, kad galėtų nuolat atlikti vaisto pavojingumo ir naudingumo balanso vertinimą, nacionalinė kompetentinga institucija bet kuriuo metu gali pareikalauti, kad leidimo prekiauti turėtojas atsiųstų duomenis, patvirtinančius, kad pavojingumo ir naudingumo balansas išlieka palankus. Leidimo prekiauti turėtojas išsamiai ir skubiai atsako į bet kurią iš tokių užklausų.

Nacionalinė kompetentinga institucija gali bet kuriuo metu paprašyti leidimo prekiauti turėtojo pateikti farmakologinio budrumo sistemos pagrindinės bylos kopiją. Leidimo prekiauti turėtojas pateikia kopiją vėliausiai per septynias dienas nuo prašymo gavimo.

▼M4

23a straipsnis

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

▼**M12**

Jeigu vaisto tiekimas rinkai laikinai ar visiškai nutraukiamas valstybėje narėje, leidimo prekiauti turėtojas apie tai praneša tos valstybės narės kompetentingai institucijai. Išskyrus išimtinius atvejus, apie tai turi būti pranešta ne vėliau kaip likus dviem mėnesiams iki vaisto tiekimo į rinką sustabdymo. Leidimo prekiauti turėtojas informuoja kompetentingą instituciją apie tokio veiksmo priežastis pagal 123 straipsnio 2 dalį.

▼**M4**

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

▼**M8**

23b straipsnis

▼**M14**

1. Sąlygų keitimai priskiriami skirtingoms kategorijoms, priklausomai nuo pavojaus visuomenės sveikatai lygio ir galimo poveikio atitinkamo vaisto kokybei, saugai ir veiksmingumui. Tos kategorijos apima nuo leidimo prekiauti sąlygų keitimų, kurie turi didžiausią galimą poveikį vaisto kokybei, saugai ar veiksmingumui, iki keitimų, kurie tam daro nedidelį poveikį arba jo visai nedaro.

2. Paraiškų dėl sąlygų keitimų nagrinėjimo tvarka turi būti proporcinga susijusiai rizikai ir poveikio vertinimui. Ta tvarka apima nuo procedūrų, kuriomis sudaromos sąlygos įgyvendinimui tik gavus išsamiu moksliniu vertinimu pagrįstą patvirtinimą, iki procedūrų, kuriomis sudaromos sąlygos įgyvendinimui nedelsiant ir paskesniam leidimo prekiauti turėtojo pranešimui kompetentingai institucijai.

2a. Komisijai pagal 121a straipsnį suteikiami įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus, kuriais ši direktyva papildoma nustatant:

a) kategorijas, į kurias turėtų būti suskirstyti sąlygų keitimai, ir

b) paraiškų dėl leidimų prekiauti sąlygų keitimų nagrinėjimo tvarką.

3. Priimdama 1 dalyje nurodytus deleguotuosius aktus, Komisija stengiasi užtikrinti galimybes pateikti vieną paraišką dėl skirtingų leidimų prekiauti sąlygų vieno ar kelių identiškų pakeitimų.

4. Valstybė narė gali toliau taikyti Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 ([1]) įsigaliojimo metu taikomas nacionalines nuostatas dėl leidimų prekiauti, suteiktų iki 1998 m. sausio 1 d. dėl vaistų, kuriais leista prekiauti tik toje valstybėje narėje, sąlygų keitimų. Kai dėl vaisto, kuriam pagal šį straipsnį taikomos nacionalinės nuostatos, vėliau kitoje valstybėje narėje suteikiamas leidimas prekiauti, Reglamentas (EB) Nr. 1234/2008 tam vaistui taikomas nuo tos datos.

([1]) 2008 m. lapkričio 24 d. Komisijos reglamentas (EB) Nr. 1234/2008 dėl žmonėms skirtų vaistų ir veterinarinių vaistų rinkodaros pažymėjimų sąlygų keitimo nagrinėjimo (OL L 334, 2008 12 12, p. 7).

▼M8

5. Jei valstybė narė, vadovaudamasi 4 pastraipa, nusprendžia tęsti nacionalinių nuostatų taikymą, ji apie tai praneša Komisijai. Jei nėra pranešama iki 2011 m. sausio 20 d., tada taikomas ►M14 Reglamentas (EB) Nr. 1234/2008 ◄.

▼M4

24 straipsnis

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

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

▼M10

Šiuo tikslu leidimo prekiauti turėtojas pateikia nacionalinei kompetentingai institucijai bylos suvestinę redakciją dėl kokybės, saugumo ir veiksmingumo, įskaitant pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas ir periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų, pateiktų pagal IX dalį, duomenų vertinimą, ir informaciją apie visus pakeitimus po leidimo prekiauti išdavimo, bent prieš devynis mėnesius iki leidimo prekiauti galiojimo pabaigos pagal 1 dalį.

3. Pratęstas leidimas prekiauti galioja neribotą laiką, nebent nacionalinė kompetentinga institucija dėl pagrįstų priežasčių, susijusių su farmakologiniu budrumu, įskaitant kai atitinkamas vaistas vartotas nepakankamo pacientų skaičiaus, nusprendžia jį pratęsti vienam papildomam penkerių metų laikotarpiui pagal 2 dalį.

▼M4

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

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

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

▼B

25 straipsnis

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

▼M4

26 straipsnis

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

a) pavojingumo ir naudingumo balansas nėra laikomas palankiu; ar

b) pareiškėjas nepakankamai įrodė terapinį efektyvumą; ar

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

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

27 straipsnis

▼M10

1. Koordinavimo grupė įsteigiama šiais tikslais:

a) 4 skyriuje nustatyta tvarka nagrinėti visus klausimus, susijusius su leidimu prekiauti vaistu dviejose arba keliose valstybėse narėse;

b) vadovaujantis 107c, 107e, 107g, 107k ir 107q straipsniais nagrinėti klausimus, susijusius su vaistų, leidimus prekiauti kuriais valstybės narės išdavė, farmakologiniu budrumu;

c) vadovaujantis 35 straipsnio 1 dalimi nagrinėti klausimus, susijusius su valstybių narių išduotų leidimų prekiauti pakeitimais.

Agentūra šiai koordinavimo grupei teikia sekretoriato paslaugas.

Atlikdama farmakologinio budrumo užduotis, įskaitant rizikos valdymo sistemų patvirtinimą ir jų veiksmingumo stebėseną, koordinavimo grupė pasikliauja Reglamento (EB) 726/2004 56 straipsnio 1 dalies aa punkte numatyto Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto moksliniu įvertinimu ir rekomendacijomis.

2. Koordinavimo grupę sudaro po vieną kiekvienos valstybės narės atstovą, skiriamą trejų metų laikotarpiui, kuris gali būti pratęsiamas. Valstybės narės gali paskirti pakaitinį atstovą trejų metų laikotarpiui, kuris gali būti pratęsiamas. Galima susitarti, kad koordinavimo grupės nariams padėtų ekspertai.

Koordinavimo grupės nariai ir ekspertai, vykdydami savo užduotis, pasikliauja nacionalinėms kompetentingoms institucijoms prieinamais moksliniais ir reglamentavimo šaltiniais. Kiekviena nacionalinė kompetentinga institucija stebi vykdomų vertinimų mokslinį lygmenį ir palengvina paskirtų koordinavimo grupės narių ir ekspertų veiklą.

Koordinavimo grupei taikomas Reglamento (EB) Nr. 726/2004 63 straipsnis dėl skaidrumo ir jos narių nepriklausomumo.

▼M4

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

▼M10

4. Agentūros vykdomasis direktorius arba jo atstovas ir Komisijos atstovai turi teisę dalyvauti visuose koordinavimo grupės posėdžiuose.

5. Koordinavimo grupės nariai užtikrina, kad tos grupės užduotys ir nacionalinių kompetentingų institucijų bei konsultacinių įstaigų, susijusių su leidimais prekiauti, darbas būtų tinkamai koordinuojami.

6. Koordinavimo grupėje atstovaujamos valstybės narės deda visas pastangas, kad bendru sutarimu sutartų dėl pozicijos dėl veiksmų, kurių reikia imtis, išskyrus jei šioje direktyvoje numatyta kitaip. Jei tokio bendro sutarimo neįmanoma pasiekti, tuomet daugumos koordinavimo grupėje atstovaujamų valstybių narių pozicija yra lemiama.

7. Reikalaujama, kad koordinavimo grupės nariai, net ir nebeinantys pareigų, neatskleistų informacijos, kuriai taikomas profesinės paslapties reikalavimas.

4 SKYRIUS

Abipusis pripažinimas ir decentralizuota tvarka

▼M4

28 straipsnis

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

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

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

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

▼M4

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

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

29 straipsnis

1. Jei per laikotarpį, nustatytą 28 straipsnio 4 dalyje, valstybė narė negali patvirtinti įvertinimo ataskaitos, produkto charakteristikų santraukos, ženklinimo etikete ir informacinio lapelio galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai pagrindu, ji išsamiai paaiškina priežastis, nulėmusias jos sprendimą, leidimą išdavusiai valstybei narei, kitoms suinteresuotoms valstybėms narėms ir pareiškėjui. Apie klausimus, dėl kurių nesutariama, nedelsiant informuojama koordinavimo grupė.

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

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

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

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

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

▼M4

30 straipsnis

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

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

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

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

31 straipsnis

1. ►M10 Valstybės narės, Komisija, pareiškėjas arba leidimo prekiauti turėtojas tam tikrais atvejais, susijusiais su Sąjungos interesais, gali perduoti komitetui klausimą dėl procedūros, nustatytos 32, 33 ir 34 straipsniuose, taikymo prieš priimant sprendimą dėl paraiškos leisti prekiauti vaistu, leidimo prekiauti sustabdymo ar jo atšaukimo arba dėl kitų būtinų leidimo prekiauti pakeitimų. ◄

▼M10

Jei klausimo perdavimo priežastis yra vaisto, leidimas prekiauti kuriuo išduotas, farmakologinio budrumo duomenų įvertinimas, klausimas perduodamas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui ir gali būti taikoma 107j straipsnio 2 dalis. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas pateikia rekomendaciją pagal 32 straipsnyje nustatytą tvarką. Galutinė rekomendacija atitinkamai perduodama Žmonėms skirtų vaistų komitetui arba koordinavimo grupei, ir taikoma 107k straipsnyje nustatyta tvarka.

▼M12

Tačiau jeigu tenkinamas vienas iš 107i straipsnio 1 dalyje išvardytų kriterijų, laikomasi 107i–107k straipsniuose nustatytos tvarkos.

▼M4

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

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

▼M12

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

Tuo atveju 35 straipsnis tiems vaistams taikomas tik jeigu jiems buvo taikoma šiame skyriuje nurodyta leidimo suteikimo tvarka.

Jeigu pagal šį straipsnį inicijuota procedūra taikoma vaistų veikimo diapazonui arba terapinei klasei, vaistams, kuriais leidžiama prekiauti pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 ir kurie priklauso tam veikimo diapazonui ar klasei, ta procedūra taip pat taikoma.

3. Nedarant poveikio 1 daliai, jei bet kuriuo procedūros etapu reikia imtis skubių veiksmų visuomenės sveikatai apsaugoti, valstybė narė gali sustabdyti leidimą prekiauti ir uždrausti vartoti atitinkamą vaistą savo teritorijoje iki tol, kol bus priimtas galutinis sprendimas. Ne vėliau kaip kitą darbo dieną ji informuoja Komisiją, Agentūrą ir kitas valstybes nares apie šių veiksmų priežastis.

4. Jei, kaip nustatyta pagal 2 dalį, pagal šį straipsnį pradedama taikyti procedūra ir vaistams, kuriais leidžiama prekiauti pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, Komisija, jei bet kuriuo procedūros etapu reikia imtis skubių veiksmų visuomenės sveikatai apsaugoti, gali sustabdyti leidimus prekiauti ir uždrausti vartoti atitinkamus vaistus iki tol, kol bus priimtas galutinis sprendimas. Ne vėliau kaip kitą darbo dieną Komisija informuoja Agentūrą ir kitas valstybes nares apie savo veiksmų priežastis.

▼M4

32 straipsnis

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

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

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

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

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

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

▼M4

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

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

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

a) paraiška neatitinka leidimo išdavimo kriterijų; ar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d) pasiūlymas dėl etiketės ir informacinio lapelio teksto.

▼B

33 straipsnis

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

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

▼B

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

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

▼M4

34 straipsnis

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

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

Minėti patikslinimai turi būti susiję su šiomis nuostatomis:

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

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

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

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

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

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

▼M12

Jeigu pagal 31 straipsnį pradedama taikyti procedūra taikoma ir vaistams, kuriais leidžiama prekiauti pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, pagal šios direktyvos 31 straipsnio 2 dalies trečią pastraipą Komisija prireikus priima sprendimus pakeisti, sustabdyti ar atšaukti leidimus prekiauti ar atsisakyti atnaujinti atitinkamus leidimus prekiauti.

▼B

35 straipsnis

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

37 straipsnis

►M12 35 straipsnis analogiškai taikomas ◄ vaistams, kuriuos valstybės narės registravo remdamos Komiteto nuomone, iki 1995 m. sausio 1 d. pateikta pagal Direktyvos 87/22/EEB 4 straipsnį.

38 straipsnis

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

▼M4

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

39 straipsnis

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

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

▼B

IV DALIS

GAMYBA IR IMPORTAS

40 straipsnis

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

▼M16

1a. Nukrypdamos nuo šio straipsnio 1 dalies, Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos ir iki 2024 m. gruodžio 31 d. Kipro, Airijos ir Maltos kompetentingos institucijos leidžia importuoti vaistus iš kitų nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalių didmeninio platinimo leidimo, kaip nurodyta 77 straipsnio 1 dalyje, turėtojams, kurie neturi atitinkamo gamybos leidimo, jei tenkinamos visos šios sąlygos:

▼M16

a) vaistų kokybės kontrolės tyrimai atlikti Sąjungoje, kaip numatyta 51 straipsnio 3 dalyje, arba kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse, laikantis 20 straipsnio pirmos pastraipos b punkto;

b) vaistų seriją išleido kvalifikuotas asmuo Sąjungoje pagal 51 straipsnio 1 dalį arba vaistų, kurių leidimą suteikė Kipro, Airijos, Maltos ir Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos, atveju – kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse, taikydamas kokybės standartus, kurie yra lygiaverčiai 51 straipsnio 1 dalyje nustatytiems standartams;

c) atitinkamo vaisto leidimą prekiauti, remdamasi Sąjungos teise, suteikė valstybės narės kompetentinga institucija ar Komisija, arba, kiek tai susiję su Šiaurės Airijos rinkai pateiktais vaistais, Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentinga institucija;

d) vaistai yra prieinami tik pacientams ar galutiniams vartotojams toje valstybėje narėje, į kurią vaistai importuojami, arba, jeigu vaistai importuojami į Šiaurės Airiją, jie yra prieinami tik Šiaurės Airijos pacientams ar galutiniams vartotojams;

e) vaistai turi 54 straipsnio o punkte nurodytas apsaugos priemones.

80 straipsnio pirmos pastraipos b punktas netaikomas importui, kuris atitinka šios dalies pirmoje pastraipoje nustatytas sąlygas.

▼B

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

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

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

▼M16

3a. Vaistų serijų, eksportuojamų į kitas nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalis iš valstybės narės ir vėliau importuotų į Šiaurės Airiją arba iki 2024 m. gruodžio 31 d. į Kiprą, Airiją ar Maltą, atveju 51 straipsnio 1 dalies pirmoje ir antroje pastraipose nurodytos importuojamų vaistų kontrolės nereikalaujama, jei, prieš jas eksportuojant į kitas nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalis, ►C5 tos serijos buvo taip patikrintos valstybėje narėje ir jei prie jų pridedami 51 straipsnio 1 dalies trečioje pastraipoje nurodyti kontrolės dokumentai. ◄

▼M11

4. Valstybės narės įtraukia informaciją apie leidimą, nurodytą šio straipsnio 1 dalyje, į Sąjungos duomenų bazę, nurodytą 111 straipsnio 6 dalyje.

▼B

41 straipsnis

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

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

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

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

Pareiškėjas kartu su minėta paraiška pateikia detalų aprašą.

42 straipsnis

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

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

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

43 straipsnis

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

44 straipsnis

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

▼B

45 straipsnis

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

46 straipsnis

Leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas vykdo šiuos būtinus įpareigojimus:

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

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

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

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

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

▼M11

f) laikytis vaistų geros gamybos praktikos principų ir gairių bei naudoti tik veikliąsias medžiagas, pagamintas laikantis veikliųjų medžiagų geros gamybos praktikos ir platinamas laikantis veikliųjų medžiagų gerų platinimo praktikų. Šiuo tikslu gamybos leidimo turėtojas patikrina, ar veikliųjų medžiagų gamintojas ir platintojai laikėsi geros gamybos praktikos ir gerų platinimo praktikų, atlikdamas auditus veikliųjų medžiagų gamintojo gamybos ir platintojų platinimo vietose. Gamybos leidimo turėtojas tokią atitiktį patikrina pats arba nedarant poveikio jo atsakomybei, kaip numatyta pagal šią direktyvą, tai padaro jo vardu veikiantis subjektas, su kuriuo gamybos leidimo turėtojas yra sudaręs sutartį.

Gamybos leidimo turėtojas užtikrina, kad pagalbinės medžiagos būtų tinkamos naudoti vaistų gamybai, nustatydamas, kokia yra tinkama gera gamybos praktika. Toks nurodymas atliekamas remiantis oficialiu rizikos vertinimu pagal taikomas gaires, kurios nurodytos 47 straipsnio penktoje pastraipoje. Atliekant tokį rizikos vertinimą atsižvelgiama į kitų atitinkamų kokybės sistemų reikalavimus, o taip pat į pagalbinių medžiagų kilmę ir paskirtį bei buvusius kokybės defektus. Gamybos leidimo turėtojas užtikrina, kad būtų taikoma taip nustatyta atitinkama geros gamybos praktika. Gamybos leidimo turėtojas priemones, kurių imamasi pagal šią dalį, pagrindžia dokumentais;

▼M11

g) nedelsiant pranešti kompetentingai institucijai ir prekybos leidimo turėtojui, jei sužino, kad vaistai, kuriems taikomas šis gamybos leidimas, yra falsifikuoti, arba įtariama, kad jie gali būti falsifikuoti, nesvarbu ar tie vaistai platinami per teisėtą tiekimo tinklą, arba neteisėtomis priemonėmis, įskaitant informacinės visuomenės paslaugas;

h) patikrinti, ar kompetentinga institucija yra įregistravusi gamintojus, importuotojus ir platintojus, iš kurių jis gauna veikliąsias medžiagas, valstybėje narėje, kurioje šie subjektai yra įsisteigę;

i) patikrinti veikliųjų ir pagalbinių medžiagų autentiškumą ir kokybę.

▼M4

46a straipsnis

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

▼M15

2. Komisijai pagal 121a straipsnį suteikiami įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus, kuriais, siekiant atsižvelgti į mokslo ir technikos pažangą, iš dalies keičiama 1 dalis.

▼M11

46b straipsnis

1. Valstybės narės imasi tinkamų priemonių užtikrinti, kad jų teritorijoje gaminant, importuojant ir platinant veikliąsias medžiagas, įskaitant ir eksportuoti skirtas veikliąsias medžiagas, būtų laikomasi geros veikliųjų medžiagų gamybos praktikos ir gerų veikliųjų medžiagų platinimo praktikų.

2. Veikliąsias medžiagas galima importuoti tik įvykdžius toliau nurodytas sąlygas:

a) veikliosios medžiagos pagamintos laikantis geros gamybos praktikos standartų, prilygstančių bent Sąjungos standartams, nustatytiems pagal 47 straipsnio trečią pastraipą; ir

b) prie veikliųjų medžiagų pateikiamas eksportuojančios trečiosios šalies kompetentingos institucijos rašytinis patvirtinimas, kad:

   i) eksportuojamą veikliąją medžiagą gaminančiai įmonei taikomi geros gamybos praktikos standartai prilygsta bent Sąjungos pagal 47 straipsnio trečią pastraipą nustatytiems standartams;

   ii) atitinkamai gaminančiai įmonei taikoma reguliari griežta ir skaidri kontrolė ir veiksmingas geros gamybos praktikos reikalavimų įgyvendinimas, įskaitant pakartotinius tikrinimus ir tikrinimus, apie kuriuos iš anksto nepranešta, kad būtų užtikrinta bent Sąjungos reikalavimus atitinkanti visuomenės sveikatos apsauga; ir

▼M11

iii) nustačius, kad šių reikalavimų nesilaikoma, eksportuojanti trečioji šalis nedelsdama informaciją apie tai perduoda Sąjungai.

Šis rašytinis patvirtinimas nedaro poveikio pareigoms, nustatytoms pagal 8 straipsnį ir 46 straipsnio f punktą.

3. Šio straipsnio 2 dalies b punkte nustatytas reikalavimas netaikomas, jei eksportuojanti šalis yra įtraukta į sąrašą, nurodytą 111b straipsnyje.

4. Išskirtiniu atveju ir kai yra būtina užtikrinti vaistų prieinamumą, kai valstybė narė patikrina veikliąją medžiagą eksportui gaminančią įmonę ir nustato, kad ši įmonė laikosi geros gamybos principų ir gairių, nustatytų pagal 47 straipsnio trečią pastraipą, bet kuri valstybė narė gali netaikyti šio straipsnio 2 dalies b punkte nustatyto reikalavimo laikotarpiu, kuris yra ne ilgesnis kaip geros gamybos praktikos pažymėjimo galiojimo laikas. Valstybės narės, kurios naudojasi tokia netaikymo galimybe, apie tai praneša Komisijai.

▼B

47 straipsnis

▼M15

Siekiant papildyti šią direktyvą Komisijai pagal 121a straipsnį suteikiami įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus, kuriais nustatomi 46 straipsnio f punkte nurodyti vaistų geros gamybos praktikos principai ir gairės.

▼B

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

▼M11

Veikliųjų medžiagų geros gamybos praktikos principus ir gaires, nurodytas 46 straipsnio f punkto pirmoje pastraipoje ir 46b straipsnyje, Komisija nustato naudodamasi teise priimti deleguotuosius aktus pagal 121a straipsnį bei laikydamasi 121b ir 121c straipsniuose nustatytų sąlygų.

Veikliųjų medžiagų gerų platinimo praktikų principus, nurodytus 46 straipsnio f punkto pirmoje pastraipoje, Komisija patvirtina kaip gaires.

Komisija priima oficialaus rizikos vertinimo, reikalingo nustatant atitinkamą gerą gamybos praktiką pagalbinėms medžiagoms, nurodyto 46 straipsnio f punkto antroje pastraipoje, gaires.

47a straipsnis

1. 54 straipsnio o punkte nurodytos apsaugos priemonės negali būti visiškai ar iš dalies pašalintos arba uždengtos, išskyrus atvejus, kai įvykdomos toliau nurodytos sąlygos:

a) prieš visiškai arba iš dalies pašalindamas arba uždengdamas tas apsaugos priemones gamybos leidimo turėtojas patikrina atitinkamo vaisto autentiškumą, taip pat, ar nepažeista jo pakuotė;

▼M11

b) gamybos leidimo turėtojas laikosi 54 straipsnio o punkto, pakeisdamas tas apsaugos priemones kitomis apsaugos priemonėmis, kurios yra lygiavertės toms apsaugos priemonėms, kuriomis galima patikrinti vaisto autentiškumą, jį identifikuoti, ir nustatyti, ar nebuvo pažeista pakuotė. Toks pakeitimas atliekamas neatidarant pirminės pakuotės, nustatytos 1 straipsnio 23 dalyje;

Apsaugos priemonės laikomos lygiavertėmis, jei:

i) jos atitinka reikalavimus, nustatytus deleguotuosiuose aktuose, priimtuose pagal 54a straipsnio 2 dalį, ir

ii) jos yra vienodai veiksmingos, kad būtų galima patikrinti vaistų autentiškumą ir juos identifikuoti bei nustatyti, ar nebuvo pažeista vaistų pakuotė;

c) apsaugos priemonių pakeitimas atliekamas laikantis taikomos geros vaistų gamybos praktikos; ir

d) apsaugos priemonių pakeitimą prižiūri kompetentinga institucija.

2. Gamybos leidimų turėtojai, įskaitant vykdančius veiklą, nurodytą šio straipsnio 1 dalyje, laikomi gamintojais ir todėl jie atsako už žalą tais atvejais ir tokiomis sąlygomis, kaip tai yra nustatyta Direktyvoje 85/374/EEB.

▼B

48 straipsnis

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

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

▼M16

3. Kai gamybos leidimą suteikia Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentinga institucija, 1 dalyje nurodytas kvalifikuotas asmuo gali gyventi ir veikti kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse. Ši dalis netaikoma, jei gamybos leidimo turėtojas jau turi kvalifikuotą asmenį, kuris gyvena ir veikia Sąjungoje 2022 m. balandžio 20 d.

▼B

49 straipsnis

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

2. Kvalifikuotas asmuo turi diplomą, pažymėjimą arba kokį kitą dokumentą, įrodantį, kad kvalifikacija suteikta baigus universitetines studijas arba suinteresuotos valstybės narės pripažintas lygiaverčias studijas, kurios tęsėsi ne mažiau kaip ketverius metus ir tai buvo teorinės bei praktinės studijos tokių mokslo disciplinų: farmacijos, medicinos, veterinarijos, chemijos, farmacinės chemijos ir technologijos, biologijos.

▼B

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

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

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

▼M4

— eksperimentinė fizika,

▼B

— bendroji ir neorganinė chemija,

— organinė chemija,

— analitinė chemija,

— farmacinė chemija, įskaitant vaistų analizę,

— bendroji ir taikomoji biochemija (medicininė),

— fiziologija,

— mikrobiologija,

— farmakologija,

— farmacinė technologija,

— toksikologija,

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

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

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

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

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

▼B

50 straipsnis

1. Asmuo, 48 straipsnyje nurodyto asmens veikla užsiimantis nuo Direktyvos 75/319/EEB įsigaliojimo dienos ►M4 Bendrijos ◄ narėje, bet neatitinkantis 49 straipsnio nuostatų, turi teisę ir toliau užsiimti ta veikla toje valstybėje.

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

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

51 straipsnis

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

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

▼M4

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

▼M11

Jei vaistai skirti pateikti Sąjungos rinkai – kvalifikuotas specialistas, nurodytas 48 straipsnyje, užtikrina, kad prie pakuotės būtų pritvirtintos 54 straipsnio o punkte nurodytos apsaugos priemonės.

▼B

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

▼B

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

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

52 straipsnis

Valstybė narė užtikrina, kad 48 straipsnyje nurodyto kvalifikuoto asmens pareigos yra atliekamos pritaikant atitinkamas administracines priemones arba priverčiant šiuos asmenis laikytis profesinės etikos taisyklių.

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

▼M11

52a straipsnis

1. Sąjungoje įsisteigę veikliųjų medžiagų importuotojai, gamintojai ir platintojai registruoja savo veiklą valstybės narės, kurioje jie įsisteigę, kompetentingoje institucijoje.

2. Registracijos paraiškoje pateikiama bent ši informacija:

i) vardas, pavardė arba pavadinimas ir nuolatinis adresas;

ii) veikliosios medžiagos, kurias ketinama importuoti, gaminti arba platinti;

iii) informacija, susijusi su patalpomis, kuriose bus vykdoma veikla, ir su technine įranga.

3. Asmenys, nurodyti 1 dalyje, pateikia registracijos paraišką kompetentingai institucijai bent 60 dienų prieš numatomą savo veiklos pradžią.

4. Kompetentinga institucija, remdamasi rizikos vertinimu, gali nuspręsti atlikti patikrinimą. Jei kompetentinga institucija per 60 dienų nuo registracijos paraiškos gavimo praneša pareiškėjui, kad bus atliekamas patikrinimas, veikla nepradedama tol, kol kompetentinga institucija nepraneša pareiškėjui, kad šis gali pradėti savo veiklą. Jei kompetentinga institucija per 60 dienų nuo registracijos paraiškos gavimo nepraneša pareiškėjui, kad bus atliekamas patikrinimas, pareiškėjas gali pradėti veiklą.

▼M11

5. Asmenys, nurodyti 1 dalyje, kasmet kompetentingai institucijai praneša apie padarytus keitimus, susijusius su informacija, pateikta registracijos paraiškoje. Apie bet kuriuos keitimus, kurie gali turėti įtakos gaminamų, importuojamų arba platinamų veikliųjų medžiagų kokybei ar saugumui, būtina pranešti nedelsiant.

6. Asmenys, nurodyti 1 dalyje, kurie pradėjo savo veiklą anksčiau nei 2013 m. sausio 21 d., pateikia registracijos paraišką kompetentingai institucijai ne vėliau kaip 2013 m. kovo 21 d.

7. Valstybės narės įtraukia informaciją, apie registracijos paraišką, pateiktą pagal šio straipsnio 2 dalį, į Sąjungos duomenų bazę, nurodytą 111 straipsnio 6 dalyje.

8. Šis straipsnis nepažeidžia 111 straipsnio.

52b straipsnis

1. Nepaisant 2 straipsnio 1 dalies ir nepažeidžiant VII antraštinės dalies valstybės narės imasi priemonių, būtinų neleisti, kad įvežti į Sąjungą, bet neskirti pateikti Sąjungos rinkai, vaistai patektų į apyvartą, jei yra pakankamas pagrindas manyti, kad šie vaistai yra falsifikuoti.

2. Siekdama nustatyti kokios yra būtinos priemonės, nurodytos šio straipsnio 1 dalyje, Komisija naudodamasi teise priimti deleguotuosius aktus pagal 121a straipsnio bei laikydamasi 121b ir 121c straipsniuose nustatytų sąlygų gali patvirtinti priemones, papildančias šio straipsnio 1 dalį, susijusią su kriterijais, kuriais reikia remtis, ir tikrinimais, kuriuos reikia atlikti, kai vertinamas galimas vaistų, kurie įvežti į Sąjungą, bet neskirti pateikti rinkai, falsifikacijos pobūdis.

▼B

53 straipsnis

Šios dalies nuostatos taip pat taikomos homeopatiniams vaistams.

V DALIS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

54 straipsnis

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

▼M4

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

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

▼B

g) savitas įspėjimas, jei jis reikalingas tiems vaistams;

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

i) ypatingos laikymo sąlygos, jei tokių esama;

▼M4

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

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

▼B

l) leidimo pateikti vaistą į rinką numeris;

m) gamybos serijos (partijos) numeris;

▼M4

n) nereceptinių vaistų atveju pateikiamos vartojimo instrukcijos;

▼M11

o) vaistų, išskyrus radioaktyviuosius preparatus, nurodytus 54a straipsnio 1 dalyje, apsaugos priemonės, kuriomis naudodamiesi didmeniniai platintojai ir asmenys, turintys leidimą arba įgalioti tiekti vaistus visuomenei gali:

— patikrinti vaistų autentiškumą, ir

— identifikuoti atskiras pakuotes;

taip pat įtaisus, leidžiančius patikrinti, ar nebuvo pažeista išorinė pakuotė.

▼M11

►C4 *54a straipsnis*

1. Receptiniai vaistai turi turėti 54 straipsnio o punkte nurodytas apsaugos priemones, išskyrus atvejus, kai jie įrašyti į sąrašą laikantis tvarkos pagal šio straipsnio 2 dalies b punktą.

Nereceptiniai vaistai neturi turėti 54 straipsnio o punkte nurodytų apsaugos priemonių, išskyrus atvejus, kai išimties tvarka jie įrašyti į sąrašą laikantis tvarkos pagal šio straipsnio 2 dalies b punktą, jei įvertinus nustatyta, kad yra šių vaistų falsifikacijos rizika.

2. Komisija, naudodamasi teise priimti deleguotuosius aktus pagal 121a straipsnį bei laikydamasi 121b ir 121c straipsniuose nustatytų sąlygų, patvirtina priemones, papildančias 54 straipsnio o punktą, siekdama nustatyti išsamias apsaugos priemonių, nurodytų 54 straipsnio o punkte, naudojimo taisykles.

Tuose deleguotuosius aktuose nustatoma:

a) 54 straipsnio o dalyje nurodytų apsaugos priemonių unikalaus identifikatoriaus, kuris suteikia galimybę patikrinti vaistų autentiškumą ir identifikuoti atskiras pakuotes, charakteristikos ir techninės specifikacijos. Nustatant apsaugos priemones reikia tinkamai atsižvelgti į ekonominį veiksmingumą;

b) sąrašai, kuriuose išvardyti vaistai ar vaistų kategorijos, kuriems, kai jie yra receptiniai vaistai, apsaugos priemonės, nurodytos 54 straipsnio o punkte, neturi būti taikomos, ir kai jie yra nereceptiniai vaistai, šios priemonės taikomos. Tie sąrašai nustatomi atsižvelgiant į falsifikacijos riziką, susijusią ar kylančią dėl vaistų ar jų kategorijų. ◄ Tuo tikslu taikomi bent šie kriterijai:

   i) vaisto kaina ir pardavimo apimtis;

   ii) Sąjungoje ir trečiosiose šalyse anksčiau nustatytų vaistų falsifikacijos atvejų skaičius ir dažnis praeityje ir šių atvejų skaičių ir dažnio raida;

   iii) atitinkamų vaistų ypatumai;

   iv) ligų, kurios jais gydomos, sunkumas;

   v) kitas galimas pavojus visuomenės sveikatai;

c) 4 dalyje nurodyta pranešimo Komisijai tvarka, ir skubaus tokių pranešimų vertinimo ir atitinkamų sprendimų priėmimo sistema siekiant taikyti b punktą;

d) sąlygos, pagal kurias gamintojai, didmeniniai platintojai, vaistininkai ir asmenys, turintys leidimą arba įgalioti tiekti vaistus visuomenei, taip pat kompetentingos institucijos tikrintų apsaugos priemones, nustatytas 54 straipsnio o punkte. Tos sąlygos leistų patikrinti kiekvienos tiekiamų vaistų, kuriems taikomos apsaugos priemonės, pakuotės autentiškumą, kaip nurodyta 54 straipsnio o punkte, ir nustatyti tokio tikrinimo apimtį. Patvirtinant tas sąlygas atsižvelgiama į tiekimo tinklų valstybėse narėse ypatybes, taip pat į būtinybę užtikrinti, kad tikrinimo priemonių poveikis atskiriems tiekimo tinklų dalyviams būtų proporcingas;

▼M11

e) nuostatos dėl informacijos kaupyklų, kuriose būtų saugoma informacija apie apsaugos priemones, suteikiančias galimybę patikrinti vaistų autentiškumą ir juos indentifikuoti, kaip numatyta 54 straipsnio o punkte, sistemos sukūrimo, valdymo ir prieinamumo. Informacijos kaupyklų sistemos išlaidas padengs vaistų, kuriems taikomos apsaugos priemonės, gamybos leidimų turėtojai.

3. Patvirtindama 2 dalyje nurodytas priemones, Komisija tinkamai atsižvelgia bent į:

a) asmens duomenų apsaugą, kaip numatyta pagal Sąjungos teisę;

b) teisėtus komercinės slaptos informacijos apsaugos interesus;

c) duomenų, gautų naudojant apsaugos priemones, nuosavybę ir slaptumą; ir

d) priemonių ekonominį veiksmingumą.

4. Nacionalinės kompetentingos institucijos praneša Komisijai apie nereceptinius vaistus, kurie, jų nuomone, gali būti falsifikuoti, ir gali pranešti Komisijai apie vaistus, kuriems, jų nuomone, nekyla falsifikacijos rizika vadovaujantis kriterijais, nustatytais pagal šio straipsnio 2 dalies b punktą.

5. Valstybė narė gali išplėsti unikalaus identifikatoriaus, nurodyto 54 straipsnio o punkte, taikymo sritį bet kuriems receptiniams vaistams arba kompensuojamiems vaistams, kompensacijos arba farmakologinio budrumo tikslais.

Valstybės narės gali naudotis informacija, saugoma kaupyklų sistemoje, nurodytoje šio straipsnio 2 dalies e punkte, kompensacijos, farmakologinio budrumo arba farmakologinės epidemiologijos tikslais.

Valstybės narės gali išplėsti 54 straipsnio o punkte nurodytų įtaisų, leidžiančių nustatyti, ar pakuotė nebuvo pažeista, taikymo sritį, įtraukiant bet kuriuos vaistus, pacientų saugumo tikslais.

▼B

55 straipsnis

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

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

▼M4

— vaisto pavadinimas, kaip nustatyta 54 straipsnio a punkte,

▼B

— leidimo pateikti vaistą į rinką turėtojo pavadinimas ir adresas,

— tinkamumo vartoti pabaigos data,

— gamybos serijos (partijos) numeris.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— vartojimo būdas,

— tinkamumo vartoti pabaigos data,

— gamybos serijos (partijos) numeris,

— vaistų mase, tūriu ar vienetais išreikštas kiekis.

56 straipsnis

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

▼M4

56a straipsnis

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

▼B

57 straipsnis

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

— vaistų kainą,

— socialinio draudimo organizacijų kompensavimo sąlygas,

— išdavimo pacientui teisinį statusą pagal VI dalį,

▼M11

— autentiškumą ir identifikavimą pagal 54a straipsnio 5 dalį.

▼M4

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

▼B

58 straipsnis

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

▼M4

59 straipsnis

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

a) tam vaistui atpažinti:

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

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

b) terapinės indikacijos;

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

i) kontraindikacijos;

ii) atitinkamos atsargumo priemonės vartojant;

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

iv) specialūs įspėjimai;

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

i) dozavimas;

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

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

ir, atsižvelgiant į to vaisto pobūdį:

iv) gydymo trukmė, jeigu ji turėtų būti ribojama;

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

vi) kaip elgtis nepavartojus vienos ar kelių dozių;

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

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

▼M10

e) nepageidaujamos reakcijos, kuri galima tinkamai vartojant vaistą, aprašymas ir, jeigu reikia, veiksmai, kurių reikia imtis tokiu atveju.

▼M4

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

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

ii) prireikus, specialias atsargumo priemones laikant vaistą;

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

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

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

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

vii) gamintojo pavardė ir adresas;

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

h) pakuotės informacinio lapelio paskutinio pakeitimo data.

▼M10

Vaistų, įtrauktų į Reglamento (EB) Nr. 726/2004 23 straipsnyje nurodytą sąrašą, atveju įrašomas šis papildomas sakinys: „Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena“. Šis sakinys įrašomas po juodo simbolio, nurodyto Reglamento (EB) Nr. 726/2004 23 straipsnyje, o po sakinio įrašomas atitinkamas standartinis paaiškinamasis sakinys.

Visų vaistų informaciniame lapelyje įrašomas standartinis tekstas, kuriame aiškiai prašoma pacientų apie visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas pranešti savo gydytojui, vaistininkui, sveikatos priežiūros specialistui ar tiesiogiai nacionalinei spontaniškų pranešimų sistemai, nurodytai 107a straipsnio 1 dalyje, nurodant įvairius galimus pranešimo pateikimo būdus (pranešimas elektroniniu paštu, paprastu paštu ir (arba) kiti būdai) laikantis 107a straipsnio 1 dalies antros pastraipos.

▼M4

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

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Ne vėliau kaip 2013 m. sausio 1 d. Komisija Europos Parlamentui ir Tarybai pateikia įvertinimo ataskaitą dėl esamų vaisto charakteristikų santraukos ir informacinio lapelio trūkumų ir apie tai, kaip jie galėtų būti patobulinti tam, kad būtų geriau tenkinami pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų poreikiai. Komisija, jei reikia, remdamasi ataskaita bei pasikonsultavusi su atitinkamais suinteresuotaisiais subjektais, teikia pasiūlymus siekdama pagerinti šių dokumentų aiškumą, informacijos išdėstymą ir turinį.

▼B

60 straipsnis

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

61 straipsnis

▼M4

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

▼B

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

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

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

62 straipsnis

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

▼B

63 straipsnis

▼M12

1. 54, 59 ir 62 straipsniuose išvardyti ženklinimo duomenys yra pateikiami valstybės narės, kurioje vaistas tiekiamas rinkai, oficialiąja kalba arba oficialiosiomis kalbomis, kurias šios direktyvos taikymo tikslais nurodė ta valstybė narė.

▼B

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

▼M4

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

▼M12

2. Informacinis lapelis turi būti parašytas ir parengtas taip, kad būtų aiškus ir suprantamas vartotojams, vartojantiems vaistą, kai būtina, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistams. Pakuotės informacinis lapelis turi būti aiškiai perskaitomas valstybės narės, kurioje vaistas tiekiamas rinkai, oficialiąja kalba arba oficialiosiomis kalbomis, kurias šios direktyvos taikymo tikslais nurodė ta valstybė narė.

▼M4

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

▼M12

3. Kai vaistas nėra tiesiogiai tiekiamas pacientui ar kai esama rimtų problemų, susijusių su vaisto prieinamumu, kompetentingos institucijos gali, taikydamos priemones, kurias jos laiko būtinomis žmogaus sveikatai apsaugoti, atleisti nuo įpareigojimo pateikti tam tikrą informaciją etiketėje ir informaciniame lapelyje. Jos taip pat gali visiškai ar iš dalies atleisti nuo įpareigojimo užtikrinti, kad etiketės ir informaciniai lapeliai būtų rengiami valstybės narės, kurioje vaistas tiekiamas rinkai, oficialiąja kalba arba oficialiosiomis kalbomis, kurias šios direktyvos taikymo tikslais nurodė ta valstybė narė.

▼B

64 straipsnis

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

▼M4

65 straipsnis

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

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

b) konkrečios informacijos apie nereceptinius vaistu poreikio,

c) ženklinimo ir informacinio lapelio duomenų aiškumo,

▼M4

d) vaistų identifikavimo ir autentikavimo būdų,

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

f) suderintų nuostatų 57 straipsnio įgyvendinimui.

▼B

66 straipsnis

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

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

3. Buteliuko etiketėje pateikiama tokia informacija:

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

— vaistų serijos (partijos) numeris ir galiojimo data,

— tarptautinis radioaktyvumą žymintis simbolis,

▼M4

— gamintojo pavardė ir adresas,

▼B

— radioaktyvumo kiekis, minimas 2 dalyje.

67 straipsnis

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

68 straipsnis

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

▼B

69 straipsnis

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

▼M4

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

▼B

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

— vartojimo būdas ir, jei reikia, laikymo būdas,

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

— vaistų forma,

— kiekis, skirtas parduoti,

— specialios atsargumo priemonės laikant vaistus, jei tokių reikia,

— specialūs įspėjimai, jei reikia,

— gamybos serijos numeris,

— registracijos numeris,

— užrašas „homeopatiniai vaistai be patvirtintų terapinių indikacijų“,

▼M4

— įspėjimas vartotojui konsultuotis su gydytoju, jei simptomai išlieka.

▼B

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

— šių vaistų kaina,

— socialinio draudimo organizacijų apmokėjimo kompensavimo sąlygos.

VI DALIS

VAISTŲ KLASIFIKAVIMAS

70 straipsnis

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

— receptinius vaistus,

— vaistus be recepto.

Šiuo tikslu taikomi 71 straipsnio 1 dalyje išdėstyti kriterijai.

▼B

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

▼M4

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

▼B

b) vaistai, kuriems gauti reikia specialaus gydytojo recepto;

▼M4

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

▼B

71 straipsnis

1. Vaistams gauti gydytojo receptas reikalingas, jeigu jie:

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

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

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

— paprastai gydytojo yra išrašomi vartoti parenteraliai.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

b) kitas jos konkrečiai nustatytas vartojimo aplinkybes.

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

72 straipsnis

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

73 straipsnis

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

▼M4

74 straipsnis

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

74a straipsnis

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

▼B

75 straipsnis

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

VII DALIS

▼M11

DIDMENINIS VAISTŲ PLATINIMAS IR TARPININKAVIMAS VAISTŲ PREKYBOJE

▼B

76 straipsnis

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

▼M4

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

▼M11

3. Bet kuris platintojas, kuris nėra leidimo prekiauti turėtojas, importuojantis vaistą iš kitos valstybės narės, turi pranešti leidimo prekiauti turėtojui ir valstybės narės, į kurią vaistas bus importuojamas, kompetentingai institucijai apie savo ketinimą jį importuoti. Vaistų, kuriems leidimas nebuvo išduotas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, atveju kompetentingai institucijai pranešama, nedarant poveikio papildomoms procedūroms, numatytoms tos valstybės narės teisės aktuose, ir mokesčiams, mokėtiniems kompetentingoms institucijoms už pranešimo tyrimą.

4. Vaistų, kuriems buvo išduotas leidimas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, atveju platintojas pateikia pranešimą leidimo prekiauti turėtojui ir Agentūrai, kaip reikalaujama pagal šio straipsnio 3 dalį. Mokestis, mokėtinas Agentūrai už tikrinimą, ar įvykdomos atitikties sąlygos, nustatytos Sąjungos teisės aktuose dėl vaistų ir dėl leidimo prekiauti.

▼B

77 straipsnis

▼M11

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad vaistų didmeniniam platinimui būtų taikomas reikalavimas turėti leidimą vykdyti vaistų didmenininko veiklą, kuriame nurodoma jų teritorijoje esančios patalpos, kurių atžvilgiu jis galioja.

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Valstybės narės įtraukia informaciją apie leidimus, nurodytus šio straipsnio 1 dalyje, į Sąjungos duomenų bazę, nurodytą 111 straipsnio 6 dalyje. Komisijos arba bet kurios valstybės narės prašymu valstybės narės pateikia visą tinkamą informaciją apie atskirus leidimus, kuriuos jos yra išdavusios pagal šio straipsnio 1 dalį.

5. Atsakomybė už asmenų, turinčių leidimą vykdyti vaistų didmenininko veiklą, patikrinimus ir jų patalpų patikrinimus tenka tai valstybei narei, kuri išdavė leidimą jos teritorijoje esančioms patalpoms.

▼B

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

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

78 straipsnis

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

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

79 straipsnis

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

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

▼B

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

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

80 straipsnis

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

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

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

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

▼M11

ca) jie turi patikrinti, ar jų gauti vaistai yra nefalsifikuoti, t. y. patikrinti išorinės pakuotės apsaugos priemonę laikantis reikalavimų, nustatytų 54a straipsnio 2 dalyje nurodytuose deleguotuosiuose aktuose;

▼B

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

▼M11

e) jie turi saugoti duomenis pirkimo/pardavimo sąskaitų faktūrų forma ar elektroniniu arba bet kuriuo kitu pavidalu taip, kad apie bet kurį gautų, išsiųstų ar naudojantis tarpininkavimu įsigytų ar parduotų vaistų sandorį būtų galima gauti bent šią informaciją:

— datą,

— vaisto pavadinimą,

— gautų, tiektų vaistų ar vaistų, įsigytų ar parduotų naudojantis tarpininkavimu, kiekį,

— tiekėjo arba prireikus krovinio gavėjo pavadinimą ir adresą,

— vaistų serijos numerį bent vaistų, kurie turi apsaugos priemones, nurodytas 54 straipsnio o punkte;

▼B

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

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

▼M11

h) savo veiklos atžvilgiu jie turi turėti kokybės sistemą, nustatančią atsakomybę, procesus ir rizikos valdymo priemones;

i) jie turi nedelsiant informuoti kompetentingą instituciją ir, prireikus, leidimo prekiauti vaistais turėtoją apie gautus arba siūlomus vaistus, kurie, kaip jie nustato arba įtaria, yra falsifikuoti.

Taikant b punktą, kai vaistai gaunami iš kito didmeninio platintojo, didmeninio platinimo leidimo turėtojai turi patikrinti, ar vaistus tiekiantis didmeninis platintojas vykdo gerų platinimo praktikų principus ir gaires. Tai apima patikrinimą, ar didmeninis platintojas turi didmeninio platinimo leidimą.

Kai vaistas yra gautas iš gamintojo ar importuotojo, didmeninio platinimo leidimo turėtojai turi patikrinti, ar vaistų gamintojas arba importuotojas turi gamybos leidimą.

Kai vaistas yra gautas naudojantis tarpininkavimo paslaugomis, didmeninio platinimo leidimų turėtojai privalo patikrinti, ar atitinkamas tarpininkas atitinka pagal šią direktyvą nustatytus reikalavimus.

▼M4

81 straipsnis

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

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

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

▼B

82 straipsnis

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

— datą,

▼M4

— vaisto pavadinimas ir farmacinė forma,

▼B

— pateiktą kiekį,

— tiekėjo arba krovinio siuntėjo pavadinimą ir adresą,

▼M11

— vaistų serijos numeris bent produktų, kuriems taikomos apsaugos priemonės, nurodytos 54 straipsnio o punkte.

▼B

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

83 straipsnis

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

— narkotinių ar psichotropinių medžiagų jų teritorijoje,

— kraujo preparatų,

— imunologinių vaistų,

— radioaktyviųjų preparatų.

▼M4

84 straipsnis

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

85 straipsnis

Ši antraštinė dalis taikoma homeopatiniams vaistams.

▼M12

85a straipsnis

Vykdant vaistų didmeninį platinimą į trečiąsias šalis, 76 straipsnis ir 80 straipsnio pirmos pastraipos c punktas netaikomi. Be to, jeigu vaistai gaunami tiesiogiai iš trečiosios šalies, tačiau neimportuojami, 80 straipsnio pirmos pastraipos b ir ca punktai netaikomi. Vis dėlto tuo atveju didmeniniai platintojai užtikrina, kad vaistai būtų gaunami tik iš asmenų, kuriems yra suteiktas leidimas ar teisė tiekti vaistus vadovaujantis taikomomis atitinkamos trečiosios šalies teisinėmis ir administracinėmis nuostatomis. Jei didmeniniai platintojai tiekia vaistus asmenims trečiosiose šalyse, jie užtikrina, kad tiekiama tik tiems asmenims, kuriems yra suteiktas leidimas ar teisė gauti vaistų didmeniniam platinimui ar tiekimui visuomenei vadovaujantis taikomomis atitinkamos trečiosios šalies teisinėmis ir administracinėmis nuostatomis. 82 straipsnyje nustatyti reikalavimai taikomi tiekiant vaistus asmenims trečiosiose šalyse, turintiems leidimą arba įgaliotiems tiekti vaistus visuomenei.

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

▼M11

85b straipsnis

1. Tarpininkavimu vaistų prekyboje užsiimantys asmenys užtikrina, kad vaistams, dėl kurių tarpininkaujama, būtų išduotas leidimas prekiauti pagal Reglamentą (EB) Nr. 762/2004 arba tokį leidimą pagal šią direktyvą būtų išdavusios valstybės narės kompetentingos institucijos.

Tarpininkavimu vaistų prekyboje užsiimantys asmenys turi turėti nuolatinį adresą ir kontaktinius duomenis Sąjungoje, kad būtų užtikrinta, jog kompetentingos institucijos gali tiksliai juos atpažinti, nustatyti jų vietą, palaikyti su jais ryšį ir prižiūrėti jų veiklą.

Tarpininkavimui vaistų prekyboje *mutatis mutandis* taikomi 80 straipsnio d-i punktuose nustatyti reikalavimai.

2. Asmenys gali užsiimti tarpininkavimu vaistų prekyboje tik, jei jie yra įregistruoti valstybės narės, kurioje yra jų 1 dalyje nurodytas nuolatinis adresas, kompetentingoje institucijoje. Tie asmenys turi nurodyti bent savo vardą, pavardę ir pavadinimą bei nuolatinį adresą. Nepagrįstai nedelsdami jie praneša kompetentingai institucijai apie visus šios informacijos keitimus.

Tarpininkavimo vykdant prekybos vaistais veiklą vykdantys asmenys anksčiau nei 2013 m. sausio 21 d., registruoja šią veiklą kompetentingoje institucijoje ne vėliau kaip 2013 m. kovo 21 d.

Kompetentinga institucija įrašo pirmoje pastraipoje nurodytą informaciją į registrą, kuris yra viešai prieinamas.

3. Į gaires, nurodytas 84 straipsnyje, turi būti įtrauktos specialios nuostatos dėl tarpininkavimo.

4. Šis straipsnis nepažeidžia 111 straipsnio. Atsakomybė už patikrinimų, nurodytų 111 straipsnyje, atlikimą tenka valstybei narei, kurioje įregistruotas tarpininkavimo vykdant prekybą vaistais veiklą vykdantis asmuo.

Jei tarpininkavimu vaistų prekyboje užsiimantis asmuo nevykdo reikalavimų, nustatytų šitame straipsnyje, kompetentinga institucija gali nuspręsti išbraukti šį asmenį iš registro, nurodyto 2 dalyje. Kompetentinga institucija apie tai praneša atitinkamam asmeniui.

VIIA ANTRAŠTINĖ DALIS

NUOTOLINIS PARDAVIMAS VISUOMENEI

85c straipsnis

1. Nedarant poveikio nacionalinės teisės aktams, pagal kuriuos draudžiama siūlyti parduoti visuomenei receptinius vaistus nuotoliniu būdu, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis, valstybės narės užtikrina, kad vaistai visuomenei būtų siūlomi parduoti nuotoliniu būdu, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis kaip apibrėžiama 1998 m. birželio 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 98/34/EB, nustatančioje informacijos apie techninius standartus, reglamentus ir informacinės visuomenės paslaugų taisykles teikimo tvarką ([1]), laikantis šių sąlygų:

a) fizinis arba juridinis asmuo, siūlantis parduoti vaistus, turi leidimą arba yra įgaliotas tiekti vaistus visuomenei, taip pat ir nuotoliniu būdu, pagal valstybės narės, kurioje šis asmuo įsisteigęs, nacionalinės teisės aktus;

([1]) OL L 204, 1998 7 21, p. 37.

▼M11

b) a punkte nurodytas asmuo pranešė valstybei narei, kurioje tas asmuo yra įsisteigęs, bent šią informaciją:

i) vardą, pavardę arba pavadinimą, nuolatinį veiklos vietos, iš kurios tiekiami tie vaistai, adresą;

ii) veiklos, kuria bus siūloma parduoti vaistus visuomenei nuotoliniu būdu, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis, pradžios datą;

iii) tam tikslui naudojamos svetainės adresą ir atitinkamą informaciją, kuri reikalinga, kad būtų galima nustatyti tą svetainę;

iv) prireikus, nuotoliniu būdu, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis, visuomenei parduodamų vaistų klasifikaciją pagal VI antraštinę dalį.

Prireikus tokia informacija atnaujinama;

c) vaistai turi atitikti paskirties valstybės narės nacionalinės teisės aktus pagal 6 straipsnio 1 dalį;

d) nedarant poveikio informavimo reikalavimams, nustatytiems 2000 m. birželio 8 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2000/31/EB dėl kai kurių informacinės visuomenės paslaugų, ypač elektroninės komercijos, teisinių aspektų vidaus rinkoje (Elektroninės komercijos direktyva) ([1]), svetainėje, kurioje siūloma parduoti vaistus, pateikiama bent ši informacija:

i) kompetentingos institucijos arba kompetentingos institucijos, kuriai pranešta informacija pagal b punktą, kontaktiniai duomenys;

ii) internetinė nuoroda su įsisteigimo valstybės narės svetaine, nurodyta 4 dalyje;

iii) bendras logotipas, nurodytas 3 dalyje, kuris aiškiai nurodomas kiekviename svetainės, kuri susijusi su siūlymu parduoti vaistus visuomenei nuotoliniu būdu, puslapyje. Bendrame logotipe pateikiama internetinė nuoroda, susieta su asmens įrašų sąraše, nurodytame 4 dalies c punkte.

2. Valstybės narės gali dėl su visuomenės sveikatos apsauga susijusių priežasčių nustatyti savo teritorijoje sąlygas mažmeniniam vaistų tiekimui visuomenei nuotoliniu būdu, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis.

3. Būtina nustatyti bendrą logotipą, kuris būtų atpažįstamas visoje Sąjungoje, kartu sudarant galimybę nustatyti valstybę narę, kurioje įsisteigęs asmuo, siūlantis parduoti vaistus visuomenei nuotoliniu būdu. Tas logotipas aiškiai pateikiamas svetainėse, kuriose siūloma parduoti vaistus visuomenei nuotoliniu būdu pagal 1 dalies d punktą.

Siekdama suderinti šio bendro logotipo naudojimą, Komisija priima įgyvendinimo aktus dėl:

a) techninių, elektroninių ir šifravimo reikalavimų, kad būtų galima patikrinti bendro logotipo autentiškumą;

([1]) OL L 178, 2000 7 17, p. 1.

▼**M11**

b) bendro logotipo dizaino.

Prireikus, tie įgyvendinimo aktai iš dalies keičiami atsižvelgiant į mokslo ir technikos pažangą. Tie įgyvendinimo aktai priimami laikantis 121 straipsnio 2 dalyje nurodytos procedūros.

4. Kiekviena valstybė sukuria svetainę, kurioje pateikiama bent ši informacija:

a) informacija apie nacionalinės teisės aktus, taikomus siūlymui parduoti vaistus visuomenei nuotoliniu būdu, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis, įskaitant informaciją apie tai, kad valstybėse narėse taikoma vaistų klasifikacija ir jų tiekimo sąlygos gali skirtis;

b) informacija apie bendro logotipo tikslą;

c) asmenų, siūlančių parduoti vaistus visuomenei nuotoliniu būdu, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis, sąrašas, laikantis 1 dalies, ir jų svetainių adresai;

d) svarbiausia informacija dėl pavojaus, susijusio su vaistais, neteisėtai tiekiamais visuomenei pasinaudojant informacinės visuomenės paslaugomis.

Šioje svetainėje yra pateikiama internetinė nuoroda į 5 dalyje nurodytą svetainę.

5. Agentūra sukuria svetainę, kurioje pateikiama informacija, nurodyta 4 dalies b ir d punktuose, informacija apie Sąjungos teisės aktus, taikomus falsifikuotiems vaistams, taip pat internetinė nuoroda į valstybių narių svetaines, nurodytas 4 dalyje. Agentūros svetainėje būtina aiškiai paminėti, kad valstybių narių svetainėse pateikiama informacija apie asmenis, kuriems leista arba kurie įgalioti nuotoliniu būdu visuomenei tiekti vaistus, naudojantis informacinės visuomenės paslaugomis, atitinkamoje valstybėje narėje.

6. Nedarant poveikio Direktyvai 2000/31/EB ir reikalavimams, nustatytiems pagal šią antraštinę dalį, valstybės narės imasi priemonių, būtinų užtikrinti, kad kitiems asmenims, kurie nenurodyti 1 dalyje, siūlantiems visuomenei parduoti vaistus nuotoliniu būdu pasinaudodami visuomenės informavimo paslaugomis ir vykdantiems savo veiklą jų teritorijose, būtų taikomos veiksmingos, proporcingos ir atgrasančios sankcijos.

85d straipsnis

Nedarant poveikio valstybių narių kompetencijai, Komisija, bendradarbiaudama su Agentūra ir valstybės narės valdžios institucijomis, rengia arba skatina plačiosios visuomenės informavimo apie falsifikuotų vaistų keliamus pavojus kampanijas. Tos kampanijos didina vartotojų informuotumą apie pavojus, susijusius su vaistais, neteisėtai teikiamais visuomenei nuotoliniu būdu pasinaudojant informacinėmis visuomenės paslaugomis, ir apie bendro logotipo funkciją, valstybių narių svetaines ir Agentūros svetainę.

▼B

VIII DALIS

REKLAMA

86 straipsnis

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

— vaistų reklamą visuomenei,

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

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

— vaistų pavyzdžių tiekimą,

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

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

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

2. Ši dalis nereglamentuoja:

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

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

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

▼M4

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

▼B

87 straipsnis

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

▼B

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

3. Vaistų reklama:

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

— nėra klaidinanti.

▼M4

88 straipsnis

1. Valstybės narės draudžia reklamuoti visuomenei vaistus:

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

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

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

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

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

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

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

VIIIa ANTRAŠTINĖ DALIS

INFORMACIJA IR REKLAMA

88a straipsnis

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

▼M4

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

▼B

89 straipsnis

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

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

b) pateikia tokią būtiną informaciją:

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

— būtiną informaciją apie teisingą vaistų vartojimą,

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

▼M4

2. Valstybės narės gali nuspręsti, kad, nepaisant 1 straipsnio dalies nuostatų, reklamuojant vaistą visuomenei galima nurodyti tik vaisto pavadinimą arba jo tarptautinį nepatentuotą pavadinimą, jei toks egzistuoja, arba prekinį ženklą, jei juo norima tik priminti apie vaistą.

▼B

90 straipsnis

Reklamuojant vaistą visuomenei nepateikiama informacija, kuri:

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

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

c) teigia, kad vartojant vaistą gali pagerėti sveikata;

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

e) yra skirta tik (arba) daugiausia vaikams;

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

▼B

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

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

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

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

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

▼M4

_____

▼B

91 straipsnis

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

— vaistų charakteristikų santrauką atitinkanti esminė informacija,

— vaistų išdavimo sąlygos.

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

▼M4

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

▼B

92 straipsnis

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

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

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

▼B

93 straipsnis

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

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

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

94 straipsnis

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

95 straipsnis

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

▼B

96 straipsnis

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

a) kiekvienais metais ribojamas kiekvieno receptinio vaistų pavyzdžių skaičius;

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

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

f) prie kiekvieno pavyzdžio pridedama vaistų savybių aprašymo kopija;

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

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

97 straipsnis

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

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

98 straipsnis

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

2. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas:

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

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

99 straipsnis

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

▼M4

100 straipsnis

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

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

▼M10

IX DALIS

FARMAKOLOGINIS BUDRUMAS

1 SKYRIUS

Bendrosios nuostatos

101 straipsnis

1. Valstybės narės turi veikiančią savo farmakologinio budrumo užduotims vykdyti skirtą farmakologinio budrumo sistemą ir dalyvauja Sąjungos farmakologinio budrumo veikloje.

Farmakologinio budrumo sistema naudojama informacijai apie vaistų keliamus pavojus pacientų ar visuomenės sveikatai rinkti. Ta informacija – tai visų pirma informacija apie nepageidaujamas žmonių reakcijas vartojant vaistą laikantis leidimo prekiauti sąlygų, taip pat vartojant nesilaikant leidimo prekiauti sąlygų, ir apie nepageidaujamas reakcijas, susijusias su profesiniu poveikiu dirbant su vaistu.

2. Valstybės narės, naudodamosi 1 dalyje nurodyta farmakologinio budrumo sistema, visą informaciją vertina moksliškai, svarsto rizikos mažinimo ir prevencijos galimybes ir prireikus imasi su leidimu prekiauti susijusių reguliavimo veiksmų. Jos reguliariai atlieka savo farmakologinio budrumo sistemų auditą ir praneša Komisijai jo rezultatus ne vėliau kaip 2013 m. rugsėjo 21 d., o paskui – kas dvejus metus.

3. Kiekviena valstybė narė skiria kompetentingą instituciją farmakologinio budrumo užduotims vykdyti.

4. Komisija gali paprašyti, kad valstybės narės dalyvautų derinant ir standartizuojant farmakologinio budrumo technines priemones tarptautiniu mastu, o šią veiklą koordinuotų Agentūra.

102 straipsnis

Valstybės narės:

a) imasi visų tinkamų priemonių, skatindamos pacientus, gydytojus, vaistininkus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas nacionalinei kompetentingai institucijai; į šių užduočių vykdymą gali būti atitinkamai įtrauktos organizacijos, atstovaujančios vartotojus, pacientus ir sveikatos priežiūros specialistus;

▼**M10**

b) palengvina pacientams pranešimų teikimą naudojant alternatyvias pranešimų teikimo formas (be pranešimų internetu formų);

c) imasi visų tinkamų priemonių, kad būtų gaunami tikslūs ir patikrinami duomenys, reikalingi moksliniam pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas įvertinimui atlikti;

d) užtikrina, kad visuomenei būtų laiku pateikiama svarbi informacija farmakologinio budrumo klausimais, susijusiais su vaisto vartojimu, skelbiant interneto svetainėje ir prireikus skelbiant naudojantis kitomis viešai prieinamomis priemonėmis;

e) užtikrina, kad naudojant informacijos rinkimo metodus ir, jei reikia, po pranešimo apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas taikant priemones, būtų imamasi visų tinkamų priemonių tam, kad būtų aiškiai nustatyti visi jų teritorijoje išrašomi, išduodami arba parduodami biologiniai vaistai, apie kurių sukeliamas įtariamas nepageidaujamas reakcijas pranešta; turi būti deramai atsižvelgta į vaisto pavadinimą pagal 1 straipsnio 20 punktą ir serijos numerį;

f) imasi visų priemonių, reikalingų užtikrinti, kad leidimo prekiauti turėtojui, neįvykdžiusiam šioje dalyje nustatytų įpareigojimų, būtų skiriamos veiksmingos, proporcingos ir atgrasančios sankcijos.

Pirmos pastraipos a ir e punktų tikslais valstybės narės gali nustatyti konkrečias pareigas gydytojams, vaistininkams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams.

103 straipsnis

Valstybė narė gali deleguoti šioje dalyje jai patikėtas užduotis kitai valstybei narei, jei pastaroji su tuo raštiškai sutinka. Kiekviena valstybė narė gali atstovauti ne daugiau kaip vienai kitai valstybei narei.

Deleguojanti valstybė narė apie delegavimą raštu praneša Komisijai, Agentūrai ir visoms kitoms valstybėms narėms. Deleguojanti valstybė narė ir Agentūra viešai skelbia tą informaciją.

104 straipsnis

1. Leidimo prekiauti turėtojas turi veikiančią savo farmakologinio budrumo užduotims vykdyti skirtą farmakologinio budrumo sistemą, lygiavertę 101 straipsnio 1 dalyje numatytai atitinkamos valstybės narės farmakologinio budrumo sistemai.

2. Leidimo prekiauti turėtojas, naudodamasis 1 dalyje nurodyta farmakologinio budrumo sistema, visą informaciją vertina moksliškai, svarsto rizikos mažinimo ir prevencijos galimybes ir prireikus imasi atitinkamų priemonių.

Leidimo prekiauti turėtojas reguliariai atlieka savo farmakologinio budrumo sistemos auditą. Pastabas dėl pagrindinių audito rezultatų jis pateikia farmakologinio budrumo sistemos pagrindinėje byloje ir, remdamasis audito rezultatais, užtikrina, kad būtų parengtas ir įgyvendintas atitinkamas korekcinis veiksmų planas. Kai korekciniai veiksmai visiškai įgyvendinti, pastaba gali būti panaikinta.

▼M10

3. Kaip farmakologinio budrumo sistemos dalis nustatyta, kad leidimo prekiauti turėtojas:

a) nuolat ir nepertraukiamai savo žinioje turi turėti atitinkamai kvalifikuotą asmenį, atsakingą už farmakologinį budrumą;

b) saugo ir prireikus pateikia farmakologinio budrumo sistemos pagrindinę bylą;

c) turi veikiančią kiekvieno vaisto rizikos valdymo sistemą;

d) stebi rizikos mažinimo priemonių, numatytų rizikos valdymo plane arba pagal 21a, 22 arba 22a straipsnius nustatytų kaip leidimo prekiauti sąlygos, rezultatus;

e) atnaujina rizikos valdymo sistemą ir stebi farmakologinio budrumo duomenis, kad nustatytų, ar yra naujų pavojų arba ar pavojai pakito, ir ar pakito vaistų pavojingumo ir naudingumo balansas.

Pirmos pastraipos a punkte nurodytas kvalifikuotas asmuo gyvena ir veikia Sąjungoje ir yra atsakingas už farmakologinio budrumo sistemos įdiegimą ir tvarkymą. Leidimo prekiauti turėtojas kvalifikuoto asmens vardą, pavardę ir kontaktinius duomenis pateikia kompetentingai institucijai ir Agentūrai.

▼M16

Nukrypdama nuo antros pastraipos, jei leidimą prekiauti suteikia Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentinga institucija, pirmos pastraipos a punkte nurodytas kvalifikuotas asmuo gali gyventi ir veikti kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse. Ši pastraipa netaikoma, jei gamybos leidimo turėtojas jau turi kvalifikuotą asmenį, kuris gyvena ir veikia Sąjungoje 2022 m. balandžio 20 d.

▼M10

4. Nepaisant 3 dalies nuostatų, nacionalinės kompetentingos institucijos gali reikalauti paskirti kontaktinį asmenį farmakologinio budrumo klausimais nacionaliniu lygmeniu, kuris teiktų pranešimus kvalifikuotam asmeniui, atsakingam už farmakologinio budrumo veiklą.

104a straipsnis

1. Nedarant poveikio šio straipsnio 2, 3 ir 4 dalims, nereikalaujama, kad, nukrypstant nuo 104 straipsnio 3 dalies c punkto, leidimo prekiauti, išduoto anksčiau nei 2012 m. liepos 21 d., turėtojai turėtų veikiančią rizikos valdymo sistemą kiekvienam vaistui.

2. Nacionalinė kompetentinga institucija gali nustatyti leidimo prekiauti turėtojui įpareigojimą turėti veikiančią rizikos valdymo sistemą, kaip nurodyta 104 straipsnio 3 dalies c punkte, jeigu yra abejonių dėl vaisto, leidimas prekiauti kuriuo išduotas, pavojingumo ir naudingumo balansui įtaką turinčių pavojų. Todėl nacionalinė kompetentinga institucija taip pat įpareigoja leidimo prekiauti turėtoją pateikti išsamų rizikos valdymo sistemos, kurią jis planuoja diegti dėl atitinkamo vaisto, aprašą.

▼M10

Tokių įpareigojimų nustatymas turi būti tinkamai pagrįstas, apie jį pranešama raštu ir jame nurodomi rizikos valdymo sistemos išsamaus aprašo pateikimo terminai.

3. Nacionalinė kompetentinga institucija sudaro leidimo prekiauti turėtojui galimybę pateikti rašytines pastabas dėl įpareigojimo nustatymo per laikotarpį, kurį ji nustato, jeigu leidimo prekiauti turėtojas to pageidauja per 30 dienų nuo rašytinio pranešimo apie įpareigojimą gavimo.

4. Remdamasi pateiktomis leidimo prekiauti turėtojo rašytinėmis pastabomis, nacionalinė kompetentinga institucija panaikina arba patvirtina įpareigojimą. Jeigu nacionalinė kompetentinga institucija patvirtina įpareigojimą, leidimas prekiauti atitinkamai pakeičiamas įtraukiant į rizikos valdymo sistemą įtrauktas priemones kaip leidimo prekiauti sąlygas, nurodytas 21a straipsnio a punkte.

105 straipsnis

Nacionalinės kompetentingos institucijos nuolat kontroliuoja su farmakologiniu budrumu, komunikacijos tinklų naudojimu ir rinkos priežiūra susijusios veiklos išteklių valdymą, siekiant užtikrinti jų nepriklausomumą vykdant tą farmakologinio budrumo veiklą.

Pirmos pastraipos nuostatos neturi įtakos nacionalinių kompetentingų institucijų vykdomam rinkliavų rinkimui iš leidimo prekiauti turėtojų už šios veiklos vykdymą su sąlyga, kad visiškai užtikrinamas jų nepriklausomumas vykdant tą farmakologinio budrumo veiklą.

2 SKYRIUS

Skaidrumas ir komunikacija

106 straipsnis

Kiekviena valstybė narė sukuria ir prižiūri nacionalinę vaistų interneto svetainę, kuri yra susieta su Europos vaistų interneto svetaine, sukurta pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 26 straipsnį. Nacionalinėse vaistų interneto svetainės valstybės narės viešai skelbia bent tokią informaciją:

a) viešas įvertinimo ataskaitas kartu su jų santrauka;

b) produkto charakteristikų santraukas ir informacinius lapelius;

c) vaistų, leidimai prekiauti kuriais išduoti pagal šią direktyvą, rizikos valdymo planų santraukas;

d) Reglamento (EB) Nr. 726/2004 23 straipsnyje nurodytų vaistų sąrašą;

e) informaciją apie įvairius būdus, kuriais sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai nacionalinėms kompetentingoms institucijoms gali pateikti pranešimus apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistus, įskaitant internetines struktūrizuotas formas, nurodytas Reglamento (EB) Nr. 726/2004 25 straipsnyje.

▼M10

106a straipsnis

1. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti turėtojas, ketindamas viešai paskelbti informaciją, susijusią su farmakologinio budrumo klausimais dėl vaisto vartojimo, bet kuriuo atveju, tuo pačiu laiku arba prieš viešą skelbimą, praneštų apie tai nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, Agentūrai ir Komisijai.

Leidimo prekiauti turėtojas užtikrina, kad visuomenei skirta informacija būtų pateikiama objektyviai ir būtų neklaidinanti.

2. Valstybės narės, Agentūra ir Komisija informuoja vienos kitas ne vėliau kaip 24 valandas prieš viešai paskelbiant informaciją, susijusią su farmakologinio budrumo klausimais, išskyrus atvejus, kai tokią informaciją dėl visuomenės sveikatos apsaugos reikia viešai skelbti nedelsiant.

3. Veikliųjų medžiagų, esančių vaistuose, leidimas prekiauti kuriais išduotas keliose valstybėse narėse, atžvilgiu Agentūra yra atsakinga už nacionalinių kompetentingų institucijų skelbimų apie saugumą koordinavimą ir ji nustato informacijos skelbimo terminus.

Valstybės narės, koordinuojant Agentūrai, deda visas pagrįstas pastangas, kad sutartų dėl bendro su atitinkamo vaisto saugumu susijusio pranešimo ir jų platinimo terminų. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas Agentūros prašymu konsultuoja dėl tų skelbimų dėl saugumo.

4. Jeigu Agentūra arba nacionalinės kompetentingos institucijos viešai skelbia 2 ir 3 dalyse nurodytą informaciją, visa privati ar komercinė konfidenciali informacija išbraukiama, išskyrus atvejus, kai tokią informaciją dėl visuomenės sveikatos apsaugos skelbti būtina.

3 SKYRIUS

Farmakologinio budrumo duomenų registravimas, pranešimas ir vertinimas

1 skirsnis

Įtariamų nepageidaujamų reakcijų registravimas ir pranešimas apie jas

107 straipsnis

1. Leidimo prekiauti turėtojai registruoja visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas Sąjungoje arba trečiosiose šalyse, apie kurias jiems spontaniškai pranešė pacientai ar sveikatos priežiūros specialistai arba kurios nustatytos atliekant poregistracinį tyrimą.

Leidimo prekiauti turėtojai užtikrina, kad tie pranešimai būtų prieinami vienoje Sąjungos vietoje.

Nukrypstant nuo pirmos pastraipos, įtariamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus, registruojamos ir apie jas pranešama pagal Direktyvą 2001/20/EB.

▼**M10**

2. Leidimo prekiauti turėtojai neatsisako priimti pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, gautų elektronine forma arba bet kokiu kitu tinkamu būdu iš pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų.

3. Leidimo prekiauti turėtojai elektroniniu būdu pateikia informaciją apie visas sunkias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pasitaikančias Sąjungoje ir trečiosiose šalyse, Reglamento (EB) Nr. 726/2004 24 straipsnyje nurodytai duomenų bazei ir duomenų apdorojimo tinklui per 15 dienų nuo dienos, kai atitinkamam leidimo prekiauti turėtojui toks įvykis tapo žinomas.

Leidimo prekiauti turėtojai elektroniniu būdu *Eudravigilance* duomenų bazei pateikia informaciją apie visas nesunkias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pasitaikančias Sąjungoje, per 90 dienų nuo dienos, kai atitinkamam leidimo prekiauti turėtojui toks įvykis tapo žinomas.

Jei tai vaistai, kuriuose yra veikliųjų medžiagų, išvardytų leidinių, kuriuos Agentūra stebi pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 27 straipsnį, sąraše, nereikalaujama, kad leidimo prekiauti turėtojai *Eudravigilance* duomenų bazei praneštų informaciją apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, registruotas išvardytoje medicininėje literatūroje, tačiau jie stebi visą kitą medicininę literatūrą ir praneša apie visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas.

4. Leidimo prekiauti turėtojai parengia procedūras, kad būtų gaunami tikslūs ir patikrinami duomenys, reikalingi moksliniam pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas įvertinimui atlikti. Jie taip pat renka informaciją apie priemones, kurių buvo imtasi dėl šių pranešimų, ir naujausią informaciją pateikia *Eudravigilance* duomenų bazei.

5. Leidimo prekiauti turėtojai bendradarbiauja su Agentūra ir valstybėmis narėmis aptinkant pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas pasikartojimus.

107a straipsnis

1. Kiekviena valstybė narė registruoja visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pasireiškiančias jos teritorijoje, apie kurias jai pranešė sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai. Siekdamos laikytis 102 straipsnio c ir e punktų, valstybės narės atitinkamai bendradarbiauja su pacientais ir sveikatos priežiūros specialistais imdamosi priemonių dėl gautų pranešimų.

Valstybės narės užtikrina, kad pranešimai apie tokias reakcijas galėtų būti pateikiami nacionalinėse vaistų interneto svetainėse ar kitomis priemonėmis.

2. Kai pranešimus pateikia leidimo prekiauti turėtojas, valstybė narė, kurios teritorijoje pasireiškė įtariama nepageidaujama reakcija, gali leidimo prekiauti turėtoją įtraukti į veiksmus, kurių imamasi gavus pranešimus.

3. Valstybės narės bendradarbiauja su Agentūra ir leidimo prekiauti turėtojais aptinkant pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas pasikartojimus.

4. Valstybės narės per 15 dienų nuo 1 dalyje nurodytų pranešimų apie įtariamas sunkias nepageidaujamas reakcijas gavimo pateikia elektroninius pranešimus *Eudravigilance* duomenų bazei.

▼M10

Jos per 90 dienų nuo 1 dalyje nurodytų pranešimų gavimo pateikia elektroninius pranešimus apie nesunkias įtariamas nepageidaujamas reakcijas *Eudravigilance* duomenų bazei.

Leidimo prekiauti turėtojai turi prieigą prie tų pranešimų *Eudravigilance* duomenų bazėje.

5. Valstybės narės užtikrina, kad pranešimai apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, kilusias dėl klaidingo vaisto vartojimo, apie kurias joms pranešta, būtų prieinami *Eudravigilance* duomenų bazėje ir kad jais galėtų naudotis tos valstybės narės už pacientų saugumą atsakingos institucijos, organai, organizacijos ir (arba) įstaigos. Jos taip pat užtikrina, kad tos valstybės narės už vaistus atsakingoms institucijoms būtų pranešta apie visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešta tos valstybės narės bet kokiai kitai institucijai. Šie pranešimai deramai identifikuojami formose, nurodytose Reglamento (EB) Nr. 726/2004 25 straipsnyje.

6. Atskiros valstybės narės nenustato jokių papildomų įpareigojimų leidimo prekiauti turėtojams dėl pranešimo apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, nebent tai būtų pateisinama farmakologinio budrumo veiklos priežastimis.

2 skirsnis

Periodinės atnaujintos saugumo ataskaitos

107b straipsnis

1. Leidimo prekiauti turėtojai pateikia Agentūrai periodines atnaujintas saugumo ataskaitas, kuriose pateikiama:

a) duomenų apie vaisto naudą ir keliamą riziką santrauka, taip pat visų tyrimų rezultatai ir jų galimo poveikio leidimui prekiauti vertinimas;

b) vaisto pavojingumo ir naudingumo balanso mokslinis įvertinimas;

c) visi duomenys apie parduodamą vaisto kiekį ir visi leidimo prekiauti turėtojo turimi duomenys apie receptų skaičių, taip pat įvertinimas, kiek gyventojų vartoja vaistą.

Įvertinimas, nurodytas b punkte, grindžiamas visais turimais duomenimis, įskaitant klinikinių tyrimų, naudojamų indikacijoms ir populiacijoms, kurioms neišduotas leidimas, duomenis.

Periodinės atnaujintos saugumo ataskaitos teikiamos elektroniniu būdu.

2. Agentūra leidžia nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto nariams, Žmonėms skirtų vaistų komitetui ir koordinavimo grupei susipažinti su 1 dalyje nurodytais pranešimais, laikomais saugykloje, nurodytoje Reglamento (EB) Nr. 726/2004 25a straipsnyje.

▼**M10**

3. Nukrypstant nuo šio straipsnio 1 dalies, leidimų prekiauti 10 straipsnio 1 dalyje arba 10a straipsnyje nurodytais vaistais turėtojai ir 14 arba 16a straipsniuose nurodytų vaistų registracijų turėtojai tokio vaisto periodines atnaujintas saugumo ataskaitas pateikia tokiais atvejais:

a) jeigu toks įpareigojimas nustatytas kaip leidimo prekiauti sąlyga pagal 21a arba 22 straipsnį; arba

b) jeigu to reikalauja kompetentinga institucija dėl klausimų, susijusių su farmakologinio budrumo duomenimis, arba dėl periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų, susijusių su veikliąja medžiaga, po to, kai leidimas prekiauti buvo išduotas, trūkumo. Reikalaujamų periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų įvertinimo ataskaitos perduodamos Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui, kuris nusprendžia, ar reikia parengti vieną visų leidimų prekiauti vaistais, kuriuose yra ta pati veiklioji medžiaga, įvertinimo ataskaitą ir atitinkamai informuoja koordinavimo grupę arba Žmonėms skirtų vaistų komitetą, kad būtų taikoma 107c straipsnio 4 dalyje ir 107e straipsnyje nustatyta tvarka.

107c straipsnis

1. Periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo dažnumas nustatomas leidime prekiauti.

Teikimo pagal nustatytą dažnumą datos skaičiuojamos nuo leidimo išdavimo datos.

2. Leidimų prekiauti, kurie buvo išduoti anksčiau nei 2012 m. liepos 21 d. ir kurių periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo dažnumas ir datos nenustatytos kaip leidimo prekiauti sąlyga, turėtojai teikia periodines atnaujintas saugumo ataskaitas pagal šios dalies antrą pastraipą, kol leidime prekiauti bus nustatytas arba pagal 4, 5 arba 6 dalis nustatytas kitas periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo dažnumas ar kitos datos.

Periodinės atnaujintos saugumo ataskaitos teikiamos kompetentingoms institucijoms nedelsiant joms paprašius arba laikantis šių nuostatų:

a) jeigu vaistas dar nebuvo pateiktas į rinką, – ne rečiau kaip kas šešis mėnesius po leidimo išdavimo ir iki vaisto pateikimo rinkai;

b) jeigu vaistas buvo pateiktas į rinką, – ne rečiau kaip kas šešis mėnesius per pirmuosius dvejus metus po pradinio pateikimo į rinką, kartą per metus per kitus dvejus metus ir vėliau – kas trejus metus.

3. 2 dalis taip pat taikoma vaistams, leidimas prekiauti kuriais išduotas tik vienoje valstybėje narėje ir kuriems netaikoma 4 dalis.

4. Jeigu vaistuose, kuriems išduoti skirtingi leidimai prekiauti, yra ta pati veiklioji medžiaga arba tas pats veikliųjų medžiagų derinys, periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo dažnumas ir datos, nustatomi taikant 1 ir 2 dalis, gali būti pakeisti ir suderinti siekiant nustatyti galimybę atlikti vieną pagal darbo pasidalijimo procedūrą teikiamų periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų įvertinimą ir nustatyti Sąjungos orientacinę datą, nuo kurios skaičiuojamos pateikimo datos.

▼**M10**

Šį suderintą ataskaitų teikimo dažnumą ir Sąjungos orientacinę datą po konsultacijų su Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu gali nustatyti vienas iš šių subjektų:

a) Žmonėms skirtų vaistų komitetas, jeigu bent vienas leidimas prekiauti vaistais, kuriuose yra atitinkamos veikliosios medžiagos, buvo išduotas Reglamento (EB) Nr. 726/2004 II antraštinės dalies 1 skyriuje numatyta centralizuota tvarka;

b) koordinavimo grupė – kitais nei a punkte nurodyti atvejais.

Agentūra viešai paskelbia suderintą ataskaitų teikimo dažnumą, nustatytą pagal pirmą ir antrą pastraipas. Atitinkamai leidimo prekiauti turėtojai pateikia prašymą dėl leidimo prekiauti pakeitimo.

5. 4 dalies tikslais Sąjungos orientacinė data dėl vaistų, kuriuose yra ta pati veiklioji medžiaga arba tas pats veikliųjų medžiagų derinys, yra viena iš šių datų:

a) pirmojo leidimo prekiauti vaistu, kuriame yra tos veikliosios medžiagos arba to veikliųjų medžiagų derinio, išdavimo data Sąjungoje;

b) jeigu a punkte nurodytos datos negalima nustatyti, – anksčiausia iš žinomų leidimų prekiauti vaistu, kuriame yra tos veikliosios medžiagos arba to veikliųjų medžiagų derinio, išdavimo datų.

6. Leidimo prekiauti turėtojams leidžiama pateikti prašymus atitinkamai Žmonėms skirtų vaistų komitetui arba koordinavimo grupei, siekiant nustatyti periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo Sąjungos orientacines datas arba pakeisti dažnumą, jei prašymas paremtas viena iš šių priežasčių:

a) su visuomenės sveikata susijusios priežastys;

b) siekiant nedubliuoti įvertinimo;

c) siekiant tarptautinio suderinamumo.

Tokie prašymai teikiami raštu ir turi būti tinkamai pagrindžiami. Žmonėms skirtų vaistų komitetas arba koordinavimo grupė, pasikonsultavę su Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu, pritaria tokiems prašymams arba juos atmeta. Jei keičiamos periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo datos ar dažnumas, Agentūra apie tai viešai praneša. Leidimo prekiauti turėtojai atitinkamai pateikia prašymą dėl leidimo prekiauti pakeitimo.

7. Agentūra skelbia periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo Sąjungos orientacines datas ir dažnumą Europos vaistų interneto svetainėje.

Visi leidime prekiauti nurodyti periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo datų ir dažnumo pakeitimai, daromi taikant 4, 5 ir 6 dalis, įsigalioja praėjus šešiems mėnesiams po tokio paskelbimo dienos.

▼**M10**

107d straipsnis

Nacionalinės kompetentingos institucijos vertina periodines atnaujintas saugumo ataskaitas, kad nustatytų, ar atsirado naujų pavojų arba ar jie pakito ir ar pakito vaistų pavojingumo ir naudingumo balansas.

107e straipsnis

1. Jeigu vaistais leidžiama prekiauti keliose valstybėse narėse, atliekamas vienas periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų įvertinimas, o jeigu tai 107c straipsnio 4–6 dalyse numatyti atvejai – vertinamos visų vaistų, kuriuose yra tos pačios veikliosios medžiagos ar to paties veikliųjų medžiagų derinio ir kurių periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų teikimo Sąjungos orientacinė data ir dažnumas yra nustatyti, ataskaitos.

Vieną vertinimą atlieka vienas iš šių subjektų:

a) koordinavimo grupės paskirta valstybė narė, jeigu nė vienas iš atitinkamų leidimų prekiauti nebuvo išduotas pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 II antraštinės dalies 1 skyriuje numatytą centralizuotą tvarką; arba

b) Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto paskirtas pranešėjas, jeigu bent vienas iš atitinkamų leidimų prekiauti buvo išduotas pagal Reglamente (EB) Nr. 726/2004 II antraštinės dalies 1 skyriuje numatytą centralizuotą tvarką.

Parinkdama valstybę narę pagal antros pastraipos a punktą, koordinavimo grupė atsižvelgia į tai, ar valstybė narė yra leidimą išdavusi valstybė narė, kaip nustatyta 28 straipsnio 1 dalyje.

2. Atitinkamai valstybė narė arba pranešėjas parengia įvertinimo ataskaitą per 60 dienų nuo periodinės atnaujintos saugumo ataskaitos gavimo dienos ir siunčia ją Agentūrai ir atitinkamoms valstybėms narėms. Agentūra siunčia ataskaitą leidimo prekiauti turėtojui.

Per 30 dienų nuo įvertinimo ataskaitos gavimo dienos valstybės narės ir leidimo prekiauti turėtojas gali pateikti pastabas Agentūrai ir pranešėjui arba valstybei narei.

3. Pranešėjas arba valstybė narė, gavę 2 dalyje nurodytas pastabas, per 15 dienų atnaujina įvertinimo ataskaitą, atsižvelgdami į visas pateiktas pastabas, ir perduoda ją Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas kitame savo posėdyje patvirtina įvertinimo ataskaitą su tolesniais pakeitimais ar be jų ir pateikia rekomendaciją. Rekomendacijoje paminimos išsiskiriančios pozicijos, kartu išdėstant tokių pozicijų argumentus. Agentūra įtraukia patvirtintą įvertinimo ataskaitą ir rekomendaciją į saugyklą, sukurtą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 25a straipsnį, ir persiunčia jas leidimo prekiauti turėtojui.

107f straipsnis

Įvertinus periodines atnaujintas saugumo ataskaitas, nacionalinės kompetentingos institucijos sprendžia, ar būtina imtis veiksmų dėl leidimo prekiauti atitinkamu vaistu.

▼M10

Jos atitinkamai leidimą prekiauti palieka galioti, pakeičia, sustabdo arba atšaukia.

107g straipsnis

1. Jeigu atliekamas vienas periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų įvertinimas, kuriame rekomenduojama imtis kokių nors veiksmų, susijusių su daugiau nei vienu leidimu prekiauti, kaip numatyta 107e straipsnio 1 dalyje, ir nė vienas iš leidimų prekiauti nebuvo išduotas pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 II antraštinės dalies 1 skyriuje numatytą centralizuotą tvarką, koordinavimo grupė per 30 dienų nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto ataskaitos gavimo dienos išnagrinėja šią ataskaitą ir priima poziciją dėl atitinkamų leidimų prekiauti palikimo galioti, pakeitimo, sustabdymo arba atšaukimo, taip pat nustato sutartos pozicijos įgyvendinimo terminą.

2. Jeigu koordinavimo grupėje atstovaujamos valstybės narės bendrai sutaria, kokių veiksmų reikia imtis, pirmininkas užrašo susitarimą ir nusiunčia jį leidimo prekiauti turėtojui ir valstybėms narėms. Valstybės narės priima reikiamas priemones, kurias taikant atitinkami leidimai prekiauti paliekami galioti, pakeičiami, sustabdomi arba atšaukiami, laikantis susitarime nustatyto įgyvendinimo termino.

Pakeitimo atveju leidimo prekiauti turėtojas per nustatytą įgyvendinimo terminą nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pateikia reikiamą paraišką dėl pakeitimo, taip pat atnaujintą vaisto charakteristikų santrauką ir informacinį lapelį.

Jeigu susitarimo negalima pasiekti bendru sutarimu, daugumos valstybių narių, atstovaujamų koordinavimo grupėje, pozicija siunčiama Komisijai, kuri taiko 33 ir 34 straipsniuose nustatytą procedūrą.

Jei valstybių narių, atstovaujamų koordinavimo grupėje, pasiektas susitarimas ar daugumos valstybių narių pozicija skiriasi nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacijos, koordinavimo grupė prie susitarimo ar daugumos pozicijos prideda išsamų paaiškinimą, kuriame nurodo mokslinius šio skirtingo požiūrio pagrindus, kartu su rekomendacija.

3. Jeigu atliekamas vienas periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų įvertinimas, kuriame rekomenduojama imtis kokių nors veiksmų, susijusių su daugiau nei vienu leidimu prekiauti, kaip numatyta 107e straipsnio 1 dalyje, ir bent vienas leidimas prekiauti buvo išduotas pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 II antraštinės dalies 1 skyriuje numatytą centralizuotą tvarką, Žmonėms skirtų vaistų komitetas per 30 dienų nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto ataskaitos gavimo dienos išnagrinėja šią ataskaitą ir priima nuomonę dėl atitinkamų leidimų prekiauti palikimo galioti, pakeitimo, sustabdymo arba atšaukimo, taip pat nustato nuomonės įgyvendinimo terminą.

Kai ši Žmonėms skirtų vaistų komiteto nuomonė skiriasi nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacijos, Žmonėms skirtų vaistų komitetas prie savo nuomonės prideda išsamų paaiškinimą, kuriame nurodo mokslinius šio skirtingo požiūrio pagrindus, kartu su rekomendacija.

▼**M10**

4. Remdamasi Žmonėms skirtų vaistų komiteto nuomone, nurodyta 3 dalyje, Komisija:

a) priima valstybėms narėms skirtą sprendimą dėl priemonių, kurių reikia imtis dėl valstybių narių išduotų leidimų prekiauti, susijusių su šiame skirsnyje numatyta tvarka; ir

b) jeigu nuomonėje teigiama, kad reikia imtis reguliavimo priemonių, susijusių su leidimu prekiauti, priima sprendimą pakeisti leidimus prekiauti, išduotus pagal Reglamente (EB) Nr. 726/2004 numatytą centralizuotą tvarką, ir susijusius su šiame skirsnyje numatyta tvarka, juos sustabdyti arba atšaukti.

Šios direktyvos 33 ir 34 straipsniai taikomi priimant šios dalies pirmos pastraipos a punkte nurodytą sprendimą ir valstybėms narėms jį įgyvendinant.

Reglamento (EB) Nr. 726/2004 10 straipsnis taikomas šios dalies pirmos pastraipos b punkte nurodytam sprendimui. Jeigu Komisija priima tokį sprendimą, ji taip pat gali priimti sprendimą, skirtą valstybėms narėms, kaip numatyta šios direktyvos 127a straipsnyje.

3 skirsnis

Signalų aptikimas

107h straipsnis

1. Dėl vaistų, leidimai prekiauti kuriais išduoti pagal šią direktyvą, nacionalinės kompetentingos institucijos, bendradarbiaudamos su Agentūra, imasi šių priemonių:

a) stebi rizikos valdymo planuose numatytų rizikos mažinimo priemonių ir sąlygų, nurodytų 21a, 22 arba 22a straipsniuose, įgyvendinimo rezultatus;

b) vertina rizikos valdymo sistemos atnaujinimus;

c) stebi *Eudravigilance* duomenų bazės duomenis siekdamos nustatyti, ar yra naujų pavojų arba ar pavojai pakito, ir ar tie pavojai daro poveikį pavojingumo ir naudingumo balansui.

2. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas atlieka pirminę analizę ir nustato naujų pavojų ar pakitusių pavojų ar pasikeitusio pavojingumo ir naudingumo balanso signalų prioritetinę eilę. Jeigu jis mano, kad po to gali reikėti imtis tolesnių veiksmų, tų signalų vertinimas ir tarimasis dėl tolesnių su leidimu prekiauti susijusių veiksmų atliekami per laikotarpį, kurio trukmė nustatoma atsižvelgiant į problemos mastą ir rimtumą.

3. Agentūra, nacionalinės kompetentingos institucijos ir leidimo prekiauti turėtojas informuoja vieni kitus apie nustatytus naujus pavojus ar pasikeitusius pavojus arba apie nustatytus pavojingumo ir naudingumo balanso pokyčius.

Valstybės narės užtikrina, kad leidimo prekiauti turėtojai informuotų Agentūrą ir nacionalines kompetentingas institucijas apie nustatytus naujus pavojus ar pasikeitusius pavojus arba kai nustatomi pavojingumo ir naudingumo balanso pokyčiai.

▼**M10**

4 skirsnis

Skubi Sąjungos procedūra

107i straipsnis

▼**M12**

1. Atitinkamai valstybė narė arba Komisija, remdamasi susirūpinimą keliančiais klausimais, kilusiais įvertinus farmakologinio budrumo veiklos duomenis, inicijuoja šiame skirsnyje numatytą procedūrą, pranešdama kitoms valstybėms narėms, Agentūrai ir Komisijai, jei:

a) ji nusprendžia sustabdyti arba atšaukti leidimą prekiauti;

b) ji nusprendžia uždrausti tiekti vaistą;

c) ji nusprendžia atsisakyti atnaujinti leidimą prekiauti arba

d) leidimo prekiauti turėtojas jai praneša, kad dėl saugumo turėtojas sustabdė vaisto tiekimą rinkai arba ėmėsi veiksmų panaikinti leidimą prekiauti arba ketina imtis tokių veiksmų, arba neprašė atnaujinti leidimo prekiauti.

1a. Atitinkamai valstybė narė arba Komisija, remdamasi susirūpinimą keliančiais klausimais, kilusiais įvertinus farmakologinio budrumo veiklos duomenis, informuoja kitas valstybes nares, Agentūrą ir Komisiją, jei ji nusprendė, kad būtina nauja vaisto kontraindikacija, rekomenduojamos dozės sumažinimas arba indikacijų apribojimas. Informuojant nurodomi siūlomi veiksmai ir jų priežastys.

Atitinkamai bet kuri valstybė narė arba Komisija, jei reikia imtis skubių veiksmų, bet kuriuo iš šioje dalyje nurodytų atvejų inicijuoja šiame skirsnyje nustatytą procedūrą.

Jei šiame skyriuje nustatyta procedūra nepradedama vaistų, kurių leidimai prekiauti išduoti pagal III antraštinės dalies 4 skyrių, atžvilgiu, į tą atvejį atkreipiamas koordinavimo grupės dėmesys.

31 straipsnis taikomas, jei tai susiję su Sąjungos interesais.

1b. Jei inicijuojama šiame skirsnyje nustatyta procedūra, Agentūra patikrina, ar saugumo problema susijusi su daugiau vaistų, nei nurodyta informacijoje, ir ar ji būdinga visiems to veikimo diapazono ar terapinės klasės vaistams.

Jei leidimas prekiauti atitinkamu vaistu išduotas daugiau negu vienoje valstybėje narėje, Agentūra nedelsdama procedūros iniciatorių informuoja apie šio patikrinimo rezultatus, ir taikomos 107j ir 107k straipsniuose nustatytos procedūros. Kitu atveju saugumo problemą spendžia atitinkama valstybė narė. Agentūra arba valstybė narė leidimo prekiauti turėtojus informuoja apie tai, kad procedūra inicijuota.

▼M10

2. Nedarant poveikio ►M12 šio straipsnio 1 ir 1a dalių ◄ ir 107j bei 107k straipsnių nuostatoms, jei reikia imtis skubių veiksmų visuomenės sveikatai apsaugoti, valstybė narė gali sustabdyti leidimą prekiauti ir uždrausti vartoti atitinkamą vaistą savo teritorijoje iki tol, kol bus priimtas galutinis sprendimas. Ne vėliau kaip kitą darbo dieną ji praneša Komisijai, Agentūrai ir kitoms valstybėms narėms šių veiksmų priežastis.

3. Komisija gali bet kuriuo procedūros, nustatytos 107j ir 107k straipsniuose, etapu pareikalauti, kad valstybės narės, kuriose išduotas leidimas prekiauti vaistu, nedelsdamos imtųsi laikinųjų priemonių.

Jeigu procedūra, nustatyta ►M12 pagal 1 ir 1a dalis ◄, taikoma vaistams, leidimas prekiauti kuriais išduotas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, Komisija gali bet kuriuo pagal šį skirsnį inicijuotos procedūros etapu nedelsdama imtis laikinųjų priemonių dėl tų leidimų prekiauti.

4. Šiame straipsnyje nurodyta informacija gali būti susijusi su atskirais vaistais arba su vaistų veikimo diapazonu ar terapine klase.

Jeigu Agentūra nustato, kad saugumo problema susijusi su daugiau vaistų, nei nurodyta informacijoje, arba kad ji būdinga visiems to veikimo diapazono ar terapinės klasės vaistams, ji atitinkamai išplečia procedūros taikymo sritį.

Jeigu pagal šį straipsnį inicijuota procedūra taikoma vaistų veikimo diapazonui arba terapinei klasei, vaistams, leidimas prekiauti kuriais išduotas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, ir kurie priklauso tam veikimo diapazonui ar klasei, ta procedūra taip pat taikoma.

5. Teikdama ►M12 1 ir 1a dalyse ◄ nurodytą informaciją, valstybė narė kartu teikia Agentūrai visą jos turimą atitinkamą mokslinę informaciją ir visus savo atliktus įvertinimus.

107j straipsnis

1. Gavusi ►M12 107i straipsnio 1 ir 1a dalyse ◄ nurodytą informaciją, Agentūra viešai skelbia apie procedūros inicijavimą Europos vaistų interneto svetainėje. Tuo pat metu valstybės narės gali viešai paskelbti apie iniciavimą nacionalinėse vaistų interneto svetainėse.

Skelbiant nurodomas procedūros dalykas, pateiktas Agentūrai pagal 107i straipsnį, ir vaistai bei, jei taikoma, atitinkamos veikliosios medžiagos. Nurodoma informacija apie leidimo prekiauti turėtojų, sveikatos priežiūros specialistų ir visuomenės teisę teikti Agentūrai su procedūra susijusią informaciją ir aiškinama, kaip tokią informaciją galima teikti.

2. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas vertina klausimą, pateiktą Agentūrai pagal 107i straipsnį. Pranešėjas glaudžiai bendradarbiauja su pranešėju, kurį skiria Žmonėms skirtų vaistų komitetas ir leidimą prekiauti atitinkamais vaistais išdavusi valstybė narė.

▼M10

Atliekant tą įvertinimą, leidimo prekiauti turėtojas gali raštu pateikti pastabas.

Jei atsižvelgiant į klausimo skubumą tai įmanoma, Žmonėms skirtų vaistų komitetas gali surengti viešuosius svarstymus, jei jis mano, kad to reikia dėl pagrįstų priežasčių, ypač atsižvelgiant į saugumo problemos mastą ir rimtumą. Svarstymai rengiami pagal Agentūros nustatytą tvarką ir skelbiami Europos vaistų interneto svetainėje. Skelbiant nurodoma dalyvavimo tvarka.

Per viešąjį svarstymą deramai atsižvelgiama į vaisto terapinį poveikį.

Agentūra, pasikonsultavusi su atitinkamomis šalimis, parengia viešųjų svarstymų rengimo ir eigos taisykles pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 78 straipsnį.

Jeigu leidimo prekiauti turėtojas arba kitas asmuo, ketinantis pateikti informaciją, turi konfidencialių duomenų, susijusių su procedūros dalyku, jis gali prašyti leidimo pateikti tuos duomenis Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui ne viešame svarstyme.

3. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas per 60 dienų nuo informacijos pateikimo, deramai atsižvelgęs į vaisto terapinį poveikį, pateikia rekomendaciją ir ją pagrindžiančias priežastis. Rekomendacijoje paminimos išsiskiriančios pozicijos, kartu išdėstant tokių pozicijų argumentus. Skubos atveju, remiantis pirmininko siūlymu, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas gali sutarti dėl trumpesnio termino. Į rekomendaciją turi įeiti viena arba kelios iš šių išvadų:

a) nereikia atlikti jokio kito Sąjungos lygmens vertinimo ar imtis kitų veiksmų;

b) leidimo prekiauti turėtojas turėtų atlikti papildomą duomenų vertinimą ir imtis tolesnių veiksmų, susijusių su to vertinimo rezultatais;

c) leidimo prekiauti turėtojas turėtų užsakyti poregistracinį saugumo tyrimą ir imtis tolesnių veiksmų, susijusių su to tyrimo rezultatais;

d) valstybės narės arba leidimo prekiauti turėtojas turėtų įgyvendinti rizikos mažinimo priemones;

e) leidimą prekiauti reikėtų sustabdyti, atšaukti arba jo nepratęsti;

f) leidimą prekiauti reikėtų pakeisti.

Pirmos pastraipos d punkto tikslais rekomendacijoje nurodomos konkrečios rekomenduojamos rizikos mažinimo priemonės ir visos sąlygos bei apribojimai, kurie turėtų būti taikomi leidimui prekiauti.

Jeigu pirmos pastraipos f punkte nuodytais atvejais rekomenduojama pakeisti arba papildyti produkto charakteristikų santraukos, ženklinimo arba informacinio lapelio informaciją, rekomendacijoje siūlomas tokios pakeistos arba papildytos informacijos tekstas ir tai, kurioje produkto charakteristikų santraukos, ženklinimo arba informacinio lapelio vietoje toks tekstas turėtų būti įrašytas.

▼**M10**

107k straipsnis

1. Jeigu procedūra, kaip nustatyta pagal 107i straipsnio 4 dalį, netaikoma leidimams prekiauti, išduotiems pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 II antraštinės dalies 1 skyriuje nustatytą centralizuotą tvarką, koordinavimo grupė per 30 dienų nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacijos gavimo išnagrinėja rekomendaciją ir susitaria dėl pozicijos dėl atitinkamo leidimo prekiauti palikimo galioti, pakeitimo, sustabdymo, atšaukimo arba atsisakymo jį pratęsti bei nustato sutartos pozicijos įgyvendinimo laikotarpį. Jei poziciją reikia priimti skubiai, remdamasi pirmininko pasiūlymu koordinavimo grupė gali sutarti dėl trumpesnio termino.

2. Jeigu koordinavimo grupėje atstovaujamos valstybės narės bendrai sutaria, kokių veiksmų reikia imtis, pirmininkas užrašo susitarimą ir nusiunčia jį leidimo prekiauti turėtojui ir valstybėms narėms. Valstybės narės priima reikiamas priemones, kurias taikant atitinkamas leidimas prekiauti paliekamas galioti, pakeičiamas, sustabdomas, atšaukiamas arba atsisakoma jį pratęsti atsižvelgiant į susitarime nustatytą įgyvendinimo laikotarpį.

Jei susitariama dėl pakeitimo, leidimo prekiauti turėtojas per nustatytą įgyvendinimo laikotarpį nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pateikia reikiamą paraišką dėl pakeitimo, taip pat atnaujintą produkto charakteristikų santrauką ir informacinį lapelį.

Jeigu susitarimo negalima pasiekti bendru sutarimu, daugumos valstybių narių, atstovaujamų koordinavimo grupėje, pozicija siunčiama Komisijai, kuri taiko 33 ir 34 straipsniuose nustatytą procedūrą. Tačiau, nukrypstant nuo 34 straipsnio 1 dalies, taikoma 121 straipsnio 2 dalyje nurodyta procedūra.

Jei valstybių narių, atstovaujamų koordinavimo grupėje, pasiektas susitarimas ar daugumos valstybių narių, atstovaujamų koordinavimo grupėje, pozicija skiriasi nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacijos, koordinavimo grupė prie susitarimo ar daugumos pozicijos prideda išsamų paaiškinimą, kuriame nurodo mokslinius šio skirtingo požiūrio pagrindus, kartu su rekomendacija.

3. Jeigu procedūra, kaip nustatyta pagal 107i straipsnio 4 dalį, taikoma bent vienam leidimui prekiauti, išduotam pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 II antraštinės dalies 1 skyriuje numatytą centralizuotą tvarką, Žmonėms skirtų vaistų komitetas per 30 dienų nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacijos gavimo dienos išnagrinėja rekomendaciją ir priima nuomonę dėl atitinkamų leidimų prekiauti palikimo galioti, pakeitimo, sustabdymo, atšaukimo arba atsisakymo juos pratęsti. Jei nuomonę reikia priimti skubiai, remdamasis savo pirmininko pasiūlymu Žmonėms skirtų vaistų komitetas gali sutarti dėl trumpesnio termino.

Kai Žmonėms skirtų vaistų komiteto nuomonė skiriasi nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacijos, Žmonėms skirtų vaistų komitetas prie savo nuomonės prideda išsamų paaiškinimą, kuriame nurodo mokslinius šio skirtingo požiūrio pagrindus, kartu su rekomendacija.

▼M10

4. Remdamasi Žmonėms skirtų vaistų komiteto nuomone, nurodyta 3 dalyje, Komisija:

a) priima valstybėms narėms skirtą sprendimą dėl priemonių, kurių reikia imtis dėl valstybių narių išduotų leidimų prekiauti, kuriems taikoma šiame skirsnyje numatyta tvarka; ir

b) jeigu nuomonėje teigiama, kad reikia imtis reguliavimo priemonių, priima sprendimą pakeisti, sustabdyti, atšaukti leidimus prekiauti, išduotus pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004, kuriems taikoma šiame skirsnyje numatyta procedūra, arba atsisakyti juos pratęsti.

Šios direktyvos 33 ir 34 straipsniai taikomi priimant šios dalies pirmos pastraipos a punkte nurodytą sprendimą ir valstybėms narėms jį įgyvendinant Tačiau, nukrypstant nuo šios direktyvos 34 straipsnio 1 dalies, taikoma 121 straipsnio 2 dalyje nurodyta procedūra.

Reglamento (EB) Nr. 726/2004 10 straipsnis taikomas šios dalies pirmos pastraipos b punkte nurodytam sprendimui. Tačiau, nukrypstant nuo to reglamento 10 straipsnio 2 dalies, taikoma jo 87 straipsnio 2 dalyje nurodyta procedūra. Jeigu Komisija priima tokį sprendimą, ji gali priimti ir sprendimą, skirtą valstybėms narėms pagal šios direktyvos 127a straipsnį.

5 skirsnis

Įvertinimų skelbimas

107l straipsnis

Agentūra skelbia 107b–107k straipsniuose nurodytas galutines įvertinimo išvadas, rekomendacijas, nuomones ir sprendimus Europos vaistų interneto svetainėje.

4 SKYRIUS

Poregistracinių saugumo tyrimų priežiūra

107m straipsnis

1. Šis skyrius taikomas neintervenciniams poregistraciniams saugumo tyrimams, kuriuos inicijuoja, valdo arba finansuoja leidimo prekiauti turėtojas savanoriškai arba laikantis įpareigojimų pagal 21a ir 22a straipsnius, ir kurie apima saugumo duomenų iš pacientų ar sveikatos priežiūros specialistų rinkimą.

2. Šis skyrius neturi poveikio nacionaliniams ir Sąjungos reikalavimams užtikrinti neintervencinių poregistracinių saugumo tyrimų dalyvių gerovę ir teises.

3. Tyrimai neatliekami, jeigu atliekamu tyrimu skatinama vartoti vaistą.

4. Mokėjimai neintervenciniuose poregistraciniuose saugumo tyrimuose dalyvaujantiems sveikatos priežiūros specialistams apsiriboja kompensacija už sugaištą laiką ir patirtas išlaidas.

▼**M10**

5. Nacionalinė kompetentinga institucija gali reikalauti, kad leidimo prekiauti turėtojas kompetentingoms valstybių narių, kuriose atliekamas tyrimas, institucijoms pateiktų protokolą ir pažangos ataskaitas.

6. Per 12 mėnesių nuo duomenų surinkimo pabaigos leidimo prekiauti turėtojas kompetentingoms valstybių narių, kuriose atliktas tyrimas, institucijoms siunčia galutinę ataskaitą.

7. Kol atliekamas tyrimas leidimo prekiauti turėtojas stebi gaunamus duomenis ir nagrinėja jų poveikį atitinkamo vaisto pavojingumo ir naudingumo balansui.

Visa nauja informacija, galinti padaryti poveikį vaisto pavojingumo ir naudingumo balanso vertinimui, perduodama valstybių narių, kuriose leidimas prekiauti vaistu išduotas pagal 23 straipsnį, kompetentingoms institucijoms.

Antroje pastraipoje nustatytas įpareigojimas neturi poveikio informacijai apie tyrimų rezultatus, kuriuos leidimo prekiauti turėtojas pateikia periodinėse atnaujintose saugumo ataskaitose, kaip nustatyta 107b straipsnyje.

8. 107n–107q straipsniai taikomi tik 1 dalyje nurodytiems tyrimams, kurie atliekami remiantis pagal 21a arba 22a straipsnius nustatytu įpareigojimu.

107n straipsnis

1. Prieš atliekant tyrimą leidimo prekiauti turėtojas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui pateikia protokolo projektą, išskyrus dėl tyrimų, kurie turi būti atliekami tik vienoje valstybėje narėje, kuri reikalauja atlikti tyrimą pagal 22a straipsnį. Tokių tyrimų atveju leidimo prekiauti turėtojas protokolo projektą pateikia valstybės narės, kurioje atliekamas tyrimas, nacionalinei kompetentingai institucijai.

2. Per 60 dienų nuo protokolo projekto pateikimo nacionalinė kompetentinga institucija arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas atitinkamai išleidžia:

a) laišką, kuriuo pritariama protokolo projektui;

b) prieštaraujantį laišką, kuriame išsamiai nurodomos prieštaravimo priežastys, jeigu jie mano, kad:

   i) atliekant tyrimą skatinama vartoti vaistą;

   ii) tyrimo projektas neatitinka tyrimo tikslų; arba

c) laišką, kuriuo leidimo prekiauti turėtojui pranešama, kad tyrimas yra klinikinis tyrimas, kuriam taikoma Direktyva 2001/20/EB.

3. Tyrimą galima pradėti tik kai nacionalinė kompetentinga institucija arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas išleidžia raštišką pritarimą.

▼**M10**

Jeigu buvo išleistas 2 dalies a punkte nurodytas pritarimo laiškas, leidimo prekiauti turėtojas protokolą siunčia kompetentingoms valstybių narių, kuriose turi būti atliekamas tyrimas, institucijoms ir paskui gali pradėti tyrimą pagal patvirtintą protokolą.

107o straipsnis

Visi esminiai protokolo pakeitimai, kai tyrimas jau pradėtas, prieš juos įgyvendinant atitinkamai pateikiami nacionalinei kompetentingai institucijai arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui. Atitinkamai nacionalinė kompetentinga institucija arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas įvertina pakeitimus ir leidimo prekiauti turėtoją informuoja, ar juos patvirtino, ar atmetė. Jei taikoma, leidimo prekiauti turėtojas informuoja valstybes nares, kuriose atliekamas tyrimas.

107p straipsnis

1. Baigus tyrimą galutinė tyrimo ataskaita per 12 mėnesių nuo duomenų rinkimo pabaigos pateikiama nacionalinei kompetentingai institucijai arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui, išskyrus atvejus, kai atitinkamai nacionalinė kompetentinga institucija arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas pateikė raštišką atsisakymą.

2. Leidimo prekiauti turėtojas įvertina, ar tyrimo rezultatai turi poveikį leidimui prekiauti ir prireikus pateikia nacionalinėms kompetentingoms institucijoms prašymą pakeisti leidimą prekiauti.

3. Kartu su galutine tyrimo ataskaita leidimo prekiauti turėtojas elektroniniu būdu pateikia nacionalinei kompetentingai institucijai arba Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui tyrimo rezultatų reziumė.

107q straipsnis

1. Remdamasis tyrimo rezultatais ir pasikonsultavęs su leidimo prekiauti turėtoju, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas gali pateikti rekomendacijas dėl leidimo prekiauti ir nurodyti jas pagrindžiančias priežastis. Rekomendacijose paminimos išsiskiriančios pozicijos ir tokių pozicijų argumentai.

2. Jeigu rekomenduojama pakeisti, sustabdyti arba atšaukti leidimą prekiauti vaistu, leidimas prekiauti kuriuo išduotas valstybėse narėse pagal šią direktyvą, koordinavimo grupėje atstovaujamos valstybės narės tuo klausimu susitaria dėl pozicijos, kurioje atsižvelgiama į 1 dalyje nurodytą rekomendaciją, ir nurodo sutartos pozicijos įgyvendinimo laikotarpį.

Jeigu koordinavimo grupėje atstovaujamos valstybės narės bendrai sutaria, kokių veiksmų reikia imtis, pirmininkas užrašo susitarimą ir nusiunčia jį leidimo prekiauti turėtojui ir valstybėms narėms. Valstybės narės priima reikiamas priemones, kurias taikant atitinkamas leidimas prekiauti pakeičiamas, sustabdomas arba atšaukiamas, atsižvelgiant į susitarime nustatytą įgyvendinimo laikotarpį.

▼**M10**

Jei susitariama dėl pakeitimo, leidimo prekiauti turėtojas per nustatytą įgyvendinimo laikotarpį nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pateikia reikiamą paraišką dėl pakeitimo, taip pat atnaujintą produkto charakteristikų santrauką ir informacinį lapelį.

Susitarimas viešai skelbiamas Europos vaistų interneto svetainėje, sukurtoje pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 26 straipsnį.

Jeigu susitarimo negalima pasiekti bendru sutarimu, daugumos valstybių narių, atstovaujamų koordinavimo grupėje, pozicija siunčiama Komisijai, kuri taiko 33 ir 34 straipsniuose nustatytą procedūrą.

Jei valstybių narių, atstovaujamų koordinavimo grupėje, pasiektas susitarimas ar daugumos valstybių narių pozicija skiriasi nuo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacijos, koordinavimo grupė prie susitarimo ar daugumos pozicijos prideda išsamų paaiškinimą, kuriame nurodo mokslinius šio skirtingo požiūrio pagrindus, kartu su rekomendacija.

5 SKYRIUS

Įgyvendinimas, delegavimas ir gairės

108 straipsnis

Komisija, siekdama suderinti šioje direktyvoje numatytą farmakologinio budrumo veiklos vykdymą, patvirtina įgyvendinimo priemones, apimančias šias sritis, kuriose farmakologinio budrumo veikla numatyta 8 straipsnio 3 dalyje, 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n ir 107p straipsniuose:

a) farmakologinio budrumo sistemos pagrindinės bylos, kurią turi leidimo prekiauti turėtojas, turinys ir jos tvarkymas;

b) minimalūs kokybės sistemos, skirtos nacionalinių kompetentingų institucijų ir leidimo prekiauti turėtojo farmakologinio budrumo veiklai vykdyti, reikalavimai;

c) farmakologinio budrumo veiklos vykdymo terminologijos, formų ir standartų, dėl kurių sutarta tarptautiniu mastu, naudojimas;

d) į *Eudravigilance* duomenų bazę įtrauktų duomenų stebėsenos siekiant nustatyti, ar yra naujų pavojų arba ar pavojai pakito, minimalūs reikalavimai;

e) valstybių narių ir leidimo prekiauti turėtojo elektroninio pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas perdavimo forma ir turinys;

f) elektroninių periodinių atnaujintų saugumo ataskaitų ir rizikos valdymo planų forma ir turinys;

g) poregistracinių saugumo tyrimų protokolų, reziumė ir galutinų tyrimų ataskaitų forma.

▼M10

Rengiant tas priemones atsižvelgiama į tarptautinį derinimo darbą, nuveiktą farmakologinio budrumo srityje, ir prireikus jos peržiūrimos siekiant atsižvelgti į technikos ir mokslo pažangą. Tos priemonės tvirtinamos pagal 121 straipsnio 2 dalyje nurodytą reguliavimo procedūrą.

108a straipsnis

Siekdama palengvinti farmakologinio budrumo veiklos vykdymą Sąjungoje, Agentūra, bendradarbiaudama su kompetentingomis institucijomis ir kitomis suinteresuotosiomis šalimis, parengia:

a) geros farmakologinio budrumo praktikos gaires, skirtas kompetentingoms institucijoms ir leidimo prekiauti turėtojams;

b) mokslines poregistracinių veiksmingumo tyrimų gaires.

108b straipsnis

Komisija viešai skelbia valstybių narių farmakologinio budrumo užduočių vykdymo ataskaitą ne vėliau kaip 2015 m. liepos 21 d., o vėliau kas treji metai.

▼B

X DALIS

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

▼M1

109 straipsnis

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

▼B

110 straipsnis

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

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

▼B

XI DALIS

PRIEŽIŪRA IR SANKCIJOS

111 straipsnis

▼M11

1. Atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija, bendradarbiaudama su Agentūra, taikydama tikrinimus, prireikus atlikdama tikrinimus neįspėjusi, ir, jei tikslinga, prašydama oficialios vaistų kontrolės laboratorijos arba tuo tikslu valstybės narės paskirtos laboratorijos atlikti mėginių tyrimus, užtikrina, kad būtų laikomasi vaistams taikomų teisinių reikalavimų. Šis bendradarbiavimas – tai keitimasis informacija su Agentūra apie planuojamus ir atliktus tikrinimus. Valstybės narės ir Agentūra bendradarbiauja koordinuodamos tikrinimus trečiosiose šalyse. Tikrinimai apima dalykus, minimus 1a–1f dalyse, tačiau vien jais neapsiriboja.

1a. Vaistų gamintojai, įsisteigę Sąjungoje arba trečiosiose šalyse, taip pat didmeniniai vaistų platintojai yra pakartotinių tikrinimų objektai.

1b. Atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija turi turėti priežiūros sistemą, įskaitant atitinkamo dažnumo, paremto rizika, tikrinimus veikliųjų medžiagų gamintojų, importuotojų arba platintojų, įsisteigusių jų teritorijoje, patalpose, ir veiksmingą tolesnių priemonių taikymą atsižvelgiant į minėtų tikrinimų rezultatus.

Kai kompetentinga institucija mano, kad yra priežasčių įtarti, jog nevykdomi teisiniai reikalavimai, nustatyti pagal šią direktyvą, įskaitant geros gamybos praktikos ir gerų platinimo praktikų principus ir gaires, nurodytus 46 straipsnio f punkte ir 47 straipsnyje, ji gali atlikti patikrinimus patalpose, priklausančiose:

a) veikliųjų medžiagų gamintojams arba platintojams, įsisteigusiems trečiosiose šalyse;

b) pagalbinių medžiagų gamintojams arba importuotojams.

1c. 1a ir 1b dalyse nurodyti tikrinimai taip pat gali būti atliekami Sąjungoje ir trečiosiose šalyse valstybės narės, Komisijos arba Agentūros prašymu.

1d. Patikrinimai taip pat gali būti atliekami ir prekybos vaistais leidimų turėtojų, ir šios prekybos tarpininkų patalpose.

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

1f. Suinteresuotosios valstybės narės kompetentinga institucija gali atlikti pradinių vaistinių medžiagų gamintojų patikrinimus paties gamintojo konkrečiu prašymu.

▼M11

1g. Patikrinimus atlieka pareigūnai, atstovaujantys kompetentingai institucijai, kurie privalo turėti įgaliojimus:

a) patikrinti vaistų, veikliųjų medžiagų ar pagalbinių medžiagų gamintojų gamybos arba prekybines patalpas ir bet kurias leidimo gaminti turėtojo laboratorijas, skirtas atlikti patikrinimus pagal 20 straipsnį;

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

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

d) patikrinti leidimų prekiauti turėtojų patalpas, įrašus, dokumentus ir farmakologinio budrumo pagrindinę bylą arba bet kokias leidimo prekiauti turėtojo pasamdytas bendroves vykdyti veiklą, aprašytą IX antraštinėje dalyje.

1h. Tikrinimai atliekami laikantis 111a straipsnyje nurodytų gairių.

▼B

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

▼M11

3. Po kiekvieno 1 dalyje nurodyto tikrinimo kompetentinga institucija praneša, ar patikrintas subjektas laikosi 47 ir 84 straipsniuose nurodytos geros gamybos praktikos bei gerų platinimo praktikų principų ir gairių arba ar leidimo prekiauti turėtojas laikosi IX antraštinėje dalyje nustatytų reikalavimų.

Tikrinimą atlikusi kompetentinga institucija tų ataskaitų turinį pateikia patikrintam subjektui.

Prieš patvirtindama ataskaitą kompetentinga institucija suteikia patikrintam subjektui galimybę pateikti pastabas.

4. Nedarydama poveikio susitarimams, kuriuos Sąjunga gali būti sudariusi su trečiosiomis šalimis, valstybė narė, Komisija ar Agentūra gali reikalauti, kad gamintojas, įsisteigęs trečiojoje šalyje, būtų patikrintas, kaip nurodyta šiame straipsnyje.

5. Kai šis reikalavimas taikytinas, patikrintam subjektui per 90 dienų nuo 1 dalyje nurodyto patikrinimo, išduodamas geros gamybos praktikos arba gerų platinimo praktikų pažymėjimas, jei patikrinus nustatoma, kad jis laikosi Sąjungos teisės aktuose numatytų geros gamybos praktikos arba gerų platinimo praktikų principų ir gairių.

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

▼M11

6. Valstybės narės įtraukia jų išduodamus geros gamybos praktikos ir gerų platinimo praktikų pažymėjimus į Sąjungos duomenų bazę, kurią Agentūra tvarko Sąjungos vardu. Pagal 52a straipsnio 7 dalį valstybės narės taip pat įtraukia į tą duomenų bazę informaciją, susijusią su veikliųjų medžiagų importuotojų, gamintojų ir platintojų registracija. Šia duomenų baze galima viešai naudotis.

▼M10

7. Jeigu atlikus ►M11 1g dalies ◄ a, b ir c punktuose nurodytą tikrinimą arba vaistų ar veikliųjų medžiagų platintojo, arba pagalbinių medžiagų, ►M11 ———— ◄ gamintojo tikrinimą, nustatoma, kad patikrintas subjektas neatitinka Sąjungos teisėje numatytų teisinių reikalavimų ir (arba) geros gamybos praktikos ar geros platinimo praktikos principų ir gairių, informacija įrašoma į 6 dalyje numatytą Sąjungos duomenų bazę.

8. Jeigu atlikus ►M11 1g dalies d punkte ◄ nurodytą tikrinimą nustatoma, kad leidimo prekiauti turėtojas neatitinka farmakologinio budrumo sistemos reikalavimų, kaip aprašyta farmakologinio budrumo sistemos pagrindinėje byloje, bei IX dalies, atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija informuoja leidimo prekiauti turėtoją apie trūkumus ir suteikia jam galimybę pateikti pastabas.

Tokiu atveju atitinkama valstybė narė informuoja kitas valstybes nares, Agentūrą ir Komisiją.

Prireikus atitinkama valstybė narė imasi reikiamų priemonių užtikrinti, kad leidimo prekiauti turėtojui būtų skiriamos veiksmingos, proporcingos ir atgrasančios sankcijos.

▼M11

111a straipsnis

Komisija priima išsamias gaires, kuriose nustatomi principai, taikomi 111 straipsnyje nurodytiems tikrinimams.

Valstybės narės, bendradarbiaudamos su Agentūra, nustato leidimų, nurodytų 40 straipsnio 1 dalyje ir 77 straipsnio 1 dalyje, ataskaitų, nurodytų 111 straipsnio 3 dalyje, geros gamybos praktikos ir gerų platinimo praktikų pažymėjimų, nurodytų 111 straipsnio 5 dalyje, formą ir turinį.

111b straipsnis

1. Trečiosios šalies prašymu Komisija vertina, ar tos šalies į Sąjungą eksportuojamoms veikliosioms medžiagoms taikoma reglamentavimo sistema ir atitinkamomis kontrolės bei įgyvendinimo priemonėmis užtikrinamas visuomenės sveikatos lygis, prilygstantis Sąjungos sveikatos lygiui. Jeigu atlikus įvertinimą patvirtinamas toks lygiavertiškumas,

▼M11

Komisija priima sprendimą dėl šios trečiosios šalies įtraukimo į sąrašą. Tas vertinimas – tai atitinkamų dokumentų tikrinimas ir, jei nėra šią veiklos sritį reglamentuojančių susitarimų, nurodytų šios direktyvos 51 straipsnio 2 dalyje; tas vertinimas apima trečiosios šalies reglamentavimo sistemos patikrinimą vietoje ir, prireikus, vienos ar kelių veikliosios medžiagos gamybos vietų trečiojoje šalyje prižiūrimą patikrinimą Atliekant šį vertinimą ypač atsižvelgiama į:

a) šalies geros gamybos praktikos taisykles;

b) atitikimą geros gamybos praktikai tikrinimo reguliarumą;

c) geros gamybos praktikos taikymo veiksmingumą;

d) trečiosios šalies informacijos apie reikalavimų neatitinkančius veikliųjų medžiagų gamintojus teikimo reguliarumą ir greitumą.

2. Komisija priima įgyvendinimo aktus, būtinus taikyti šio straipsnio 1 dalies a–d punktuose nustatytus reikalavimus. Tie įgyvendinimo aktai priimami pagal 121 straipsnio 2 dalyje nurodytą procedūrą.

3. Komisija reguliariai tikrina, ar vykdomos 1 dalyje nustatytos sąlygos. Pirmą kartą tikrinama ne vėliau kaip per trejus metus nuo šalies įtraukimo į sąrašą, nurodytą 1 dalyje.

4. Komisija, bendradarbiaudama su Agentūra ir valstybių narių kompetentingomis institucijomis, atlieka 1 ir 2 dalyje nurodytus vertinimą ir tikrinimą.

▼M16

111c straipsnis

1. Komisija nuolat stebi pokyčius Jungtinėje Karalystėje, kurie galėtų turėti įtakos su 8 straipsnio 2a bei 2b dalyse, 20 straipsnio antroje pastraipoje, 40 straipsnio 1a bei 3a dalyse, 48 straipsnio 3 dalyje, 104 straipsnio 3 dalyje ir 126c straipsnyje nurodytomis reguliavimo funkcijomis, kurios yra vykdomos kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse, susijusiam apsaugos lygiui, visų pirma atsižvelgdama į šiuos aspektus:

a) Jungtinės Karalystės teisėje nustatytas taisykles, reglamentuojančias leidimų prekiauti suteikimą, leidimo prekiauti turėtojo pareigas, gamybos leidimų suteikimą, gamybos leidimo turėtojo pareigas, kvalifikuotus asmenis ir jų pareigas, kokybės kontrolės tyrimus, serijos išleidimą ir farmakologinį budrumą;

▼C5

b) ar Jungtinės Karalystės kompetentingos institucijos savo teritorijoje užtikrina veiksmingą a punkte nurodytų taisyklių vykdymą, *inter alia*, atlikdamos jų teritorijose esančių leidimų prekiauti turėtojų, gamybos leidimų turėtojų ir didmeninių platintojų patikrinimus bei auditą, o jų patalpose – patikras vietoje, susijusius su a punkte nurodytų reguliavimo funkcijų vykdymu.

▼M16

2. Jei Komisija nustato, kad visuomenės sveikatos apsaugos lygis, kurį Jungtinė Karalystė užtikrina taisyklėmis, reglamentuojančiomis vaistų gamybą, platinimą bei naudojimą, ir veiksmingas tų taisyklių vykdymo užtikrinimas nebėra iš esmės lygiaverčiai užtikrinamiems Sąjungoje, arba jei Komisijai trūksta informacijos, kad ji galėtų įvertinti, ar užtikrinamas iš esmės lygiavertis visuomenės sveikatos apsaugos lygis, Komisija turėtų apie tai rašytiniu pranešimu informuoti Jungtinę Karalystę išsamiai pagrįsdama nustatytus faktus.

Šešis mėnesius po rašytinio pranešimo pateikimo pagal pirmą pastraipą Komisija pradeda konsultacijas su Jungtine Karalyste, kad ištaisytų padėtį, dėl kurios buvo pateiktas tas rašytinis pranešimas. Pagrįstais atvejais Komisija tą laikotarpį gali pratęsti trimis mėnesiais.

3. Jeigu padėtis, dėl kurios pagal 2 dalies pirmą pastraipą pateiktas rašytinis pranešimas, neištaisoma per 2 dalies antroje pastraipoje nurodytą laikotarpį, Komisijai suteikiami įgaliojimai priimti deleguotąjį aktą, kuriame išvardijamos tos 1 dalyje nurodytos nuostatos, kurių taikymas sustabdomas.

4. Jei pagal 3 dalį priimamas deleguotasis aktas, 1 dalies įžanginiame sakinyje nurodytos nuostatos, kaip nurodyta deleguotajame akte, nebetaikomos pirmą kito mėnesio po deleguotojo akto įsigaliojimo dieną.

5. Ištaisius padėtį, dėl kurios pagal 3 dalį buvo priimtas deleguotasis aktas, Komisija priima deleguotąjį aktą, kuriame nurodomos tos sustabdytos nuostatos, kurios vėl pradedamos taikyti. Tokiu atveju pagal šią dalį priimtame deleguotajame akte nurodytos nuostatos vėl pradedamos taikyti pirmą kito mėnesio po šioje dalyje nurodyto deleguotojo akto įsigaliojimo dieną.

▼B

112 straipsnis

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

113 straipsnis

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

114 straipsnis

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

— gyvų vakcinų,

▼B

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

— imunologinių preparatų, naudojamų visuomenės sveikatos imunizavimo programose,

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

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

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

115 straipsnis

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

▼M10

116 straipsnis

Kompetentingos institucijos sustabdo leidim prekiauti, jį atšaukia ar pakeičia, jei įrodoma, kad produktas yra kenksmingas ar jo gydomasis poveikis nepakankamas, arba kad pavojingumo ir naudingumo balansas nėra palankus, arba kad jo kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra ne tokia, kokia nurodyta. Nepakankamas gydomasis poveikis nustatomas tada, kai vartojant vaistą negaunama terapinių rezultatų.

▼M10

►C3 Taip pat gali būti sustabdomas leidimas prekiauti, jis gali būti atšaukiamas arba pakeičiamas, kai pagal 8, 10, 10a, 10b, 10c arba 11 straipsnius kartu su paraiška pateikti duomenys ◄ yra neteisingi arba nepakeisti pagal 23 straipsnį, arba netenkinamos 21a, 22 arba 22a straipsniuose nurodytos sąlygos, arba nebuvo atlikta 112 straipsnyje nurodyta kontrolė.

▼M11

Šio straipsnio antra pastraipa taip pat taikoma ir tada, kai vaisto gamyba vykdoma nesilaikant išsamios informacijos, pateiktos pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą, arba, kai kontrolė atliekama nesilaikant kontrolės metodų, aprašytų pagal 8 straipsnio 3 dalies h punktą.

▼B

117 straipsnis

▼M4

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

▼M10

a) tas vaistas yra žalingas; arba

▼M4

b) neturi gydomojo poveikio, arba

▼M10

c) pavojingumo ir naudingumo balansas nėra palankus; arba

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

3. Kai vaisto tiekimas buvo uždraustas arba jis buvo pašalintas iš rinkos pagal 1 ir 2 dalis, išimtiniais atvejais pereinamuoju laikotarpiu kompetentinga institucija gali leisti teikti vaistą pacientams, kurie šiuo vaistu jau gydomi.

▼M11

117a straipsnis

1. Valstybės narės turi veikiančią sistemą, kuria siekiama neleisti, kad vaistai, kuriuos įtariama esant pavojingais sveikatai, pasiektų pacientą.

▼M11

2. 1 dalyje nurodyta sistema apima pranešimų apie įtariamai falsifikuotus vaistus ir pranešimų apie įtariamus vaistų kokybės defektus priėmimą ir tvarkymą. Ta sistema taip pat apima prekybos leidimų turėtojų vaistų atšaukimus arba kompetentingų nacionalinių institucijų nurodymu atliekamus vaistų atšaukimus iš visų atitinkamų tiekimo tinklo dalyvių normaliu darbo laiku ir ne darbo valandomis. Sistema taip pat leidžia, prireikus padedant sveikatos specialistams, atsiimti atgal vaistus iš pacientų, kurie gavo tokius vaistus.

3. Jei įtariama, kad atitinkamas vaistas kelia didelį pavojų visuomenės sveikatai, valstybės narės, kurioje tas vaistas pirmą kartą identifikuotas, kompetentinga institucija nedelsdama nusiunčia visoms valstybėms narėms ir visiems tos valstybės narės tiekimo tinklo dalyviams skubaus įspėjimo pranešimą. Jei laikoma, kad tokie vaistai jau pasiekė pacientus, skubūs vieši pranešimai paskelbiami per 24 valandas, kad tuos vaistus būtu galima atsiimti iš pacientų. Tuose pranešimuose pateikiama pakankamai informacijos apie įtariamą kokybės defektą arba falsifikaciją, ir susijusią riziką.

4. Valstybės narės ne vėliau kaip 2013 m. liepos 22 d. praneša Komisijai apie atitinkamų nacionalinių sistemų, nurodytų šiame straipsnyje, detales.

▼B

118 straipsnis

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

2. Be 117 straipsnyje numatytų priemonių, kompetentinga institucija gali laikinai sustabdyti vaistų gamybą arba jų importą iš trečiųjų šalių, arba laikinai sustabdyti ar panaikinti leidimą verstis vaistų gamyba kokiai nors vaistinių preparatų kategorijai ar visiems preparatams, jeigu nesilaikoma 42, 46, 51 ir 112 straipsnių reikalavimų.

▼M11

118a straipsnis

1. Valstybės narės nustato sankcijų, taikomų pagal šią direktyvą priimtas nacionalines nuostatas, taisykles ir imasi visų būtinų priemonių užtikrinti, kad šios sankcijos būtų taikomos. Sankcijos turi būti veiksmingos, proporcingos ir atgrasančios.

Tos sankcijos nepriklauso nuo sankcijų, taikomų pažeidus tokio paties pobūdžio ir svarbos nacionalinės teisės aktus.

2. 1 dalyje nurodytos taisyklės taikomos, *inter alia*, kai:

a) vykdoma falsifikuotų vaistų gamyba, platinimas, tarpininkavimas, importas ir eksportas, taip pat kai falsifikuoti vaistai parduodami visuomenei nuotoliniu būdu pasinaudojant informacinėmis visuomenės paslaugomis;

▼M11

b) nesilaikoma veikliųjų medžiagų gamybos, platinimo, importo ir eksporto nuostatų, nustatytų pagal šią direktyvą;

c) nesilaikoma pagalbinių medžiagų naudojimo nuostatų, nustatytų pagal šią direktyvą.

Prireikus, taikant sankcijas atsižvelgiama į riziką, kurią visuomenės sveikatai kelia falsifikuoti vaistai.

3. Valstybės narės ne vėliau kaip 2013 m. sausio 21 d. praneša Komisijai apie nacionalines nuostatas, priimtas pagal šį straipsnį, ir nedelsdamos ją informuoja apie visus vėlesnius šių nuostatų pakeitimus.

Komisija ne vėliau kaip 2018 m. sausio 21 d. pateikia ataskaitą Europos Parlamentui ir Tarybai, kurioje pateikiama valstybių narių perkėlimo į nacionalinę teisę priemonių, susijusių su šiuo straipsniu, apžvalga ir tų priemonių veiksmingumo apžvalga.

118b straipsnis

Valstybės narės organizuoja susitikimus, kuriuose dalyvauja pacientų ir vartotojų organizacijos, ir, prireikus, valstybės narės teisėsaugos pareigūnai, tam, kad galėtų pranešti visuomenei informaciją apie veiksmus, kurių ėmėsi prevencijos ir kovos su pažeidimais srityje, kovodamos su vaistų falsifikacija.

118c straipsnis

Taikydamos šią direktyvą valstybės narės imasi priemonių, būtinų užtikrinti už vaistus atsakingų kompetentingų institucijų ir muitinės institucijų bendradarbiavimą.

▼M4

119 straipsnis

Šios antraštinės dalies nuostatos taikomos homeopatiniams vaistams.

▼B

XII DALIS

NUOLATINIS KOMITETAS

▼M15

120 straipsnis

Komisijai pagal 121a straipsnį suteikiami įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus, kuriais, siekiant atsižvelgti į mokslo ir technikos pažangą, iš dalies keičiamas I priedas.

▼M4

121 straipsnis

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

▼M4

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

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

▼M15

_____

▼M4

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

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

▼M7

4. Nuolatinio komiteto darbo tvarkos taisyklės skelbiamos viešai.

▼M15

121a straipsnis

1. Įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus Komisijai suteikiami šiame straipsnyje nustatytomis sąlygomis.

2. 14 straipsnio 1 dalyje ir 22b straipsnyje, 23b straipsnyje, 46a straipsnyje, 47 straipsnyje, 52b straipsnyje, 54a straipsnyje ir 120 straipsnyje nurodyti įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus Komisijai suteikiami penkerių metų laikotarpiui nuo 2019 m. liepos 26 d. Likus ne mažiau kaip devyniems mėnesiams iki penkerių metų laikotarpio pabaigos Komisija parengia naudojimosi deleguotaisiais įgaliojimais ataskaitą. Deleguotieji įgaliojimai savaime pratęsiami tokios pačios trukmės laikotarpiams, išskyrus atvejus, kai Europos Parlamentas arba Taryba pareiškia prieštaravimų dėl tokio pratęsimo likus ne mažiau kaip trims mėnesiams iki kiekvieno laikotarpio pabaigos.

▼M16

111c straipsnio 3 ir 5 dalyse nurodyti įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus Komisijai suteikiami neribotam laikotarpiui nuo 2022 m. balandžio 20 d.

3. Europos Parlamentas arba Taryba gali bet kada atšaukti 14 straipsnio 1 dalyje ir 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a straipsniuose, 111c straipsnio 3 bei 5 dalyse ir 120 straipsnyje nurodytus deleguotuosius įgaliojimus. Sprendimu dėl įgaliojimų atšaukimo nutraukiami tame sprendime nurodyti įgaliojimai priimti deleguotuosius aktus. Sprendimas įsigalioja kitą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje* arba vėlesnę jame nurodytą dieną. Jis nedaro poveikio jau galiojančių deleguotųjų aktų galiojimui.

▼M15

4. Prieš priimdama deleguotąjį aktą Komisija konsultuojasi su kiekvienos valstybės narės paskirtais ekspertais vadovaudamasi 2016 m. balandžio 13 d. Tarpinstituciniame susitarime dėl geresnės teisėkūros ([1]) nustatytais principais.

5. Apie priimtą deleguotąjį aktą Komisija nedelsdama vienu metu praneša Europos Parlamentui ir Tarybai.

([1]) OL L 123, 2016 5 12, p. 1.

▼M16

6. Pagal 14 straipsnio 1 dalį ir 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a straipsnius, 111c straipsnio 3 bei 5 dalis ir 120 straipsnį priimtas deleguotasis aktas įsigalioja tik tuo atveju, jeigu per du mėnesius nuo pranešimo Europos Parlamentui ir Tarybai apie šį aktą dienos nei Europos Parlamentas, nei Taryba nepareiškia prieštaravimų arba jeigu dar nepasibaigus šiam laikotarpiui ir Europos Parlamentas, ir Taryba praneša Komisijai, kad prieštaravimų nereikš. Europos Parlamento arba Tarybos iniciatyva tas laikotarpis pratęsiamas dviem mėnesiais.

▼B

XIII DALIS

BENDROSIOS NUOSTATOS

▼M4

122 straipsnis

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

▼M10

2. Esant pagrįstam reikalavimui, valstybės narės 111 straipsnio 3 dalyje nurodytas ataskaitas elektroniniu būdu siunčia kitos valstybės narės kompetentingoms institucijoms arba Agentūrai.

▼M4

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

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

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

▼B

123 straipsnis

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

▼M12

2. Leidimo prekiauti turėtojas įpareigojamas nedelsiant pranešti atitinkamoms valstybėms narėms apie bet kokius veiksmus, kurių jis ėmėsi, siekdamas laikinai sustabdyti vaistų tiekimą rinkai, išimti juos iš rinkos, prašyti panaikinti leidimo prekiauti galiojimą arba neprašyti atnaujinti leidimo prekiauti ir apie tų veiksmų priežastis. Leidimo prekiauti turėtojas visų pirma paskelbia, jei tokie veiksmai grindžiami 116 straipsnyje arba 117 straipsnio 1 dalyje nustatytais motyvais.

2a. Leidimo prekiauti turėtojas pateikia pranešimą pagal šio straipsnio 2 dalį, jei imtasi veiksmų trečiojoje šalyje ir jei tokie veiksmai grindžiami bet kuria iš 116 straipsnyje arba 117 straipsnio 1 dalyje nurodytų priežasčių.

2b. Leidimo prekiauti turėtojas taip pat praneša Agentūrai, jei šio straipsnio 2 ar 2a dalyje nurodyti veiksmai yra grindžiami bet kuria iš 116 straipsnyje ar 117 straipsnio 1 dalyje nurodytų priežasčių.

2c. Agentūra nedelsdama visoms valstybėms narėms perduoda pagal 2b dalį gautus pranešimus.

▼B

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

▼M12

4. Kiekvienais metais Agentūra viešai skelbia vaistų, kuriais Sąjungoje buvo atsisakyta išduoti leidimą prekiauti, taip pat kurių leidimas buvo atšauktas arba leidimo galiojimas buvo sustabdytas ir kurių tiekimas uždraustas arba kurie pašalinti iš rinkos, sąrašą ir tokių veiksmų priežastis.

▼B

124 straipsnis

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

125 straipsnis

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

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

▼M4

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

▼B

126 straipsnis

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

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

▼M4

126a straipsnis

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

▼M10

2. Kai valstybė narė naudojasi šia galimybe, ji priima reikalingas priemones, siekdama užtikrinti, kad būtų laikomasi šios direktyvos reikalavimų, visų pirma nurodytų V, VI, VIII, IX ir XI dalyse. Valstybės narės gali nuspręsti, kad 63 straipsnio 1 ir 2 dalys netaikomos vaistams, leidimas prekiauti kuriais išduotas pagal 1 dalį.

3. Prieš išduodama tokį leidimą prekiauti valstybė narė:

a) praneša leidimo prekiauti turėtojui valstybėje narėje, kurioje leidžiama prekiauti atitinkamu vaistu, apie pasiūlymą išduoti leidimą prekiauti atitinkamu vaistu pagal šį straipsnį;

b) gali reikalauti, kad tos valstybės narės kompetentinga institucija pateiktų įvertinimo ataskaitos, nurodytos 21 straipsnio 4 dalyje, ir galiojančio leidimo prekiauti atitinkamu vaistu kopijas. Jei tos valstybės narės kompetentingos institucijos reikalaujama, ji per 30 dienų nuo reikalavimo gavimo pateikia įvertinimo ataskaitos ir leidimo prekiauti atitinkamu vaistu kopiją.

▼M4

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

▼M4

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

126b straipsnis

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

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

▼M16

126c straipsnis

1. Nukrypdamos nuo 126a straipsnio, iki 2024 m. gruodžio 31 d. Kipro ir Maltos kompetentingos institucijos dėl pagrįstų visuomenės sveikatos priežasčių gali leisti pateikti savo nacionalinei rinkai vaistą, kurio leidimas prekiauti suteiktas dėl kitų nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalių, jei nėra leidimo prekiauti arba nėra nagrinėjama pateikta leidimo prekiauti paraiška.

Kipro ir Maltos kompetentingos institucijos taip pat gali toliau palikti galioti arba iki 2024 m. gruodžio 31 d. pratęsti pagal 126a straipsnį iki 2022 m. balandžio 20 d. suteiktus leidimus prekiauti, kuriais leidžiama pateikti jų nacionalinei rinkai vaistą, kurio leidimas prekiauti suteiktas dėl kitų nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalių.

Pagal pirmą ir antrą pastraipas suteikti, pratęsti ar palikti galioti leidimai po 2026 m. gruodžio 31 d. negalioja.

2. Nukrypdamos nuo 8 straipsnio 2 dalies, Maltos ir Kipro kompetentingos institucijos gali suteikti leidimus prekiauti, kaip nurodyta šio straipsnio 1 dalyje, kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse įsisteigusiems leidimų prekiauti turėtojams.

3. Jei Kipro ar Maltos kompetentingos institucijos suteikia ar pratęsia leidimą prekiauti, kaip nurodyta 1 dalyje, jos užtikrina, kad būtų laikomasi šios direktyvos reikalavimų.

4. Prieš suteikdamos leidimą prekiauti pagal 1 dalį, Kipro ar Maltos kompetentingos institucijos:

a) praneša leidimo prekiauti turėtojui kitose nei Šiaurės Airija Jungtinės Karalystės dalyse apie pasiūlymą suteikti atitinkamo vaisto leidimą prekiauti arba pratęsti jo leidimą prekiauti pagal šį straipsnį;

b) gali paprašyti Jungtinės Karalystės kompetentingos institucijos pateikti atitinkamą informaciją, susijusią su atitinkamo vaisto leidimu prekiauti.

▼B

127 straipsnis

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

a) atsižvelgti į Pasaulio sveikatos organizacijos priimtus administracinius susitarimus;

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

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

▼M10

127a straipsnis

Kai leidimas prekiauti vaistu turi būti išduodamas pagal Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 ir Žmonėms skirtų vaistų komitetas savo nuomonėje daro nuorodą į rekomenduojamas sąlygas arba apribojimus, kaip numatyta jo 9 straipsnio 4 dalies c, ca, cb arba cc punktuose, Komisija gali priimti valstybėms narėms skirtą sprendimą šios direktyvos 33 ir 34 straipsniuose nustatyta tvarka dėl tų sąlygų ar apribojimų įgyvendinimo.

▼M4

127b straipsnis

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

▼M16

127c straipsnis

8 straipsnio 2a bei 2b dalyse, 18a straipsnyje, 20 straipsnio antroje pastraipoje, 40 straipsnio 1a bei 3a dalyse, 48 straipsnio 3 dalyje, 104 straipsnio 3a dalyje ir 126c straipsnyje nustatytos nukrypti leidžiančios nuostatos nedaro poveikio šioje direktyvoje nustatytoms leidimo prekiauti turėtojo pareigoms užtikrinti Kipro, Airijos, Maltos ar Šiaurės Airijos rinkoms pateikto vaisto kokybę, saugumą ir veiksmingumą.

127d straipsnis

1. Ne vėliau kaip 2022 m. gegužės 20 d. Kipro, Airijos, Maltos ir Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos sudaro, praneša Komisijai ir savo interneto svetainėje paskelbia vaistų, dėl kurių jos taikė ar ketina taikyti šioje direktyvoje nustatytas leidžiančias nukrypti nuostatas, sąrašą.

2. Kipro, Airijos, Maltos ir Jungtinės Karalystės, kiek tai susiję su Šiaurės Airija, kompetentingos institucijos užtikrina, kad 1 dalyje nurodytas sąrašas būtų atnaujinamas ir tvarkomas nepriklausomai, bent kas šešis mėnesius.

▼B

XIV DALIS

BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

128 straipsnis

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

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

129 straipsnis

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

130 straipsnis

Ši direktyva yra skirta valstybėms narėms.

▼M2

I PRIEDAS

▼C1

ANALITINIAI, FARMAKOTOKSIKOLOGINIAI IR KLINIKINIAI VAISTŲ TYRIMŲ STANDARTAI IR PROTOKOLAI

▼M2

TURINYS

Įvadas ir bendrieji principai

I dalis: Standartiniai reikalavimai prašymo leidimui prekiauti dokumentams

1. 1 modulis. Administracinė informacija

1.1. Turinys

1.2. Paraiškos forma

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

1.3.1. ►C1 Produkto charakteristikų santrauka ◄

1.3.2. Produkto ženklinimas ir informacinis lapelis

1.3.3. Maketai ir pavyzdžiai

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

1.4. Informacija apie ekspertus

1.5. Specialieji reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms

1.6. Rizikos aplinkai įvertinimas

2. 2 modulis. Suvestinės

2.1. Bendras turinys

2.2. Įžanga

2.3. Bendra kokybės suvestinė

2.4. Neklinikinė apžvalga

2.5. Klinikinė apžvalga

2.6. Neklinikinė suvestinė

2.7. Klinikinė suvestinė

3. 3 modulis. Cheminė, farmacinė ir biologinė informacija apie vaistą, kuriame yra cheminių ir (arba) biologinių veikliųjų medžiagų

3.1. Formatas ir pristatymas

3.2. Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai

3.2.1. Veiklioji medžiaga (-os)

3.2.1.1. Bendra ir papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas

3.2.1.2. Veikliosios medžiagos (-ų) gamybos procesas

3.2.1.3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas

3.2.1.4. Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė

3.2.1.5. Naudojami standartai arba medžiagos

3.2.1.6. ►C1 Veikliosios medžiagos talpyklė ir uždarymo sistema ◄

3.2.1.7. Veikliosios medžiagos (-ų) stabilumas

3.2.2. Gatavas vaistas

3.2.2.1. Gatavo vaisto aprašymas ir sudėtis

3.2.2.2. ►C1 Farmacinė raida ◄

3.2.2.3. Gatavo vaisto gamybos procesas

3.2.2.4. Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė

3.2.2.5. Gatavo vaisto kontrolė

3.2.2.6. Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos

3.2.2.7. ►C1 Gatavo vaisto talpyklė ir uždarymo sistema ◄

3.2.2.8. Gatavo vaisto stabilumas

4. 4 modulis. Neklinikinės ataskaitos

4.1. Forma ir pateikimas

4.2. Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai

4.2.1. Farmakologija

▼M2

4.2.2. Farmakologinė kinetika

4.2.3. Toksikologija

5. 5 modulis. Klinikinių tyrimų ataskaitos

5.1. Forma ir pateikimas

5.2. Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai

5.2.1. Biofarmacinių tyrimų ataskaitos

5.2.2. Tyrimų, susijusių su žmogiškos kilmės biomedžiagų naudojimu farmakokinetikoje, ataskaitos

5.2.3. Žmonių farmakokinetikos tyrimų ataskaitos

5.2.4. Žmonių farmakodinaminių tyrimų ataskaitos

5.2.5. Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos

5.2.5.1. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, susijusių su paskelbtomis indikacijomis, ataskaitos

5.2.5.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus iš daugiau nei vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos

5.2.6. Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos

5.2.7. Susirgimų ataskaitų formos ir atskirų pacientų sąrašai

II dalis: Konkretūs leidimo prekiauti dokumentai ir reikalavimai

1. ►C1 Pripažintas medicininis vartojimas ◄

2. Iš esmės panašūs vaistai

3. Papildomi duomenys, būtini ypatingomis sąlygomis

4. Panašūs biologiniai vaistai

5. Pastovių derinių vaistai

6. Dokumentacija paraiškoms išimtinėmis aplinkybėmis

7. Įvairiarūšės paraiškos leidimui prekiauti

III dalis: Konkretūs vaistai

1. Biologiniai vaistaiv

1.1. Išskirti iš plazmos vaistai

1.2. Vakcinos

2. Radioaktyvūs preparatai ir prekursoriai

2.1. Radioaktyvūs preparatai

2.2. Radioaktyvių preparatų prekursoriai, skirti žymėjimui radioizotopais

3. Homeopatiniai vaistai

4. Vaistinių žolių vaistaic

5. Reti vaistai

IV dalis: Pažangiosios terapijos vaistai

1. Įvadas

2. Sąvokų apibrėžtys

2.1. Genų terapijos vaistas

2.2. Somatinių ląstelių terapijos vaistas

3. Specialieji 3 modulio reikalavimai

3.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

3.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

3.2.1. Įvadas: gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos

3.2.1.1. Genų terapijos vaistas, kuriame yra rekombinacinės nukleorūgšties seka (-ų) arba genetiškai modifikuotas (-ų) organizmas (-ų) arba virusas (-ų)

3.2.1.2. Genų terapijos vaistas, kuriame yra genetiškai modifikuotų ląstelių

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼M2

3.2.1.5.

3.2.2. Specialieji reikalavimai

3.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams

3.3.1. Įvadas: gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos

3.3.2. Specialieji reikalavimai

3.3.2.1. Pradinės medžiagos

3.3.2.2. Gamybos procesai

3.3.2.3. Savybių apibūdinimas ir kontrolės strategija

3.3.2.4. Pagalbinės medžiagos

3.3.2.5. Vaistų kūrimo tyrimai

3.3.2.6. Papildoma medžiaga

3.4. Specialieji reikalavimai, taikomi pažangiosios terapijos vaistams, kuriuose yra prietaisų

3.4.1. Pažangiosios terapijos vaistai, kuriuose yra prietaisų, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 7 straipsnyje

3.4.2. Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistas, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies d punkte

4. Specialieji 4 modulio reikalavimai

4.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

4.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

4.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams

4.3.1. Farmakologija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toksikologija

5. Specialieji 5 modulio reikalavimai

5.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

5.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

5.2.1. Žmogaus farmakokinetiniai tyrimai

5.2.2. Žmogaus farmakodinaminiai tyrimai

5.2.3. Saugumo tyrimai

5.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams

5.3.1. Somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos (-ų) veikliosios (-ųjų) biomolekulės (-ių) gamyba

5.3.2. Somatinių ląstelių terapijos vaistų sudedamųjų dalių biologinis pasiskirstymas, persistencija ir ilgalaikis įsitvirtinimas

5.3.3. Saugumo tyrimai

5.4. Specialieji reikalavimai, taikomi audinių inžinerijos preparatams

5.4.1. Farmakokinetiniai tyrimai

5.4.2. Farmakokinetiniai tyrimai

5.4.3. Saugumo tyrimai

▼M2

Įvadas ir bendrieji principai

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

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

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

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

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

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

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

([1]) Tarptautinė techninių reikalavimų žmonėms skirtų vaistų registracijai derinimo konferencija.

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

▼M2

8) Visi Europos bendrijoje atliekami klinikiniai tyrimai turi atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB reikalavimus dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su žmonių vartojamų vaistų ir su tinkamų klinikinių tyrimų įdiegimu, derinimo ([1]). Vertinant paraišką turi būti atsižvelgta į klinikinius tyrimus, darytus ne Europos bendrijoje, susijusius su vaistais, kuriuos numatoma vartoti Europos bendrijoje, planuojant, įdiegiant ir paminint ataskaitose tinkamus klinikinius tyrimus ir etinius principus, atitinkančius Direktyvos 2001/20/EB nuostatas. Jie atliekami laikantis etinių principų, atspindinčių, pavyzdžiui, Helsinkio deklaraciją.

9) Neklinikiniai (farmatoksikologiniai) tyrimai atliekami laikantis nuostatų, atitinkančių Tarybos direktyvas: 87/18/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu bei jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikrinimu, suderinimo ([2]) ir 88/320/EEB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) kontrolės ir įvertinimo ([3]).

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

11) Norint kontroliuoti naudos ir rizikos įvertinimą, bet kokia nauja informacija, kurios nėra paraiškoje, ir visa informacija apie vaistų pavojingumo stebėjimą pateikiama kompetentingai institucijai. Davus leidimą prekiauti, bet kokie dokumentų duomenų pasikeitimai pateikiami kompetentingoms institucijoms Komisijos reglamentų (EB) Nr. 1084/2003 ([4]) ir (EB) Nr. 1085/2003 ([5]) numatyta tvarka arba, jei tiesiogiai susiję, valstybinių reikalavimų numatyta tvarka, taip pat Komisijos leidinio „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 9 tome numatyta tvarka.

Šis priedas suskirstytas į keturias dalis:

▼C1

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

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

▼M2

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

([1]) OL L 121, 2001 5 1, p. 34.
([2]) OL L 15, 1987 1 17, p. 29.
([3]) OL L 145, 1988 6 11, p. 35.
([4]) OL L 159, 2003 6 27, p. 1.
([5]) OL L 159, 2003 6 27, p. 24.

▼M2

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

I DALIS

STANDARTINIAI REIKALAVIMAI PRAŠYMO LEIDIMUI PREKIAUTI DOKUMENTAMS

1. 1 MODULIS. ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA

1.1. **Turinys**

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

1.2. **Paraiškos forma**

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

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

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

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

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

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

1.3.1. ►C1 *Produkto charakteristikų santrauka*

Pareiškėjas pasiūlo produkto charakteristikų santrauką 11 straipsnyje nustatyta tvarka. ◄

1.3.2. *Vaisto ženklinimas ir informacinis lapelis*

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

1.3.3. *Maketai ir pavyzdžiai*

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

▼M2

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

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

1.4. **Informacija apie ekspertus**

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

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

1.5. **Konkretūs reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms**

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

1.6. **Rizikos aplinkai įvertinimas**

Jei įmanoma, į paraiškas leidimui prekiauti įtraukiama rizikos aplinkai apžvalga, kurioje įvertinama galima rizika aplinkai dėl vaisto vartojimo ir (arba) pašalinimo ir pateikiami pasiūlymai atitinkamoms ženklinimo nuostatoms parengti. Atsižvelgiama į riziką aplinkai, susijusį su vaistų, turinčių arba sudarytų iš GMO (genetiškai modifikuoti organizmai), gamyba, kaip apibrėžta 2001 m. kovo 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/18/EB dėl genetiškai modifikuotų organizmų apgalvoto išleidimo į aplinką ir panaikinanti Tarybos direktyvą 90/220/EEB ([1]), 2 straipsnyje.

Informacija apie riziką aplinkai sudaro 1 modulio priedą.

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

Informaciją sudaro:

— įvadas,

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

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

([1]) OL L 106, 2001 4 17, p. 1.

▼M2

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

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

— atitinkamos visuomenės informavimo priemonės.

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

2. 2 MODULIS. SUVESTINĖS

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

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

Informacija, esanti 2 dalyje, pateikiama informacijos pareiškėjams 2 tome nustatyta tvarka, kuri apibrėžia formatą, turinį ir numeracijos sistemą. Apžvalgos ir suvestinės atitinka šiuos pagrindinius principus ir reikalavimus:

2.1. **Bendras turinys**

2 modulyje yra 2–5 moduliuose pateiktos mokslinių dokumentų turinys.

2.2. **Įžanga**

Pateikiama informacija apie farmakologinę klasę, veiklos būdą ir siūlomą klinikinį vaisto, kuriam pageidaujama gauti leidimą prekiauti, vartojimą.

2.3. **Bendra kokybės suvestinė**

Bendroje kokybės suvestinėje pateikiama informacijos, susijusios su cheminiais, farmaciniais ir biologiniais duomenimis, apžvalga.

Akcentuojami patys svarbiausi su kokybės klausimais susiję parametrai ir rezultatai bei pateisinančios aplinkybės tais atvejais, kai nesilaikoma atitinkamų rekomendacijų. Šiame dokumente vadovaujamasi atitinkamų išsamių duomenų, pateikiamų 3 dalyje, apimtimi ir metmenimis.

2.4. **Neklinikinė apžvalga**

Reikia integruoto ir kritiško neklinikinio vaisto skyrimo gyvūnams (*in vitro*) nustatymo įvertinimo. Aptariami ir pagrindžiami bandymų strategija bei nukrypimas nuo atitinkamų rekomendacijų.

Išskyrus biologinius vaistus, atliekamas priemaišų ir skilimo produktų bei galimo farmakologinio ir toksikologinio poveikio įvertinimas. Aptariami bet kokie medžiagos, naudotos neklinikiniams tyrimams, ir pardavimui ruošiamo vaisto neatitikimai: chiralumo, cheminės formos ir priemaišų apibūdinimo skirtumai.

▼M2

Biologinių vaistų atveju įvertinamas medžiagos, naudotos neklinikiniams tyrimams bei klinikiniams tyrimams, palyginamumas su vaistu, ruošiamu pardavimui.

Bet kokia nauja pagalbinė vaistą sudaranti dalis tampa ypatingo saugumo įvertinimo objektu.

Apibrėžiamos vaisto charakteristikos, gautos atliekant neklinikinius tyrimus, ir pateikiamos išvados apie vaisto saugumą, skirtos numatomiems klinikiniams bandymams su žmonėmis.

2.5. **Klinikinė apžvalga**

Klinikinėje apžvalgoje numatoma pateikti kritinę klinikinių duomenų analizę, įtrauktą į 5 dalies klinikinę suvestinę. Pateikiamas požiūris į klinikinį vaisto tobulinimą, įskaitant kritinius tyrimų projektus, su tuo susijusius sprendimus ir tyrimų atlikimą.

Trumpa klinikinių duomenų apžvalga, įskaitant svarbius apribojimus ir naudos bei rizikos tyrimus, kurie remiasi klinikinių tyrimų išvadomis. Reikia įvertinti siūlomos dozės veiksmingumo ir saugumo duomenis ir planuojamas indikacijas ir nustatyti, kaip vaisto charakteristikos leistų padidinti naudą ir susidoroti su rizika.

Paaiškinami veiksmingumo arba saugumo klausimai, su kuriais susiduriama tobulinant vaistą, taip pat neišspręsti klausimai.

2.6. **Neklinikinė suvestinė**

Farmakologijos, farmakinetikos ir toksikologijos tyrimų su gyvūnais (*in vitro*) rezultatai pateikiami faktais, išdėstytais suvestinių lentelėse, kurios surašomos tokia tvarka:

— Įžanga

— Farmakologinė suvestinė raštu

— Farmakologinės suvestinės lentelė

— Farmakinetinė suvestinė raštu

— Farmakinetinės suvestinės lentelė

— Toksikologinė suvestinė raštu

— Toksikologinės suvestinės lentelė

2.7. **Klinikinė suvestinė**

Pateikiama išsami klinikinės informacijos apie vaistą faktų suvestinė, įtraukta į 5 modulį. Ji apima biofarmacijos tyrimų rezultatus, klinikinių farmakologijos tyrimų ir klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų rezultatus. Reikia trumpos atskirų tyrimų apžvalgos.

Apibendrinta klinikinė informacija pateikiama taip:

— Biofarmacijos ir susijusių analitinių būdų suvestinė

— Klinikinių farmakologinių tyrimų suvestinė

— Klinikinio veiksmingumo suvestinė

— Klinikinio saugumo suvestinė

— Trumpa atskirų tyrimų apžvalga

▼M2

3. 3 MODULIS. CHEMINĖ, FARMACINĖ IR BIOLOGINĖ INFORMACIJA APIE VAISTĄ, KURIAME YRA CHEMINIŲ IR (ARBA) BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ

3.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 3 modulio bruožai yra tokie:

— Turinys

— Duomenys

— *Veiklioji medžiaga*

Bendra informacija

— Nomenklatūra

— Struktūra

— Bendros savybės

Gamyba

— Gamintojas (-ai)

— Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas

— Medžiagų kontrolė

— Svarbiausių etapų ir tarpinių junginių kontrolė

▼C1

— Proceso validacija ir (arba) įvertinimas

▼M2

— Gamybos proceso tobulinimas

Apibūdinimas

— Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

— Priemaišos

Veikliųjų medžiagų kontrolė

— Specifikacija

— Analizės atlikimo metodika

▼C1

— Analizės metodikų validacija

— Gamybos serijos analizė

▼M2

— Specifikacijos derinimas

Informacija apie standartus arba duomenis

Talpyklų uždarymo sistema

▼C1

Stabilumas

— Stabilumo santrauka ir išvados

— Poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo

— Duomenys apie stabilumą

▼M2

— *Gatavas vaistas*

Vaisto aprašymas ir sudėtis

▼C1

Farmacinė raida

▼M2

— Vaisto sudėtis

— Veikliosios medžiagos

— Pagalbinės vaistą sudarančios dalys

— Vaistas

▼C1

— Formuluotės plėtotė

▼M2

— Pertekliniai kiekiai

— Fizikinės-cheminės ir biologinės ypatybės

— Gamybos proceso vystymas

— Talpyklų uždarymo sistema

— Mikrobiologinės savybės

— Suderinamumas

▼M2

Gamyba

— Gamintojas (-ai)

▼C1

— Gamybos serijos formulė

▼M2

— Gamybos proceso ir kontrolės aprašymas

▼C1

— Kritinių gamybos etapų ir tarpinių junginių kontrolė

— Proceso validacija ir (arba) įvertinimas

▼M2

Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė

— Specifikacija (-os)

— Analizės atlikimo metodika

▼C1

— Analizės metodikų validacija

▼M2

— Specifikacijos derinimas

— Žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinės vaistą sudarančios dalys

— Naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalys

Gatavo vaisto kontrolė

— Specifikacija (-os)

— Analizės atlikimo metodika

▼C1

— Analizės metodikų validacija

— Gamybos serijos analizė

▼M2

— Priemaišų apibūdinimas

— Specifikacijos (-ų) derinimas

Informacija apie standartus arba duomenis

Talpyklų uždarymo sistema

▼C1

Stabilumas

— Stabilumo santrauka ir išvados

— Poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo

— Duomenys apie stabilumą

▼M2

— *Priedai*

— Infrastruktūra ir įrengimai (biologiniams vaistams)

— Papildomų medžiagų saugumo įvertinimas

— Pagalbinės vaistą sudarančios dalys

— *Papildoma Europos bendrijos informacija*

▼C1

— Vaisto gamybos proceso validacijos tvarka

▼M2

— Medicinos įtaisas

▼M2

— Tinkamumo sertifikatas (-ai)

— Vaistai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogiškos ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)

— Bibliografinės nuorodos

3.2. **Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai**

1) Pateikiami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys turi apimti informaciją apie veikliąją medžiagą (-as), taip pat informaciją, susijusią su gatavu vaistu: ►C1 raida, gamybos procesas, apibūdinimas ir savybės, kokybės kontrolės procedūros ir reikalavimai, stabilumas, sudėties aprašymas ir gatavo vaisto pateikimas. ◄

2) Pateikiamos dvi pagrindinės informacijos dalys, susijusios su veikliąja medžiaga (-omis) ir su gatavu vaistu.

3) Šioje dalyje turi būti pateikiama papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas, naudotas veikliosios medžiagos (-ų) gamybai, ir apie pagalbines vaistą sudarančias dalis, ►C1 įtrauktas į gatavo vaisto formuluotę. ◄

4) Reikia smulkiai aprašyti visą darbo tvarką ir būdus, naudojamus veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto gamybai ir kontrolei, kad būtų galima juos pakartoti kompetentingo organo atliekamų kontrolinių tyrimų metu. Visų kontrolinių tyrimų darbo tvarka turi atitikti esamą mokslo pažangos lygį ir būti įteisinta. ►C1 Reikia pateikti validacijos rezultatus. ◄ Jeigu atliekami kontroliniai tyrimai įtraukti į Europos farmakopėją, šis aprašymas pakeičiamas atitinkamomis nuorodomis į monografiją (-as) ir bendruosius skyrius.

5) Europos farmakopėjos monografijos taikomos visoms jose esančios medžiagoms, preparatams ir farmacinėms formoms. Kitoms medžiagoms kiekviena valstybė narė gali reikalauti laikytis valstybinės farmakopėjos.

Tais atvejais, kai medžiaga paruošta pagal Europos farmakopėją arba valstybės narės farmakopėją, taikant metodą, numatantį priemaišų, kurios neminimos farmakopėjos monografijoje, galimybę, turi būti pateikiama informacija apie šias priemaišas ir jų maksimalias leistinas vertes bei tinkamą tyrimų metodą joms nustatyti. Tais atvejais, kai Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje esanti specifikacija gali būti nepakankama medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš leidimo prekiauti gavėjo tinkamesnės specifikacijos. Kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Leidimo prekiauti gavėjas pateikia šios farmakopėjos institucijoms išsamius tariamo netinkamumo įrodymus ir taikomas papildomas specifikacijas.

►C1 Tais atvejais, kai analizės metodikos yra pateikiamos Europos farmakopėjoje, ◄ šis aprašymas kiekviename atitinkamame skyriuje pakeičiamas tikslia nuoroda į monografiją (-as) arba bendrąjį skyrių (-us).

▼M2

6) Tais atvejais, kai pradinės ir žaliavinės vaistinės medžiagos, veiklioji medžiaga (-os) arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) nėra aprašytos nei Europos farmakopėjoje, nei valstybės narės farmakopėjoje, gali būti pripažintas atitikimas trečiosios šalies farmakopėjos monografijai. ►C1 Tokiais atvejais pareiškėjas pateikia monografijos kopiją kartu su joje pateikiamų analizės metodikų validacija ir, jei reikia, verstu tekstu. ◄

7) Kai veiklioji medžiaga ir (arba) žaliavinė ir pradinė vaistinė medžiaga arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) yra Europos farmakopėjos monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti tinkamumo sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, ir pateikti jį atitinkamame šios dalies skirsnyje. Šie Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo sertifikatai turėtų pakeisti atitinkamus šio modulio atitinkamuose skirsniuose aprašytus duomenis. Gamintojas raštu pateikia pareiškėjui garantiją, kad gamybos procesas nebuvo keičiamas Europos vaistų kokybės direktoratui išdavus tinkamumo sertifikatą.

8) Tiksliai nustatytai veikliajai medžiagai veikliosios medžiagos gamintojas arba pareiškėjas gali paruošti atskirus

i) išsamaus gamybos proceso aprašymo;

ii) kokybės kontrolės gamybos metu ir

iii) ►C1 proceso validacijos ◄

dokumentus, kuriuos veikliosios medžiagos gamintojas pateikia tiesiai kompetentingai institucijai kaip pagrindinį veikliųjų medžiagų sąrašą.

Šiuo atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis, kurių šiam gali prireikti prisiimant atsakomybę už vaistą. ►C1 Gamintojas raštu patvirtina pareiškėjui, kad jis užtikrins kiekvienos gamybos serijos vientisumą ◄ ir neįspėjęs pareiškėjo nekeis gamybos proceso arba vaisto specifikacijų. Kompetentingoms institucijoms pateikiami tokius pakeitimus apibūdinantys dokumentai ir išsami informacija; šie dokumentai ir išsami informacija taip pat pateikiami pareiškėjui, jei jie susiję su ginčytina veikliosios medžiagos sąrašo dalimi.

9) Konkrečios priemonės, susijusios su gyvūnų spongiforminės encefalopatijos užkrato (medžiagos iš atrajojančių gyvūnų) perdavimo prevencija: kiekvienu gamybos proceso etapu pareiškėjas parodo, ar medžiagos atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje. Įrodant, kad vaistas atitinka minėtas Rekomendacijas, pateikiamas jo tinkamumo pagal atitinkamą Europos farmakopėjos monografiją sertifikatas, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, arba pateikiami tokį tinkamumą įrodantys moksliniai duomenys.

10) Atitinkamuose nurodymuose, bendrose Europos farmakopėjos monografijose ir bendruose skyriuose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie galimo užteršimo virusinės ar nevirusinės kilmės atsitiktinėmis medžiagomis rizikos įvertinimą.

11) Smulkiai aprašomi bet kokie specialūs aparatai arba įranga, kuri gali būti naudojama bet kuriame vaisto gamybos ir gamybos kontrolės etape.

▼**M13**

12) Kai pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) 2017/745 ([1]) 1 straipsnio 8 dalies antrą pastraipą arba 1 straipsnio 9 dalies antrą pastraipą gaminys yra reglamentuojamas šia direktyva, į leidimo prekiauti dokumentų rinkinį įtraukiami medicinos priemonės dalies atitikties to reglamento I priede nustatytiems atitinkamiems bendriesiems saugos ir veiksmingumo reikalavimams įvertinimo rezultatai, jei jie turimi, pateikti gamintojo ES atitikties deklaracijoje arba atitinkamame sertifikate, kurį išdavė notifikuotoji įstaiga, kad ant medicinos priemonės būtų galima pritvirtinti CE ženklą.

Jei į dokumentų rinkinį nėra įtraukti pirmoje pastraipoje nurodyti atitikties įvertinimo rezultatai ir kai pagal Reglamentą (ES) 2017/745 notifikuotoji įstaiga turi dalyvauti priemonės (jei naudojama atskirai) atitikties vertinime, institucija reikalauja, kad pareiškėjas pateiktų nuomonę dėl priemonės dalies atitikties to reglamento I priede nustatytiems atitinkamiems bendriesiems saugos ir veiksmingumo reikalavimams, kurią pateikė pagal tą reglamentą dėl atitinkamo priemonės tipo paskirta notifikuotoji įstaiga.

▼**M2**

3.2.1. *Veiklioji medžiaga (-os)*

3.2.1.1. Bendra ir papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas

a) Pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos nomenklatūrinį žymėjimą, įskaitant rekomenduojamą tarptautinį bendrinį pavadinimą (TBP), jei reikia, Europos farmakopėjos pavadinimą, cheminį pavadinimą (-us).

Pateikiama struktūrinė formulė, įskaitant santykinę ir absoliučią stereochemiją, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė. Biotechnologiniams vaistams, jei būtina, pateikiama amino rūgščių sekos schema ir santykinė molekulinė masė.

Pateikiamas fizikos ir chemijos ir kitų atitinkamų veikliosios medžiagos ypatybių sąrašas, įskaitant biologinių vaistų biologinį veikimą.

b) Priede minimos pradinės vaistinės medžiagos, tai visos medžiagos, iš kurių pagaminama arba ekstrahuojama veiklioji medžiaga.

Biologinių vaistų pradinės vaistinės medžiagos – tai visos biologinės kilmės medžiagos, pavyzdžiui, mikroorganizmai, augalų arba gyvūnų organai ir audiniai, žmonių ar gyvūnų ląstelės ar skysčiai (įskaitant kraują ir plazmą) ir biotechnologiniu būdu sukurtos ląstelės (ląstelių substratai, nesvarbu, ar rekombinaciniai, ar ne, įskaitant pirmines ląsteles).

Biologinis vaistas – tai produktas, kurio veiklioji medžiaga yra biologinė medžiaga. Biologinė medžiaga – tai medžiaga, kuri pagaminta ar ekstrahuota iš biologinio šaltinio ir kurios apibūdinimas ir kokybės nustatymas siejamas tiek su fizikos, chemijos, biologijos tyrimais, tiek ir su gamybos procesu ir gamybos kontrole. Biologiniais vaistais laikomi šie vaistai: imunologiniai vaistai ir vaistai, išskirti iš žmogaus kraujo ir plazmos 1 straipsnio 4 ir 10 dalyse nustatyta tvarka; vaistai, išvardyti Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 priedo A dalyje; pažangaus gydymo vaistai, apibrėžti šio priedo IV dalyje.

([1]) 2017 m. balandžio 5 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2017/745 dėl medicinos priemonių, kuriuo iš dalies keičiama Direktyva 2001/83/EB, Reglamentas (EB) Nr. 178/2002 ir Reglamentas (EB) Nr. 1223/2009, ir kuriuo panaikinamos Tarybos direktyvos 90/385/EEB ir 93/42/EEB (OL L 117, 2017 5 5, p. 1).

▼M2

Visos kitos medžiagos, naudojamos gaminti arba ekstrahuoti veikliąją (-ąsias) medžiagą (-as), bet iš kurių tiesiogiai veiklioji medžiaga neišskiriama, pavyzdžiui, reagentai, mitybinė terpė, serumas iš veršiuko embriono, priedai ir chromatografijoje naudojamos buferinės medžiagos, ir t. t. vadinamos žaliavinėmis medžiagomis.

3.2.1.2. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) gamybos procesas

a) Veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymas parodo pareiškėjo įsipareigojimą gaminti veikliąją medžiagą. Tam, kad gamybos procesas ir jo kontrolė būtų tiksliai aprašyti, agentūra išspausdina atitinkamas rekomendacijas.

b) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir nurodoma, kokiu proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Pateikiama informacija, parodanti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Išvardijamos žaliavinės medžiagos, aprašoma šių medžiagų kokybė ir kontrolė.

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, įskaitant rangovus, vardas, adresas ir atsakomybė, be to, kiekviena gamybai pasiūlyta vieta arba patalpos, naudojamos medžiagoms gaminti arba tirti.

c) Šie papildomi reikalavimai taikomi biologiniams vaistams

Apibūdinama pradinių vaistinių medžiagų kilmė ir istorija ir pateikiami atitinkami dokumentai.

Atsižvelgdamas į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos pernešimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad veiklioji medžiaga atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Kai naudojami ląstelių bankai, parodoma, kad ląstelių charakteristikos nuo jų naudojimo pradžios ir vėliau nepakito.

►C1 Pasėlių medžiagų, ląstelių bankų, serumo arba ◄ plazmos fondų ir kitų biologinės kilmės medžiagų pradinės vaistinės medžiagos, iš kurių gautos išvardytosios medžiagos, turi būti, jei tik įmanoma, ištirtos, ar jose nėra atsitiktinių medžiagų.

Jei potencialių atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos arba ►C1 inaktyvuojamos, be to, tai turi būti validuojama. ◄

▼C1

Kai įmanoma, vakcinos gamyba grindžiama pasėlių serijų sistema ir įkurtais ląstelių bankais. Bakterinėms ir virusinėms vakcinoms užkrečiamų medžiagų charakteristikos parodomos tiriant pasėlius. Gyvoms vakcinoms papildomai turi būti parodytas jų susilpnintų charakteristikų stabilumas pasėliuose; jei šio įrodymo nepakanka, susilpnintos charakteristikos parodomos ir gamybos metu.

▼M2

Apibūdinami iš žmogaus kraujo arba plazmos išskirti vaistai: apibūdinama jų pradinių vaistinių medžiagų kilmė, paėmimo kriterijai bei procedūros, transportavimas ir laikymas bei pateikiami dokumentai šio priedo III dalyje nustatyta tvarka.

Apibūdinamos gamybos patalpos ir įranga.

▼M2

d) Reikalaujama pateikti informaciją apie palankius kriterijus ir tyrimus, atliktus kiekvienu kritiniu etapu, informaciją apie tarpinių junginių kokybę ►C1 ir kontrolę ir proceso validaciją ir (arba) įvertinimo tyrimus. ◄

e) Jei patogeniškų atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos ►C1 ir (arba) inaktyvuojamos, be to, tai turi būti validuota skirsnyje, kuriame kalbama apie saugos nuo virusų įvertinimą. ◄

f) Apibūdinami ir aptariami veikliąją medžiagą kuriant atsiradę esminiai gamybos proceso ir (arba) gamybos vietos pakeitimai.

3.2.1.3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas

Pateikiami duomenys, apibūdinantys veikliosios medžiagos (-ų) struktūrą ir kitas charakteristikas.

Remiantis fizikos ir chemijos ir (arba) imunochemijos ir (arba) biologiniais metodais, patvirtinama veikliosios medžiagos (-ų) struktūra, taip pat pateikiama informacija apie priemaišas.

3.2.1.4. Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė

Pateikiamos išsamios įprastinės veikliosios medžiagos (-ų) kontrolės nuostatos ir pateisinimas, kodėl pasirinktos būtent šios nuostatos, ►C1 be to, analizės metodai ir jų validacija. ◄

Pateikiami atskirų vaistų grupių, pagamintų kūrimo etape, kontrolės rezultatai.

3.2.1.5. Pamatiniai standartai arba medžiagos

Smulkiai apibūdinami paruošiamieji darbai ir identifikuojami standartai. Jei tinka, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga.

3.2.1.6. Veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistema

Pateikiamas veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistemos (-ų) apibūdinimas ir specifikacijos.

3.2.1.7. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) stabilumas

a) Sudaroma atliktų tyrimų rūšių, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė.

b) Tinkama forma pateikiami tikslūs stabilumo tyrimų rezultatai, ►C1 įskaitant informaciją apie analizės metodikas, naudotas duomenims gauti, šių metodikų validaciją. ◄

c) ►C1 Pateikiamas poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo. ◄

3.2.2. *Gatavas vaistas*

3.2.2.1. Gatavo vaisto aprašymas ir jo sudėtis

Pateikiamas gatavo vaisto aprašymas ir jo sudėtis. Informacija apima farmacinių formų apibūdinimą ir sudėtį, įskaitant visas sudedamąsias gatavo vaisto dalis, jų kiekį mato vienete, toliau išvardytų medžiagų sudedamųjų dalių funkcijas:

— veikliosios medžiagos (-ų),

— bet kokios kilmės ir kiekio pagalbinių vaistą sudarančių sudedamųjų dalių įskaitant dažiklius, konservantus, pagalbines medžiagas, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, medžiagas, suteikiančias skonį ir kvapą, ir kt.,

▼C1

— vaistų, skirtų nuryti ar kitaip duoti pacientui, apvalkalų (kietos kapsulės, minkštos kapsulės, tiesiosios žarnos kapsulės, dengtos tabletės, plėvele dengtos tabletės ir kt.) sudedamųjų medžiagų,

— ši informacija papildoma bet kokiais duomenimis, susijusiais su talpyklos tipu ir, jei reikia, jos uždarymo būdu, kartu pateikiant duomenis apie įtaisus, kuriuos naudojant vaistas bus vartojamas arba įvedamas ir kurie bus tiekiami kartu su vaistu.

Apibūdinant sudedamąsias vaisto dalis remiamasi įprastinėmis sąvokomis, nepaisant kitų 8 straipsnio 3 dalies c punkto reikalavimų:

— medžiagos, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje arba, jei taip nėra, valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, apibūdinamos pagal pagrindinį pavadinimą atitinkamoje monografijoje su nuoroda į naudojamą farmakopėją,

— kitoms medžiagoms apibūdinti užrašomas tarptautinis bendrinis pavadinimas (TBP), kurį rekomenduoja Pasaulio sveikatos organizacija arba, jei jo nėra, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio bendrinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją,

— dažikliams žymėti naudojamas „E“ ženklas, kuris šioms medžiagoms priskirtas 1977 m. gruodžio 12 d. Tarybos direktyva 78/25/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su dažikliais, kurių gali būti dedama į vaistus, suderinimo ([1]) ir (arba) 1994 m. birželio 30 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 94/36/EB dėl dažiklių naudojimo maisto produktuose ([2]).

Norint pateikti gatavo vaisto veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) kiekybinę sudėtį, reikia, atsižvelgiant į dominančių medikamentų formą, nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos masę arba vienai dozei, arba masės ar tūrio vienetui.

Mišinių arba derivatų formą turinčios aktyviosios medžiagos nustatomos tik pagal jų bendrąją masę ir, jeigu reikia, arba yra svarbu, pagal aktyviųjų vienetų arba molekulių vienetų masę.

Jei turintis veikliosios medžiagos vaistas pirmą kartą bet kurioje valstybėje narėje yra leidimo prekiauti paraiškos objektas, jo veikliosios medžiagos, kuri yra druska arba hidratas, kiekybinė sudėtis išreiškiama molekulės dalelės arba dalelių mase. Visų vėliau valstybėse narėse patvirtintų vaistų kiekybinė sudėtis išreiškiama tuo pačiu būdu tai pačiai veikliajai medžiagai.

Jei medžiagos neįmanoma apibūdinti pagal molekules, naudojami biologinį aktyvumą žymintys sutartiniai vienetai. Pasaulio sveikatos organizacijos numatytais atvejais naudojamas tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas. Jei tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.

([1]) OL L 11, 1978 1 14, p. 18.
([2]) OL L 237, 1994 9 10, p. 13.

▼M2

3.2.2.2. ►C1 Farmacinė raida ◄

▼C1

Šiame skyriuje pateikiama informacija apie tyrimus, siekiant nustatyti, kad farmacinė forma, formuluotė, gamybos procesas, talpyklės uždarymo sistema, mikrobiologinės savybės ir vartojimo instrukcijos yra tinkami numatomai paskirčiai, apibrėžtai paraiškos leidimui prekiauti dokumentuose.

▼M2

Šiame skyriuje apibūdinami tyrimai skiriasi nuo įprastinių kontrolės būdų, atliekamų specifikacijoje nustatyta tvarka. ►C1 Identifikuojami ir apibūdinami kritiniai formuluotės parametrai ir procesų ypatumai, kurie gali būti svarbūs atgaminant serijas ◄, vaisto veiksmingumui ir kokybei. Jei reikia, iš paraiškos leidimui prekiauti dokumentų prie atitinkamų skirsnių pridedami papildomi duomenys: prie 4 dalies skirsnių (neklinikinių tyrimų ataskaitos) ir prie 5 dalies skirsnių (klinikinių tyrimų ataskaitos).

a) Pateikiami dokumentai apie veikliosios medžiagos suderinamumą su pagalbinėmis vaistą sudarančiomis dalimis ir pagrindinės veikliosios medžiagos fizikinės ir cheminės charakteristikos, kurios gali turėti įtakos gatavo vaisto veiksmingumui ir suderinamumui su įvairiomis veikliosiomis medžiagomis kombinuotuose produktuose.

b) Pateikiami dokumentai apie pagalbinių vaistą sudarančių dalių parinkimą, visų pirma pagal jų funkcijas ir koncentraciją.

c) Atsižvelgiant į jo įvedimo ir naudojimo būdus, aprašomas gatavo vaisto sukūrimas.

d) ►C1 Bet kokie pertekliniai kiekiai formuluotėje(-ėse) turi būti pagrįsti. ◄

e) Jei gatavo vaisto veiksmingumo parametrai siejasi su jo fizikinėmis, cheminėmis ir biologinėmis ypatybėmis, tai nurodoma ir patvirtinama dokumentais.

f) Pateikiama informacija apie gamybos proceso parinkimą ir optimizavimą, kartu nurodomi pagrindinių klinikinių partijų gamybos proceso (-ų) ir gatavo vaisto gamybos proceso skirtumai.

g) ►C1 Pateikiami dokumentai apie talpyklės ir jos uždarymo sistemos tinkamumą gatavam vaistui sandėliuoti, transportuoti ir vartoti. Gali reikėti įvertinti galimą vaisto ir talpyklės sąveiką. ◄

h) ►C1 Nesterilių ir sterilių produktų farmacinių formų specifinės mikrobiologinės savybės bei jų dokumentai turi atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus. ◄

i) Pateikiami dokumentai apie gatavo vaisto suderinamumą su skiedikliu (-iais) arba naudojamais dozavimo įtaisais, kad etiketėse būtų galima išdėstyti tinkamą papildomą informaciją.

3.2.2.3. Gatavo vaisto gamybos procesas

a) Pateiktas kartu su paraiška leidimui prekiauti gamybos metodo apibūdinimas, surašytas pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą, parengiamas taip, kad būtų galima susidaryti tikrą vaizdą apie atliekamas operacijas.

▼M2

Todėl šiuose punktuose turi būti:

— paminėti įvairūs gamybos etapai, įskaitant proceso kontrolę ir atitinkamus priėmimo kriterijus, kad galima būtų įvertinti, ar šiai farmacinei formai pagaminti naudojami procesai galėtų sukelti neigiamus sudedamųjų dalių pakitimus,

— serijinės gamybos atveju – išdėstytos visos smulkmenos apie atsargumo priemones, kurių imtasi norint užtikrinti gatavo vaisto vienarūšiškumą,

— nurodyti eksperimentiniai tyrimai, patvirtinantys gamybos procesą, kai naudojami nestandartiniai gamybos metodai arba kai tai svarbu vaistui,

— steriliems vaistams – pateikiama smulki informacija apie naudojamus sterilizavimo procesus ir (arba) antiseptines procedūras,

▼C1

— tiksli gamybos serijos formulė.

▼M2

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi gamybai bei tyrimams.

b) Pridedama smulki informacija apie vaisto patikrinimo bandymus, kurie gali būti atlikti tarpiniame gamybos proceso etape, ir gamybos proceso pastovumo garantija.

Šie bandymai yra būtini tikrinant vaisto ir jo formulės atitiktį tais atvejais, kai pareiškėjas pasiūlo analitinius gatavo vaisto tyrimo būdus, kurių analizės rezultatai neapima visų veikliųjų medžiagų (arba visų pagalbinių vaistą sudarančių dalių, kurioms taikomi tokie patys reikalavimai kaip ir veikliosioms medžiagoms).

Tai taikoma ir tada, kai gatavo vaisto kokybės kontrolė priklauso nuo proceso metu daromų kontrolės bandymų, ypač jei vaistą iš esmės apibrėžia jo paruošimo būdas.

c) Pateikiamas svarbiausių etapų ir svarbiausių analizės rezultatų, naudotų gamybos procese, ►C1 apibūdinimas, dokumentacija ir validacijos tyrimų rezultatai. ◄

3.2.2.4. Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė

a) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia pagalbinių vaistą sudarančių dalių gamybai, ir nurodoma, kokio proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Informacijoje turi atsispindėti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Dažikliai visais atvejais turi atitikti Direktyvų 78/25/EEB ir (arba) 94/36/EB reikalavimus. Be to, dažikliai atitinka grynumo kriterijus, nustatytus Direktyva 95/45/EB su paskutiniais pakeitimais.

b) Pateikiama smulki kiekvienos pagalbinės vaistą sudarančios dalies specifikacija ir pagrįstumas. ►C1 Analizės metodikos aprašomos ir tinkamai validuojamos. ◄

c) Ypatingas dėmesys skiriamas žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinėms vaistą sudarančioms dalims.

▼M2

Atsižvelgiant į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad ir vaiste esančios pagalbinės vaistą sudarančios dalys atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, Komisijos paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Įrodyti, kad taikomos priemonės atitinka pirmiau minėtas Rekomendacijas, galima pateikiant arba tinkamumo sertifikatą atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai apie užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimą, arba pateikiant šį tinkamumą įrodančius mokslinius duomenis.

d) Naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalys:

►C1 Pirmą kartą vaisto gamybai arba naujam vartojimo būdui naudojamos pagalbinės vaistą sudarančios dalies (-ių) gamybos, ◄ apibūdinimo ir kontrolės duomenys kartu su dalinėmis nuorodomis į pagalbinę apsaugos informaciją tiek neklinikinę, tiek ir klinikinę, pateikiami pagal pirmiau aprašytą veikliosios medžiagos formą.

Pateikiamas dokumentas sudarytas iš tikslios cheminės, farmacinės ir biologinės informacijos. Ši informacija tvarkoma tokiu pat būdu, kaip 3 dalies skirsnis, skirtas veikliajai medžiagai (-oms).

Informacija apie naują pagalbinę vaistą sudarančią dalį (-is) gali būti pateikta atskiru ankstesnėse pastraipose apibūdintos formos dokumentu. Tais atvejais, kai pareiškėjas ir pagalbinės vaistą sudarančios dalies gamintojas yra skirtingi, minėtasis atskiras dokumentas pateikiamas pareiškėjui, kuris turi jį pateikti kompetentingai institucijai.

Dokumentų 4 modulyje pateikiama papildoma informacija apie naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalies toksiškumo tyrimus.

Klinikiniai tyrimai numatomi 5 modulyje.

3.2.2.5. Gatavo vaisto kontrolė

Gatavo vaisto kontrolei naudojama vaistų partija kaip vientisas vienetas, kuris sujungia visus farmacinės formos vaistus, pagamintus iš to paties pradinio medžiagos kiekio ir perėjusius tas pačias gamybos proceso ir (arba) sterilizacijos operacijas, arba, jeigu tai serijinė gamyba, visi vaistai, pagaminti per tą patį nustatytą laikotarpį.

Maksimalus priimtinas veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gatavame vaiste gamybos metu neviršija ± 5 %, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pateisinama.

▼C1

Pateikiama išsami informacija apie specifikacijas (išleidimą ir saugojimo laiką), pasirinkimo pagrįstumą, analizės ir validacijos metodus.

▼M2

3.2.2.6. Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos

Naudojami paruošiamieji darbai ir standartai identifikuojami ir smulkiai apibūdinami, jei nebuvo pateikti skirsniuose, skirtuose veikliajai medžiagai.

▼M2

3.2.2.7. ►C1 Gatavo vaisto talpyklė ir uždarymo sistema ◄

▼C1

Apibūdinama talpyklė ir jos uždarymo sistema(-os), įskaitant pirminės pakuotės kiekvienos medžiagos identifikaciją ir jų specifikacijas. Specifikacijos apima apibūdinimą ir identifikaciją. Jei reikia, įtraukiami ne farmakopėjos metodai (tik validuoti).

▼M2

Pateikiamas trumpas nefunkcionalių pakuotės išorės medžiagų apibūdinimas. Pateikiama papildoma informacija apie funkcionalias pakuotės išorės medžiagas.

3.2.2.8. Gatavo vaisto stabilumas

a) Sudaroma atliktų tyrimų, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė;

b) ►C1 tinkama forma pateikiami išsamūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analizės metodikas, naudotas duomenims gauti, ir šių metodikų validaciją; ◄ vakcinų atveju, jei reikia, pateikiama informacija apie kumuliatyvinį stabilumą;

c) ►C1 pateikiamas poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo. ◄

4. 4 MODULIS. NEKLINIKINĖS ATASKAITOS

4.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 4 dalies bruožai šie:

— Turinys

— Tyrimų ataskaitos

— *Farmakologija*

— Pagrindinė farmakologinė dinamika

— Šalutinė farmakologinė dinamika

▼C1

— Saugumo farmakologija

▼M2

— Farmakologinės dinamikos sąveikos

— *Farmakologinė kinetika*

▼C1

— Analizės metodai ir validacijos protokolai

▼M2

— Absorbcija

— Pasiskirstymas

— Metabolizmas

— Šalinimas

— Farmakologinės kinetikos sąveikos (neklinikinės)

— Kiti farmakologinės kinetikos tyrimai

— *Toksikologija*

— Vienkartinės dozės toksiškumas

— Daugkartinės dozės toksiškumas

— Genotoksiškumas

— *In vitro*

— *In vivo* (įskaitant pagalbinį toksikologinės kinetikos įvertinimą)

— Kancerogeniškumas

— Ilgalaikiai tyrimai

— Trumpalaikiai arba vidutinės trukmės tyrimai

▼M2

— Kiti tyrimai

— Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

— Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

— Embriono-vaisiaus vystymasis

— Priešgimdyminis ir pogimdyminis vystymasis

— Tyrimai, kurių metu nustatomos dozės ir (arba) atliekami tolesni bandymai su jaunikliais (nesubrendę gyvūnai)

— Lokalinis toleravimas

— *Kiti toksiškumo tyrimai*

— Antigeniškumas

— Imunotoksiškumas

— Mechaniniai tyrimai

— Priklausomybė

— Metabolikai

— Priemaišos

— Kiti

— Bibliografinės nuorodos

4.2. **Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai**

Ypač reikia atkreipti dėmesį į šiuos atrinktus punktus.

1) Farmakologijos ir toksikologijos bandymai turi parodyti:

a) galimą vaisto toksiškumą ir bet kokį kitokį pavojingą arba nepageidaujamą toksišką poveikį, kuris gali atsirasti tam tikromis sąlygomis, kai vaistą vartoja žmonės; toks poveikis turi būti įvertintas atsižvelgiant į su juo susijusią patologinę būklę;

b) žmonėms skirto vaisto farmakologines ypatybes – tiek kokybės, tiek kiekybės. Visi rezultatai turi būti patikimi ir plačiai pritaikomi. Norint sukurti eksperimentų ir jų rezultatų įvertinimo metodus, gali būti, jei reikia, naudojamos matematikos ir statistikos procedūros.

Be to, svarbu suteikti informaciją klinikoms apie terapines ir toksikologines vaisto ypatybes.

2) Šio modulio reikalavimai tokiems biologiniams vaistams, kaip imunologiniai ir vaistams, išskirtiems iš žmonių kraujo arba plazmos, turėtų būti pritaikyti kiekvienam vaistui atskirai; todėl pareiškėjas pagrindžia atliktą tyrimų programą.

Sudarant tyrimų programą:

visi tyrimai, reikalaujantys vaistą skirti pakartotinai, atliekami atkreipiant dėmesį į galimą antikūnų indukciją ir jų interferenciją;

atsižvelgiama į reprodukcinės funkcijos, embriono-vaisiaus ir perinatalinio toksiškumo, mutageninio potencialo ir kancerogeninio potencialo tyrimą. ►C1 Tais atvejais, kai inkriminuojamos kitos nei veiklioji(-iosios) medžiaga(-os) sudedamosios dalys, jų pašalinimo validacija gali pakeisti tokį tyrimą. ◄

▼M2

3) Ištiriama pirmą kartą farmacijoje naudojamų pagalbinių vaistą sudarančių dalių toksikologija ir farmakologinė kinetika.

4) Atsižvelgiama į susiskaidymo produktų toksikologiją, jei juos sandėliuojant galimas žymus vaisto susiskaidymas.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakologiniai tyrimai vyksta dviem skirtingomis kryptimis.

— Pirma, tinkamai ištiriami ir apibūdinami veiksmai, susiję su siūlomu terapiniu naudojimu. ►C1 Jei įmanoma, atliekama pripažinta ir validuota tiek *in vivo,* tiek *in vitro* analizė. ◄ Nauji eksperimentų metodai turi būti apibūdinti taip smulkiai, kad būtų įmanoma juos naudoti pakartotinai. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės-veiksmingumo kreives, laiko-veiksmingumo kreives ir t. t. Jei įmanoma, palyginami panašaus terapinio veikimo medžiagos arba medžiagų duomenys.

— Antra, pareiškėjas ištiria medžiagos galimą nepageidautiną farmakologinės dinamikos poveikį fiziologinėms funkcijoms. Šie tyrimai atliekami esant tokiam terapiniam poveikiui, kokio tikimasi ar didesniam. Jei eksperimentų metodai nėra įprasti, juos reikia apibūdinti taip smulkiai, kad būtų galima juos ir vėl panaudoti, o tyrėjas turi nustatyti jų pagrįstumą. Ištiriami bet kokie įtartini reakcijų pokyčiai pakartotinai įvedus medžiagos.

Vaisto farmakologinės dinamikos sąveikai tirti atliekami veikliosios medžiagos derinių tyrimai gali būti paskatinti arba farmakologinių prielaidų, arba terapinio poveikio indikacijų. Pirmuoju atveju farmakologinės dinamikos tyrimas parodo tas sąveikas, kurios derinius galėtų padaryti svarius gydymui. Antruoju atveju, jei atliekant terapinius eksperimentus siekiama mokslinio derinių patvirtinimo, tyrimas nustato, ar laukiamą derinio poveikį galima parodyti su gyvūnais, be to, ištiriama bent bet kokio šalutinio poveikio svarba.

4.2.2. *Farmakologinė kinetika*

Farmakologinė kinetika – tai veikliosios medžiagos ir jos metabolitų likimo organizme tyrimas, aprėpiantis šių medžiagų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą (biotransformaciją) ir šalinimą.

Šios skirtingos fazės gali būti tiriamos daugiausia fizikos, chemijos arba, jei įmanoma, biologijos metodais, be to, stebimas faktinis pačios medžiagos farmakologinės dinamikos aktyvumas.

Informacija apie pasiskirstymą ir šalinimą gali būti reikalinga visais atvejais, kai tokie duomenys būtini siekiant nustatyti chemoterapinių medžiagų (antibiotikai ir kt.), ir medžiagų, kurių vartojimas priklauso ne nuo farmakologinio dinaminio poveikio (pvz., įvairios medžiagos, skirtos diagnostikai ir kt.), dozę žmonėms.

Taip pat gali būti atliekami *in vitro* tyrimai, leidžiantys nustatyti žmogiškos kilmės medžiagų naudojimo privalumus, lyginant su gyvūninės kilmės medžiagomis (t. y. baltymų surišimas, metabolizmas, vaisto sąveika su vaistu).

▼**M2**

Būtini visų farmakologiškai veiklių medžiagų farmakologinės kinetikos tyrimai. Žinomų medžiagų, kurios buvo ištirtos pagal šios direktyvos nuostatas, naujiem deriniams farmakologinės kinetikos tyrimai gali būti nebūtini, jei tai matyti iš toksiškumo bandymų ir terapinių eksperimentų.

Farmakologinės kinetikos programa sukuriama taip, kad būtų galima palyginti ir ištirti tiek gyvūnus, tiek žmones.

4.2.3. *Toksikologija*

a) Vienkartinės dozės toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas – tai kiekybinis ir kokybinis tyrimas toksinių reakcijų, kurios gali atsirasti vieną kartą įvedus veikliąją medžiagą arba medžiagas, esančias vaiste, tokiomis pačiomis porcijomis ir turinčiomis tas pačias fizikines bei chemines savybes, kurias jos turi ir tikrajame vaiste.

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas turi būti atliekamas pagal atitinkamus agentūros išleistus nurodymus.

b) Pakartotinės dozės toksiškumas

Pakartotinės dozės toksiškumo bandymai daromi tam, kad būtų atskleisti bet kokie fiziologiniai ir (arba) anatominiai patologiniai pakitimai, sukelti pakartotinai įvedus tiriamą veikliąją medžiagą arba veikliųjų medžiagų derinį, be to, kad būtų galima nustatyti, kokia šių pakitimų ir dozės priklausomybė.

Pageidautina, kad būtų atliekami du bandymai: vienas trumpalaikis, trunkantis dvi – keturias savaites, kitas – ilgalaikis. Šio trukmė priklauso nuo klinikinio naudojimo sąlygų. Jo tikslas yra apibūdinti galimą neigiamą poveikį, kuriam turėtų būti skirtas dėmesys atliekant klinikinius tyrimus. Bandymo trukmė apibrėžta atitinkamuose agentūros išleistuose reikalavimuose.

c) Genotoksiškumas

Mutageninio ir klastogeninio potencialo tyrimų tikslas yra atskleisti individų arba ląstelių genetinius pakitimus, kuriuos gali sukelti medžiaga. Mutageninės medžiagos gali būti pavojingos sveikatai, kadangi mutageno poveikis didina embriono mutacijų riziką, sukelia paveldimus sutrikimus ir didina somatinių mutacijų, įskaitant ir tas, dėl kurių išsivysto vėžys, riziką. Šie tyrimai privalomi visoms naujoms medžiagoms.

d) Kancerogeniškumas

Bandymai kancerogeniškumui nustatyti paprastai reikalaujami:

1. Kai vaisto klinikinis vartojimas tęsiasi visą paciento gyvenimą tiek vartojant jį nuolat, tiek ir pakartotinai su pertrūkiais.

2. Rekomenduojami kai kuriems vaistams, jei kyla abejonių dėl jų kancerogeninio potencialo, pvz., atsižvelgiant į tos pačios klasės arba panašios struktūros vaisto tyrimų rezultatus arba remiantis įrodymais, gautais iš pakartotos dozės toksiškumo tyrimų.

▼M2

3. Aiškiai genotoksiškų junginių tyrimai nėra būtini, nes daroma prielaida, kad tai yra bendri visoms rūšims kancerogenai, žalingi žmonėms. Jei tokį vaistą ketinama žmogui skirti nuolat, būtini nuolatiniai tyrimai, kurie leistų anksti aptikti tumorogeninį poveikį.

e) Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekami atitinkami tyrimai, kuriais bandoma nustatyti galimą neigiamą poveikį patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai, kartu tiriant žalingą poveikį palikuonims.

Šie bandymai apima poveikio suaugusių patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai tyrimus, toksinio ir teratogeninio poveikio tyrimus visose vystymosi stadijose nuo apvaisinimo iki lytinės brandos, be to, nematomą poveikį, kai tiriamas vaistas buvo skiriamas nėščiai moteriai.

Šie bandymai gali būti nebūtini, jei tai atitinkamai patvirtina.

Atsižvelgiant į reikalaujamą vaisto vartojimą, gali prireikti papildomų skiriamo vaisto įtakos jauniklių vystymuisi tyrimų.

Embriono-vaisiaus toksiškumo tyrimai atliekami dviem žinduolių rūšims, viena iš kurių – ne graužikai. Perinataliniai ir pogimdyminiai tyrimai atliekami bent su viena rūšimi. Jei žinoma, kad vaisto metabolizmas tam tikroje rūšyje yra panašus į jo metabolizmą žmoguje, pageidautina, kad ši rūšis būtų įtraukta į tyrimą. Taip pat pageidautina, kad viena iš rūšių sutaptų su naudota pakartotos dozės toksiškumo tyrimuose.

Kuriant tyrimų metmenis atsižvelgiama į mokslo žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

f) Lokalinis toleravimas

Lokalinio toleravimo tyrimų tikslas yra išsiaiškinti, ar vaistus (tiek veikliosios medžiagos, tiek pagalbinės vaistą sudarančios medžiagos) toleruoja kūno dalys, kurios gali susiliesti su vaistu jį įvedant klinikinio vartojimo metu. Tyrimo tikslas yra bet kokį vaisto mechaninį arba grynai fizikinį ir cheminį poveikį atskirti nuo toksikologinio arba farmakologinės dinamikos poveikių.

Lokalinio toleravimo tyrimai atliekami su žmonėms sukurtais preparatais, naudojant rišamąją medžiagą ir (arba) pagalbines vaistą sudarančias dalis kontrolinės grupės (-ių) gydymui. Jei reikia, įtraukiama teigiamo poveikio kontrolinė (etaloninė) medžiaga.

Lokalinio toleravimo tyrimų planavimas (pasirinktos rūšys, trukmė, dažnumas ir įvedimo būdas, dozės) priklausys nuo norimų tirti klausimų ir klinikiniam vartojimui siūlomų įvedimo būdų. Jei reikia, atliekami vietinių pažeidimų grįžtamumo tyrimai.

►C1 Gyvūnų tyrimai gali būti pakeisti validuotais *in vitro* bandymais su sąlyga, ◄ kad bandymų rezultatai, atsižvelgiant į saugumo reikalavimus, yra tiek pat kokybiški ir naudingi.

▼M2

Jautrinantis odai skirtų cheminių preparatų (pvz., odos, rektinis, vaginalinis) poveikis įvertinamas laikantis bent jau vienos dabar galimų bandymų sistemos (jūrų kiaulytės tyrimų rezultatai arba vietinio limfmazgio tyrimų rezultatai).

5. 5 MODULIS. KLINIKINIŲ TYRIMŲ ATASKAITOS

5.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 5 dalies bruožai šie:

— Klinikinių tyrimų ataskaitų turinys

— Visų klinikinių tyrimų lentelė

— Klinikinių tyrimų ataskaitos

— *Biofarmakologinių tyrimų ataskaitos*

— Biologinio tinkamumo tyrimų ataskaitos

— Lyginamosios biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties tyrimų ataskaitos

— *In vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaita

— Bioanalitinių ir analitinių tyrimo metodų ataskaitos

— *Tyrimų, susijusių su farmakologinės kinetikos naudojimu žmogiškos kilmės biomedžiagoms, ataskaitos*

— Plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos

— Kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos

— Kitų žmogiškos kilmės biomedžiagų tyrimų ataskaitos

— *Žmonių farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos*

— Sveiko žmogaus farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos

— Ligonio farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos

— Būdingų farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos

— Neesminių farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos

— Gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos

— *Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimų ataskaitos*

— Sveiko žmogaus farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos

— Ligonio farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos

— *Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos*

— Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

▼M2

— Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

— Daugiau nei vieno tyrimo metu surinktų duomenų analizės ataskaitos, įskaitant bet kokią formaliai įtrauktą analizę, meta analizę ir jungiamąją analizę

— Kitų tyrimų ataskaitos

— *Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos*

— Bibliografinės nuorodos

5.2. **Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai**

Ypač reikia atkreipti dėmesį į šiuos atrinktus punktus.

a) Pagal 8 straipsnio 3 dalies i punktą bei 10 straipsnio 1 dalį pateikiama išsami klinikinė informacija turi suformuoti tinkamai pagrįstą ir moksliškai patvirtintą nuomonę, ar vaistas atitinka pagrindinius kriterijus, kad būtų galima išduoti leidimą prekiauti. Todėl reikalaujama, kad būtų pranešta apie visus klinikinius bandymus, tiek palankius, tiek nepalankius vaistui.

b) Klinikiniai bandymai turi visuomet vykti po atitinkamų su gyvūnais atliekamų farmakologinių ir toksikologinių bandymų šio priedo 4 modulyje nustatyta tvarka. Tyrėjas turi būti susipažinęs su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų išvadomis, todėl pareiškėjas turi pateikti jam bent jau tyrėjo brošiūrą, kurioje turėtų būti visa iš anksčiau žinoma informacija apie pradedamus daryti bandymus, įskaitant cheminius, farmakologinius ir biologinius duomenis, be to, bandymų su gyvūnais toksikologinius, farmakologinės kinetikos bei farmakologinės dinamikos duomenis ir ankstesnių klinikinių bandymų, kurių atitinkami duomenys pagrįstų siūlomų bandymų pobūdį, mastą ir trukmę, rezultatus; pareikalavus pateikiamos pilnos farmakologijos ir toksikologijos ataskaitos. Prieš pradedant bandymus su žmogiškos arba gyvūninės kilmės medžiagomis pasitelkiamos visos turimos priemonės, kad būtų apsisaugota nuo infekcijų sukėlėjų pernešimo.

c) Leidimo prekiauti gavėjai turi paruošti kitokių nei žmogaus ligos istorija būtinų klinikinių bandymų dokumentus (įskaitant susirgimų ataskaitų formas), kuriuos duomenų savininkai turi saugoti:

— bent jau 15 metų užbaigus arba nutraukus bandymus,

— arba bent dvejus metus po paskutinio Europos bendrijos leidimo prekiauti išdavimo ir kai Europos bendrijoje nėra laukiančių sprendimo arba svarstomų paraiškų leidimui gauti,

— arba bent jau dvejus metus formaliai nutraukus klinikinį tiriamojo vaisto kūrimą.

Laikantis galiojančių įstatymų, žmogaus ligos istorija turėtų būti išsaugota maksimalų laiką, nustatytą ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms.

Dokumentai gali būti saugomi ilgesnį laikotarpį, jei tai nurodo galiojantys priežiūros reikalavimai arba sutartis su rėmėju. Rėmėjas privalo pranešti ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms, nuo kada šių dokumentų saugoti nebereikia.

▼M2

Rėmėjas arba kiti duomenų savininkai saugo visą su bandymais susijusią dokumentaciją, kol vaistas yra patvirtinamas. Į šią dokumentaciją įeina: bandymų protokolas, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą, kontrolinį vaistą ir (arba) naudojamą *placebo*, standartinę veiklos procedūrą; visas raštu pateiktas nuomones apie protokolą ir procedūras, tyrėjo brošiūrą, ataskaitos formos apie kiekvieną bandomąjį subjektą, galutinė ataskaita ir, jei yra, audito sertifikatas (-ai). Kai vaistas netenka patvirtinimo, rėmėjas arba vėlesnis savininkas saugo galutinę ataskaitą dar penkerius metus.

Bandymams, atliekamiems Europos bendrijoje, leidimo prekiauti gavėjas pasirūpina visomis papildomomis su dokumentacijos archyvavimu susijusiomis priemonėmis, laikydamasis Direktyvos 2001/20/EB ir kruopščiai vykdydamas reikalavimus.

Dokumentais pažymimas bet koks duomenų savininko pasikeitimas.

Atitinkamų institucijų reikalavimu pateikiami visi duomenys ir dokumentai.

d) Išsami informacija apie kiekvieną klinikinį bandymą turi būti pakankamai smulki, kad būtų galima susidaryti objektyvią nuomonę:

— bandymų protokolas, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą,

— jei yra, audito sertifikatas (-ai),

— tyrėjų sąrašas, kuriame kiekvienas tyrėjas nurodo savo vardą ir pavardę, adresą, einamas pareigas, kvalifikaciją ir klinikines pareigas, šalį, kurioje bandymai buvo atliekami, ir sutvarkytą informaciją atskirai apie kiekvieną pacientą, įskaitant ataskaitų apie kiekvieną tiriamąjį formas,

— tyrėjo, o daugiaplanių bandymų atveju – visų tyrėjų arba tyrėjo koordinatoriaus (vadovo) pasirašytą galutinę ataskaitą.

e) Kompetentingoms institucijoms pateikiama išsami klinikinė informacija, susijusi su pirma išvardytais klausimais. Pareiškėjas gali neįtraukti dalies šios informacijos į sutartį su kompetentingomis institucijomis. Pareikalavus pateikiami visi dokumentai.

Savo išvadomis apie eksperimentinius duomenis tyrėjas išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą naudojant jį normaliomis sąlygomis, jo leistiną nuokrypį, efektyvumą ir pateikia bet kokią kitą naudingą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimą ir vidutinę gydymo trukmę, be to, apie bet kokias atsargumo priemones, kurių reikėtų imtis gydymo metu, ir klinikinius perdozavimo simptomus. Daugiaplanių tyrimų rezultatų ataskaitoje pateikdamas savo išvadas tyrėjas vadovas visų centrų vardu išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą.

▼M2

f) Apibendrinami kiekvieno bandymo klinikiniai stebėjimai pažymint:

1) gydytų žmonių skaičių ir lytį;

2) tiriamų pacientų grupių parinkimą ir pasiskirstymą pagal amžių ir palyginamuosius bandymus;

3) iš bandymų pirma laiko pašalintų pacientų skaičių ir tokio pašalinimo priežastis;

4) jeigu atliekami kontroliuojami bandymai laikantis pirma išvardytų sąlygų, – ar kontrolinė grupė:

— negavo gydymo kurso,

— gavo *placebo*,

— gavo kitą žinomo veikimo vaistą,

— gavo kitokį, nei terapija vaistu, gydymo kursą;

5) pastebėtų neigiamų reakcijų dažnumą;

6) informaciją apie galimus padidintos rizikos pacientus, t. y. senyvus žmones, vaikus, nėščias moteris arba moteris, kurioms tuo metu yra mėnesinės, arba tuos, kurių psichologinė ar patologinė būklė reikalauja specialaus įvertinimo;

7) efektyvumo parametrus arba įvertinimo kriterijus ir rezultatus, gautus pagal šiuos parametrus;

8) statistinius rezultatų įvertinimus, kai to reikalauja bandymų planas ir kintamieji tyrimų faktoriai;

g) Be to, tyrėjas visuomet pateikia savo stebėjimų rezultatus apie:

1) bet kokius pacientų pripratimo, liguisto potraukio arba sunkaus atpratimo nuo vaisto požymius;

2) bet kokią pastebėtą sąveiką su kitais tuo pat metu skirtais vaistais;

3) kriterijus, apibrėžiančius kai kurių pacientų pašalinimą iš bandymų;

4) mirties atvejus bandymų metu arba vėlesniu laikotarpiu.

h) Išsami informacija apie naujus vaistų derinius turi sutapti su reikalaujama informacija apie naujus vaistus, įskaitant duomenis apie derinių saugumą ir veiksmingumą.

i) Turi būti paaiškinta, kodėl duomenys visiškai arba iš dalies nepateikti. Jei atliekant bandymus gaunami nelaukti rezultatai, turi būti atlikti ir įvertinti papildomi toksikologiniai ir farmakologiniai bandymai.

j) Jei vaistas numatomas skirti ilgą laiko tarpą, pateikiama išsami informacija apie bet kokius farmakologinio poveikio pasikeitimus, atsiradusius pakartotinai jo įvedus, be to, apie dozės ilgalaikiam vartojimui nustatymą.

5.2.1. *Biofarmakologiniai tyrimai*

Pateikiamos biotinkamumo tyrimų ataskaitos, lyginamojo biotinkamumo, biologinės atitikties tyrimų ataskaitos, *in vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaitos bei bioanalitiniai ir analitiniai metodai.

Be to, kai būtina, atliekamas biotinkamumo įvertinimas, kad būtų galima parodyti vaisto biologinę atitiktį, kaip apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkte.

▼M2

5.2.2. *Tyrimų, susijusių su farmakologine kinetika naudojančia žmogiškos kilmės biomedžiagas, ataskaitos*

Šiame priede žmogiškos kilmės biomedžiagomis laikomi bet kokie baltymai, ląstelės, audiniai ir kitos panašios žmogiškos kilmės medžiagos, kurios naudojamos *in vitro* arba *ex vivo* vaisto farmakologinės kinetikos savybėms įvertinti.

Tam pateikiamos plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos, kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos, be to, kitų žmogiškos kilmės biomedžiagų tyrimų ataskaitos.

5.2.3. *Žmonių farmakologinės kinetikos tyrimai*

a) Apibūdinamos tokios farmakologinės kinetikos charakteristikos:

— absorbcija (greitis ir laipsnis),

— pasiskirstymas,

— metabolizmas,

— šalinimas.

Apibūdinamos kliniškai svarbios savybės, įskaitant dozių režimui nustatyti naudojamus kinetikos duomenis, pirmiausia pacientams, priklausantiems rizikos grupei, taip pat žmonių ir gyvūnų rūšių, naudotų atliekant ikiklinikinius tyrimus, duomenų skirtumai.

Be tipinių daugelio mėginių farmakologinės kinetikos tyrimų, gyventojų farmakologinės kinetikos analizė, paremta išsklaidytu mėginių ėmimu tyrimų metu, taip pat gali būti panaudota sprendžiant klausimus apie tai, kaip esminiai ir neesminiai veiksniai prisideda prie dozės ir farmakologinės kinetikos tarpusavio ryšių kintamumo. Pateikiamos sveikų žmonių ir ligonių farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų, farmakologinės kinetikos tyrimų, kuriais siekiama įvertinti esminių ir neesminių veiksnių poveikį ir gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos.

b) Jei paprastai vaistas įvedamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie tokius bendro įvedimo bandymus, atliktus norint parodyti galimus farmakologinio poveikio pokyčius.

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

5.2.4. *Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimai*

a) Farmakologinės dinamikos poveikio ir veiksmingumo koreliacija apibūdinama nurodant:

— dozės ir reakcijos santykį ir trukmę,

— dozavimo ir įvedimo sąlygų patvirtinimą,

— jei įmanoma, poveikio būdą.

Apibūdinamas farmakologinės dinamikos poveikis, nesusijęs su vaisto veiksmingumu.

Farmakologinės dinamikos poveikio žmonėms pateikimas savaime nėra pakankamas išvadų apie bet kokį galimą terapinį poveikį įrodymas.

b) Jei paprastai vaistas skiriamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie bandymus, atliktus norint parodyti įmanomus farmakologinio poveikio pasikeitimus skiriant vaistus bendrai.

▼M2

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

5.2.5. *Efektyvumo ir saugumo tyrimai*

5.2.5.1. Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

Apskritai klinikiniai tyrimai atliekami kaip kontroliuojami klinikiniai tyrimai, jei galima, randomizuojami lyginant su *placebo* ir su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu; bet kuris kitas planas turi būti patvirtintas. Kiekvienu atveju kontrolinių grupių gydymas skirsis ir priklausys nuo etinių principų ir gydymo srities; todėl kai kuriais atvejais būtų tikslingiau lyginti naujo vaisto veiksmingumą su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu nei su *placebo* medžiagos poveikiu.

1) Jei įmanoma, ir ypač tyrimuose, kuriuos atliekant vaisto veiksmingumo neįmanoma objektyviai išmatuoti, stengiamasi išvengti šališkumo, pasitelkus randomizacijos ir dvigubo kodavimo metodus.

2) Tyrimų protokole turi būti nuodugniai apibūdinami taikytini statistiniai metodai, nurodytas pacientų skaičius ir paaiškintas jų įtraukimo pagrindas (įskaitant tyrimų reikšmės apskaičiavimą), naudotinos svarbos lygis ir statistinio vieneto apibūdinimas. Dokumentais pagrindžiamos priemonės šališkumui išvengti, ypač taikant randomizacijos metodus. Didelis žmonių, dalyvaujančių tyrime skaičius, neturi būti laikomas tinkamai kontroliuojamo tyrimo pakaitu.

Duomenys apie saugumą persvarstomi atsižvelgiant į Komisijos išleistus reikalavimus, visų pirma atkreipiant dėmesį į atvejus, kai keičiama dozė arba reikia lygiagretaus gydymo kitais vaistais, kai galimos pavojingos neigiamos pasekmės ar pacientai pašalinami iš tyrimų arba miršta. Bet kokie didesnės rizikos pacientai ar pacientų grupė yra identifikuojami, o ypatingas dėmesys skiriamas potencialiai pažeidžiamiems pacientams, kurių gali dalyvauti nedaug, pvz., vaikams, nėščioms moterims, silpniems senyviems žmonėms, pastebimų metabolizmo arba išskyrimo anomalijų turintiems žmonėms ir t. t. Pateikiamos galimų vaisto vartojimo būdų saugumo įvertinimo išvados.

5.2.5.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus iš daugiau nei vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos

Pateikiamos šios ataskaitos.

5.2.6. *Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos*

Jei vaistas jau patvirtintas trečiosiose šalyse, pateikiama informacija, kai įmanoma, susiejant ją su vartojimo dažnumu, apie neigiamas reakcijas, susijusias su vaistu, ir vaistus, į kurių sudėtį įeina ta pati veiklioji medžiaga (-os).

▼M2

5.2.7. *Susirgimų ataskaitų formos ir pacientų sąrašai*

Laikantis agentūros išleistuose atitinkamuose reikalavimuose nustatytos tvarkos, susirgimų ataskaitų formų ir pacientų sąrašų duomenys paruošiami ir pateikiami ta pačia tvarka, kaip klinikinių tyrimų ataskaitos, ir įtraukiami į tyrimų medžiagą.

II DALIS

KONKRETŪS LEIDIMO PREKIAUTI DOKUMENTAI IR REIKALAVIMAI

Dėl ypatingų kai kurių vaistų savybių visi reikalavimai, nustatyti šio priedo I dalyje, paraiškos leidimui prekiauti dokumentams turi būti atitinkamai pritaikyti. Atsižvelgdamas į konkrečias sąlygas, pareiškėjas pateikia tinkamai pritaikytus dokumentus.

1. ►C1 PRIPAŽINTAS MEDICININIS VARTOJIMAS ◄

►C1 Vaistams, kurių veikliosios(-iųjų) medžiagos(-ų) medicininis vartojimas yra pripažintas, kaip tai apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunktyje, ir pripažintas jų veiksmingumas bei pakankamas saugumas, ◄ taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės.

Pareiškėjas pateikia 1, 2 ir 3 modulius, kaip nurodyta šio priedo I dalyje.

4 ir 5 moduliuose pateikiama išsami mokslinė bibliografija, apibūdinanti neklinikines ir klinikines charakteristikas.

▼C1

Taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės siekiant parodyti pripažintą medicininį vartojimą:

▼M2

a) ►C1 Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti norint nustatyti vaisto sudedamųjų dalių pripažintą medicininį vartojimą, yra tokie: ◄

— laikotarpio, kurio metu medžiaga buvo vartojama, trukmė,

— kiekybiniai medžiagos vartojimo aspektai,

— mokslinio susidomėjimo medžiagos panaudojimu lygis (atspindimas paskelbtoje mokslinėje literatūroje) ir

— mokslinių vertinimų darna.

▼C1

Todėl įvairių medžiagų pripažintam medicininiam vartojimui nustatyti gali reikėti skirtingos trukmės laikotarpių. Tačiau bet kuriuo atveju laikotarpis, kurio reikia vaisto sudedamosios dalies pripažintam medicininiam vartojimui nustatyti, neturi būti trumpesnis nei dešimt metų nuo pirmo sistemingo ir dokumentais patvirtinto tos medžiagos, kaip vaisto, vartojimo Bendrijoje pradžios.

▼M2

b) Pareiškėjo pateikta dokumentacija turi apimti visus saugumo ir (arba) veiksmingumo įvertinimo klausimus, įskaitant atitinkamos literatūros apžvalgą, be to, atsižvelgti į tyrimus prieš pateikimą į rinką ir po jo ir paskelbtą mokslinę literatūrą apie epidemiologinius, o ypač – palyginamuosius epidemiologinius, tyrimus. Turi būti pateikti visi tiek vaistui palankūs, tiek nepalankūs dokumentai. ►C1 Atsižvelgiant į pripažinto medicininio vartojimo reikalavimus, ◄ ypač svarbu paaiškinti, kad bibliografinės nuorodos į kitus informacijos šaltinius (laikotarpio po pateikimo į rinką tyrimus, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), o ne tik duomenys, susiję su tyrimais ir bandymais, gali būti laikomos svariu vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei paraiškoje pakankamai gerai paaiškinami ir patvirtinami naudotos informacijos šaltiniai.

▼M2

c) Ypatingas dėmesys turi būti kreipiamas į bet kokią trūkstamą informaciją, taigi privalu pagrįsti, kodėl, net ir nesant kai kurių tyrimų, gali būti užtikrintas pakankamas saugumo ir (arba) veiksmingumo lygis.

d) Neklinikinės ir (arba) klinikinės apžvalgos turi paaiškinti bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo parduoti vaisto, svarbą. Turi būti įvertinta, ar tirtasis vaistas laikytinas panašiu į vaistą, kuriam, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška leidimui prekiauti.

e) Ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo į rinką patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turėtų skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį.

2. IŠ ESMĖS PANAŠŪS VAISTAI

a) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto i papunktį (iš esmės panašūs vaistai), turi būti įtraukti duomenys, nurodyti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduliuose tuo atveju, kai pareiškėjas turi originalaus leidimo prekiauti gavėjo sutikimą daryti nuorodas į 4 ir 5 modulių turinį.

b) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunktį (iš esmės panašūs vaistai, t. y. tos pačios rūšies), turi būti įtraukti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduliuose nurodyti duomenys, parodantys biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį originaliajam vaistui tuo atveju, kai pastarasis nėra biologinis vaistas (žr. II dalį, 4 panašūs biologiniai vaistai).

Neklinikinės (ar klinikinės) apžvalgos (ar suvestinės) apie šiuos vaistus turėtų skirti ypatingą dėmesį šiems dalykams:

— tvirtinimo apie esminį panašumą pagrindui,

▼C1

— veikliosios medžiagos gamybos serijose ir gatavame vaiste esančių priemaišų (ir, kai reikia, skaidymosi produktų, susidarančių sandėliuojant), kurių buvimas numatytas produkte, kuriuo bus prekiaujama, santraukai, bei šių priemaišų įvertinimui,

▼M2

— biologinės atitikties tyrimų įvertinimą arba pagrindimui, kodėl tyrimai nebuvo atlikti, atsižvelgiant į nurodymus dėl biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties,

— paskelbtos literatūros, susijusios su medžiaga ir dabartine paraiška, sąrašo atnaujinimui. Taip pat gali būti komentuojami straipsniai iš apžvalginių žurnalų,

— ►C1 bet kokiam produkto charakteristikų santraukoje nežinomam arba iš vaisto savybių ir (arba) jo terapinės grupės numanomam tvirtinimui, ◄ kuris turėtų atsispindėti neklinikinėse (ar klinikinėse) apžvalgose (ar suvestinėse) ir būtų pagrįstas informacija iš paskelbtos literatūros ir (arba) papildomų tyrimų,

— papildomiems duomenims, įrodantiems įvairių druskų, esterių arba derivatų, esančių patvirtintoje veikliojoje medžiagoje, saugumo ir veiksmingumo ypatybių lygiavertiškumą, kuriuos, tvirtindamas esminį panašumą, jei įmanoma, turėtų pateikti pareiškėjas.

3. KONKREČIOSE SITRUACIJOSE REIKALAUJAMI PAPILDOMI DUOMENYS

Kai iš esmės panašaus vaisto veiklioji medžiaga turi tokią pačią gydomąją dalį, kaip ir atitinkamas originalus patvirtintas vaistas, susijęs su skirtingos druskos/esterio komplekso/derivato buvimu, parodoma, kad nėra jokių šios dalies farmakologinės kinetikos, farmakologinės dinamikos ir (arba) toksiškumo pakitimų, kurie turėtų įtakos medžiagos saugumo (veiksmingumo) lygiui. Jei taip nėra, šis junginys turi būti traktuojamas kaip kita veiklioji medžiaga.

▼M2

Kai vaistas numatomas įvairioms terapijoms arba pateikiamas nevienoda farmakologine forma, gali būti skiriamas įvairiais būdais, įvairiomis dozėmis ar naudojamas skirtingiems dozavimo tyrimams, pateikiami atitinkamų toksikologijos ir farmakologijos bandymų ir (arba) klinikinių tyrimų rezultatai.

4. PANAŠŪS BIOLOGINIAI VAISTAI

Biologinių vaistų atveju 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunkčio reikalavimai gali būti nepakankami. Jei iš esmės panašių (tos pačios rūšies) vaistų atveju būtina informacija neleidžia parodyti, kad dveji biologiniai vaistai yra panašaus pobūdžio, pateikiami papildomi, visų pirma apibūdinantys juos toksikologiniu ir klinikiniu požiūriu duomenys.

Kai nepriklausomas pareiškėjas, pasibaigus duomenų apsaugos laikui, pateikia paraišką leidimui prekiauti šio priedo I dalies 3.2 punkte apibrėžtu biologiniu vaistu, susijusiu su originaliuoju vaistu, kuriam yra išduotas leidimas prekiauti Bendrijoje, turi būti laikomasi tokių reikalavimų:

— pateikiama informacija neapsiriboja 1, 2 ir 3 moduliais (farmacinė, cheminė ir biologinė informacija); papildyta duomenimis apie biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį. Remiantis atitinkamomis mokslinėmis rekomendacijomis, kiekvienu atskiru atveju nustatomas papildomų duomenų pobūdis ir kiekis (t. y. toksikologiniai ir kiti neklinikiniai ir atitinkami klinikiniai duomenys),

— dėl biologinių vaistų įvairovės 4 ir 5 moduliuose numatytus tyrimus kompetentinga institucija reikalauja atlikti atsižvelgiant į kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas.

Bendrieji principai, kuriais remiantis atsižvelgiama į ypatingas kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas, išdėstyti agentūros išspausdintuose nurodymuose. Jei pradžioje patvirtintas vaistas, kuriam duotas leidimas prekiauti, turi daugiau nei vieną indikaciją, tvirtinimas, kad vaisto veiksmingumas ir saugumas yra panašus, turi būti pagrįstas arba, jei reikia, įrodytas pagal kiekvieną minimą indikaciją.

5. PASTOVIŲ DERINIŲ VAISTAI

Paraiškos, sudarytos pagal 10 straipsnio 1 dalies b punktą, skirtos naujiems vaistams, pagamintiems bent jau iš dviejų veikliųjų medžiagų, kurie ankščiau nebuvo patvirtinti kaip pastovaus derinio vaistai.

Su šiomis pastovaus derinio vaistui skirtomis paraiškomis pateikiami visi dokumentai (1–5 moduliai). Jei įmanoma, pateikiama informacija apie gamybos vietas ir atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimą.

6. DOKUMENTAI PARAIŠKOMS, PATEIKIAMOMS IŠSKIRTINĖMIS APLINKYBĖMIS

Jei, kaip apibrėžta 22 straipsnyje, pareiškėjas gali parodyti, kad jis nepajėgus pateikti išsamios informacijos apie veiksmingumą ir saugumą normaliomis vartojimo sąlygomis, nes:

— svarstomos vaisto indikacijos pasitaiko taip retai, kad pareiškėjas pagrįstai negali pateikti išsamių įrodymų, arba

— išsamių įrodymų negalima pateikti dėl dabartinio mokslinių žinių lygio, arba

— tokios informacijos rinkimas prieštarautų pripažintiems medicinos etikos principams,

▼M2

leidimas prekiauti gali būti duotas įvykdžius konkrečius reikalavimus.

Tie reikalavimai gali būti tokie:

— per kompetentingos institucijos nustatytą laikotarpį pareiškėjas užbaigia tyrimų programą, kurios rezultatai sudaro pakartotinio naudos (ar rizikos) įvertinimo pagrindą,

— svarstomas vaistas gali būti gaunamas tik pateikus receptą ir gali būti įvedamas tik tam tikrais atvejais griežtos medicininės priežiūros sąlygomis, geriausia ligoninėje, o radioaktyviųjų preparatų atveju, – įgaliotojo asmens,

— informacinis lapelis, esantis pakuotėje, ir bet kokia kita medicininė informacija turi atkreipti praktikuojančio gydytojo dėmesį į aplinkybę, kad turimi duomenys apie šį vaistą tam tikrais ypatingais atžvilgiais gali būti nevisaverčiai.

7. MIŠRIOS PARAIŠKOS LEIDIMUI PREKIAUTI

Mišrios paraiškos leidimui prekiauti – tai paraiškų leidimui prekiauti dokumentai, kurių 4 ir (arba) 5 moduliai susideda iš pareiškėjo atliktų ribotų neklinikinių ir (arba) klinikinių tyrimų ataskaitų ir bibliografinių nuorodų derinio. Visos kitos dalys pateikiamos šio priedo I dalyje nustatyta tvarka. Kompetentinga institucija pripažįsta pareiškėjo pateiktą kiekvienam konkrečiam susirgimui pasiūlytą formą.

III DALIS

KONKRETŪS VAISTAI

Ši dalis nustato konkrečius reikalavimus, susijusius su nustatytų vaistų pobūdžiu.

1. BIOLOGINIAI VAISTAI

1.1. **Išskirti iš plazmos vaistai**

Vaistų, išskirtų iš žmogaus kraujo arba plazmos, ir nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų, reikalavimai dėl dokumentų, aprašyti „Informacijoje, susijusioje su pradinėmis ir žaliavinėmis vaistinėmis medžiagomis“, pradinėms vaistinėms medžiagoms, pagamintoms iš žmogaus kraujo (plazmos), gali būti pakeisti Pagrindiniu plazmos sąrašu, patvirtintu pagal šią dalį.

a) Principai

Šiame priede:

— Pagrindinis plazmos sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, atskirai nuo prašymo leidimui prekiauti dokumentų, kuriame pateikiama visa rūpima informacija apie žmogaus plazmą, naudojamą kaip pradinė vaistinė medžiaga ir (arba) žaliava frakcijų dalims arba tarpinėms frakcijoms pagaminti, pagalbinės vaistą sudarančios dalies ir veikliosios medžiagos (-ų) sudedamosioms dalims, kurios yra vaisto arba medicinos įtaiso dalis pagal 2000 m. lapkričio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2000/70/EB, iš dalies keičiančią Tarybos direktyvą 93/42/EEB dėl medicinos prietaisų, kuriuose yra stabilių žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos derivatų ([1]), gauti.

([1]) OL L 313, 2000 12 13, p. 22.

▼M2

— Kiekvienas centras arba įstaiga, kurioje vyksta žmogaus plazmos skirstymas į frakcijas (apdorojimas), paruošia ir saugo atnaujintos smulkios informacijos, susijusios su Pagrindinio plazmos sąrašo informacija, rinkinį.

— Leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas pateikia agentūrai arba kompetentingai institucijai Pagrindinį plazmos sąrašą. Jei leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas nesutampa su pagrindinio plazmos sąrašo turėtoju, pagrindinis plazmos sąrašas pateikiamas leidimo prekiauti paraiškos teikėjui arba leidimo prekiauti gavėjui, kurie turi jį pateikti kompetentingai institucijai. Bet kokiu atveju paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas prisiima atsakomybę už vaistą.

— Kompetentinga institucija, vertinanti leidimo prekiauti klausimą, prieš priimdama sprendimą dėl paraiškos sulaukia agentūros sertifikato.

— Bet kokio leidimo prekiauti dokumentai, kuriuose yra duomenų apie iš žmogaus plazmos gautas sudedamąsias dalis, turi remtis atitinkama Pagrindinio plazmos sąrašo informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinė (žaliavinė) vaistinė medžiaga.

b) T u r i n y s

Laikantis 109 straipsnio nuostatų, iš dalies pakeistų Direktyva 2002/98/EB, kurioje pateikti reikalavimai dėl donorų ir gauto kraujo tikrinimo, į Pagrindinį plazmos sąrašą įtraukiama informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinė (žaliavinė) vaistinė medžiaga, visų pirma:

1) Plazmos kilmė

i) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose imamas kraujas (plazma), įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis, taip pat epidemiologinius duomenis apie ligas, perduodamas per kraują;

ii) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose tikrinami donorų ir plazmos bankai, įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis;

iii) kraujo (plazmos) donorų atrankos (atmetimo) kriterijai;

iv) tinkama sistema, kuri leidžia atsekti kiekvieną donorystės atvejį nuo kraujo (plazmos) davimo iki pat gatavo vaisto ir atvirkščiai.

2) Plazmos kokybė ir saugumas

i) atitiktis Europos farmakopėjos monografijoms;

ii) donorų kraujo (plazmos) ir kraujo (plazmos) bankų tikrinimas dėl infekcinių medžiagų, įskaitant informaciją apie bandymų metodus, ►**C1** ir, jei tikrinamas plazmos bankas, atliktų bandymų validacijos data; ◄

iii) techninės charakteristikos maišelių kraujui ir plazmai rinkti, įskaitant informaciją apie naudojamų antikoaguliantų tirpalus;

iv) plazmos transportavimo ir sandėliavimo sąlygos;

▼M2

v) ►C1 bet kokio inventoriaus laikymo ir (arba) karantino laikotarpio procedūros; ◄

vi) plazmos banko apibūdinimas.

3) Tinkama sistema, kuri nustatytų bendradarbiavimo sąlygas ir sutartas specifikacijas tarp iš plazmos gaminamo vaisto gamintojo ir (arba) plazmos skirstytojo į frakcijas (apdorotojo) iš vienos pusės ir kraujo (plazmos) ėmimo ir tikrinimo centrų arba įstaigų iš kitos pusės.

Be to, pagrindiniame plazmos sąraše pateikiamas sąrašas vaistų, kuriems galioja pagrindinis plazmos sąrašas tiek vaistų, kuriems duotas leidimas prekiauti, tiek ir tiems, kuriems leidimo prekiauti paraiška dar tik svarstoma, įskaitant vaistus, nurodytus Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo 2 straipsnyje.

c) Įvertinimas ir sertifikavimas

— ►C1 Jei dar neduotas leidimas prekiauti vaistu, paraiškos leidimui prekiauti teikėjas pateikia kompetentingai institucijai visus dokumentus ◄, prie kurio pridedamas atskiras pagrindinis plazmos sąrašas, jei tokio sąrašo dar nėra.

— Pagrindinis plazmos sąrašas yra mokslinio ir techninio įvertinimo, atliekamo agentūros, objektas. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl pagrindinio plazmos sąrašo, sertifikatu, prie kurio pridedama įvertinimo ataskaita. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

— Pagrindinis plazmos sąrašas kasmet atnaujinamas ir pakartotinai sertifikuojamas.

— Pagrindinio plazmos sąrašo vėlesni pakeitimai turi būti įvertinti procedūra, nustatyta Komisijos reglamentu (EB) Nr. 542/95 ([1]) dėl leidimo prekiauti, išduoto pagal 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2309/93, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų vertinimo agentūrą ([2]), sąlygų keitimo nagrinėjimo. Šių pasikeitimų įvertinimo sąlygos nustatytos Reglamentu (EB) Nr. 1085/2003.

— Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio plazmos sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).

([1]) OL L 55, 1995 3 11, p. 15.
([2]) OL L 214, 1993 8 24, p. 1.

▼M2

— Nukrypstant nuo šio punkto antros įtraukos (įvertinimas ir sertifikavimas) nuostatų, kai Pagrindinis plazmos sąrašas atitinka tik iš kraujo ar plazmos gautus vaistus, kuriais Pagrindinio plazmos sąrašo įvertinimą atlieka tos valstybės narės kompetentinga institucija.

1.2. **Vakcinos**

Žmonėms skirtoms vakcinoms, nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų dėl veikliosios medžiagos (-ų), remiantis Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sistema, taikomi šie reikalavimai.

Į paraiškos leidimui prekiauti kita nei žmogaus gripo vakcina dokumentus kiekvienam antigenui, kuris yra tos vakcinos veiklioji medžiaga, įtraukiamas Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas.

a) P r i n c i p a i

Šiame priede:

— Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, įtrauktas į paraiškos leidimui prekiauti vakcina dokumentus ir pateikiantis visą rūpimą informaciją apie veikliųjų medžiagų, kurios yra vaisto dalis, biologines, farmakologines ir chemines savybes. Šis savarankiškas dokumentas, gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentėms ir (arba) kombinuotoms vakcinoms, kurias pateikia tas pats teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas.

— Vakcinos sudėtyje gali būti vienas arba daugiau skirtingų antigenų. Veikliųjų medžiagų skaičius yra lygus vakcinoje esančių antigenų skaičiui.

— Į kombinuotų vakcinų sudėtį įeina bent du antigenai, apsaugantys nuo vienos arba daugiau infekcinių ligų.

— Monovalentė vakcina – tai vakcina, į kurios sudėtį įeina vienas vakcinos antigenas, apsaugantis nuo vienos infekcinės ligos.

b) T u r i n y s

Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas apima šią informaciją, išrinktą iš atitinkamo 3 dalies skyriaus (veiklioji medžiaga) „Kokybės duomenys“, kaip apibrėžta šio priedo I dalyje:

Veiklioji medžiaga

1. Bendra informacija, įskaitant atitiktį atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai (-oms).

2. Informacija apie veikliosios medžiagos gamybą: ji turi apimti gamybos procesą, informaciją apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas, specialiąsias priemones, skirtas TSE ir atsitiktinių medžiagų saugumui įvertinti, gamybos patalpas ir įrangą.

3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas.

4. Veikliosios medžiagos kokybės kontrolė.

5. Naudojami standartai arba medžiagos.

6. Veikliosios medžiagos talpyklų ir jų uždarymo sistema.

7. Veikliosios medžiagos stabilumas.

▼M2

c) Įvertinimas ir sertifikavimas

— Naujoms vakcinoms, į kurių sudėtį įeina nauji antigenai, pareiškėjas pateikia kompetentingai institucijai visus paraiškos leidimui prekiauti dokumentus, įskaitant Pagrindinius vakcinos antigenų sąrašus, skirtus kiekvienam konkrečiam antigenui, kuris įeina į naujos vakcinos sudėtį, jei iki tol tokio pagrindinio sąrašo atitinkamam antigenui nebuvo. Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo mokslinį ir techninį įvertinimą atlieka agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

— Pirmosios pastraipos nuostatos galioja kiekvienai vakcinai, kuri sudaryta iš naujų vakcinos antigenų derinių, taip pat ir tuo atveju, kai vienas ar daugiau šių vakcinos antigenų įeina į jau patvirtintų Bendrijoje vakcinų sudėtį.

— Keičiant patvirtintos Bendrijoje vakcinos Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo turinį, agentūra atlieka mokslinį ir techninį įvertinimą Komisijos reglamento (EB) Nr. 1085/2003 nustatyta tvarka. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

— Jeigu, nukrypstant nuo šio skirsnio (įvertinimas ir sertifikavimas) antros pastraipos nuostatų, kurių laikantis pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas siejamas tik su vakcina, kuriai leidimas prekiauti nebuvo (ar nebus) išduotas laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, ir jeigu patvirtintos vakcinos sudėtyje yra antigenų, kurie nebuvo įvertinti laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, tai mokslinį ir techninį minėto Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įvertinimą bei jo vėlesnius pakeitimus atlieka valstybės narės, išdavusios leidimą prekiauti, kompetentinga institucija.

— Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).

2. RADIOAKTYVIEJI PREPARATAI IRR PREKURSORIAI

2.1. **Radioaktyvieji preparatai**

Prie šio skyriaus medikamentams pagal 6 straipsnio 2 dalies ir 9 straipsnio reikalavimus pateikiamų paraiškų pridedami visi dokumentai, apimantys tokią informaciją:

3 modulis

a) ►C1 Radioaktyviųjų preparatų rinkinio, kuris gamintojui pateikus turi būti pažymėtas radioizotopais, veikliąja medžiaga vadinama ta formuluotės dalis, ◄ kuri yra radionuklido nešėja arba prie kurios radionuklidas yra prisijungęs. Radioaktyviųjų preparatų rinkinių gamybos metodo apibūdinimas apima išsamų gamybos proceso aprašymą ir informaciją apie rekomenduojamą galutinį apdirbimą, norint gauti radioaktyvų vaistą. Jei reikia, bendrosiose arba specialiosiose Europos farmakopėjos monografijose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie radionuklido specifikacijas. Be to, apibūdinami bet kokie junginiai, būtini ženklinant radioizotopais. Taip pat apibūdinama pažymėtų radioizotopais junginių struktūra.

▼M2

Radionuklidų atveju aptariamos vykstančios branduolinės reakcijos.

Generatoriuose veikliosiomis medžiagomis laikomi tiek motiniai, tiek ir dukteriniai radionuklidai.

b) Pateikiama smulki informacija apie radionuklido kilmę, izotopo tapatumą, galimas priemaišas, nešėją, naudojimą ir ypatingą veikimą.

c) Apibūdinamos pradinės vaistinės medžiagos, įskaitant švitinamąsias medžiagas.

d) Aptariamas cheminis (radiocheminis) grynumas ir jo ryšys su biologiniu pasiskirstymu.

e) Apibūdinami radionuklido grynumas, radiocheminis grynumas ir ypatingas veikimas.

f) Generatorių atveju reikalaujama išsami informacija apie motinių ir dukterinių radionuklidų tyrimus. Generatorių eliuatų atveju pateikiama informacija apie motinių radionuklidų, o kitų junginių atveju – apie generatoriaus sistemos komponentų tyrimus.

g) Reikalavimas veikliosios medžiagos sudėtį išreikšti aktyviųjų dalelių mase taikytinas tik radioaktyviųjų preparatų rinkiniams. Radionuklido radioaktyvumas išreiškiamas bekereliais ir yra datuojamas, jei reikia, pridedama nuoroda apie laiko juostą. Pažymima radioaktyviojo spinduliavimo rūšis.

h) Rinkinių atveju į specifikacijas, skirtas gataviems vaistams, įtraukiami vaisto veiksmingumo, jį paženklinus radioizotopais, tyrimai. Radionuklidų atveju įtraukiamos atitinkamos ženklinto radioizotopais junginio radiocheminio grynumo ir radionuklido grynumo kontrolės rezultatai. Apibūdinamos ir ištiriamos bet kokios medžiagos, būtinos ženklinant radioizotopais.

i) Pateikiama informacija apie radionuklidų generatorių, radionuklidų rinkinių ir radioizotopais ženklintų produktų stabilumą. Radioaktyviųjų preparatų stabilumas, juos dozuojant kelių dozių indeliais, įrodomas dokumentais.

4 modulis

Yra žinoma, kad toksinis poveikis gali būti susijęs su radioaktyviojo spinduliavimo doze. Nustatant diagnozę – tai radioaktyviųjų preparatų naudojimo pasekmė; terapijoje – tai reikalinga savybė. Taigi radioaktyviųjų preparetų saugumo ir veiksmingumo įvertinimas remiasi reikalavimais vaistams ir radioaktyviojo spinduliavimo dozimetrijai. Organų (audinių) apšvitinimas radioaktyviaisiais spinduliais dokumentuojamas. Kiekvieno konkretaus medikamento įvedimo būdo atveju absorbuoto radioaktyviojo spinduliavimo dozė apskaičiuojama pagal nustatytą tarptautiniu mastu pripažintą sistemą.

5 modulis

Jei galima, pateikiami klinikinių tyrimų rezultatai, jei ne, jie patvirtinami klinikinėse apžvalgose.

2.2. **►C1 Radioaktyviųjų preparatų prekursoriai, skirti radioaktyviai ženklinti ◄**

►C1 Ypatingu atveju, kai radioaktyviųjų preparatų prekursorius išimtinai yra skirtas radioaktyviai ženklinti, svarbiausia ◄ yra pateikti informaciją, kuri apibūdintų galimas nepakankamo ženklinimo kaip radioaktyvus veiksmingumo arba žymėto kaip radioaktyvus junginio disociacijos *in vivo* pasekmes, t. y. aptartų klausimus, susijusius su padariniais, kurių dėl laisvų radionukleidų patyrė pacientas. Be to, reikia pateikti atitinkamą informaciją, susijusią su profesine rizika, t. y. ligoninių personalo apšvitinimu radioaktyviaisiais spinduliais, ir su rizika aplinkai.

▼M2

Jei įmanoma, visų pirma pateikiama tikia informacija:

3 modulis

Jei įmanoma, registruojant radioaktyviųjų preparatų prekursorius taikomi 3 modulio reikalavimai pirmiau nustatyta (pastraipos a–i) tvarka.

4 modulis

Jei nepagrindžiama kitaip, pateikiami, kalbant apie vienos dozės ir pakartotinės dozės toksiškumą, tyrimų, atliktų laikantis geros laboratorinės praktikos, kaip apibrėžta Tarybos direktyvose 87/18/EEB ir 88/320/EEB, rezultatai.

Manoma, kad šiuo konkrečiu atveju radionuklidų mutageniškumo tyrimai nėra ypač naudingi.

Pateikiama informacija apie cheminį toksiškumą ir atitinkamą „šaltą“ nuklidą.

5 modulis

Manoma, kad klinikinė informacija gauta iš klinikinių tyrimų apie prekursorių nėra svarbi šiuo konkrečiu radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, naudojamo išimtinai ženklinimui radioaktyviosiomis medžiagomis, atveju.

Pateikiama informacija, įrodanti radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, prijungto prie atitinkamų nešėjo molekulių, klinikinį naudingumą.

3. HOMEOPATINIAI VAISTAI

Šis skirsnis apibrėžia specialius reikalavimus, taikytinus 3 ir 4 moduliuose aprašomiems homeopatiniams vaistams, kaip apibrėžta 1 straipsnio 5 dalyje.

3 modulis

3 modulio reikalavimai su toliau išvardytais pakeitimais taikytini dokumentams, pateikiamiems 15 straipsnyje nustatyta tvarka supaprastintu būdu registruojant homeopatinius vaistus pagal 14 straipsnio 1 dalį ir kitų homeopatinių vaistų patvirtinimo dokumentams pagal 16 straipsnio 1 dalį.

a) Sąvokos

Lotyniškas homeopatinio vaisto pavadinimas, nurodytas paraiškoje leidimui prekiauti, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės farmakopėją. Taip pat turi būti pateiktas tradicinis, kiekvienoje valstybėje narėje naudojamas vaisto pavadinimas (pavadinimai).

b) Pradinių vaistinių medžiagų kontrolė

Pradinių vaistinių medžiagų, tai yra visų medžiagų, įskaitant ir žaliavas bei pusgaminius iki galutinai atskiedžiant, panaudotų gatavo vaisto gamybai, aprašas ir dokumentai, turi būti pridėti prie paraiškos kaip papildoma medžiaga.

▼M2

Bendri kokybės reikalavimai turi būti taikomi visoms pradinėms vaistinėms medžiagoms ir žaliavoms, taip pat ir tarpinėms gamybinio proceso grandims iki pat galutinai atskiedžiant, panaudotoms gatavo vaisto gamybai. Jeigu įmanoma, tyrimai atliekami tuo atveju, kai gaminys turi toksinių komponentų, ir tada, kai galutinai atskiesto vaisto kokybės kontrolė yra negalima dėl didelio atskiedimo laipsnio. Kiekviena gatavo vaisto gamybos proceso grandis, nuo pradinių vaistinių medžiagų iki vaistą galutinai atskiedžiant, turi būti smulkiai aprašyta.

Skiedžiant laikomasi homeopatinių vaistų gamybos taisyklių, išdėstytų rūpimoje Europos farmakopėjos monografijoje arba, jei tokios nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėjoje.

c) Gatavo vaisto kontroliniai bandymai

Visiems gataviems homeopatiniams vaistams taikomi bendri kokybės reikalavimai, bet kokį nukrypimą nuo jų pareiškėjas privalo tinkamai pagrįsti.

Turi būti atlikta visų toksinių komponentų identifikacija ir tyrimai. Jeigu galima įrodyti, kad visų toksinių komponentų identifikacija ir (ar) tyrimai neįmanomi, pavyzdžiui, ►C1 dėl jų atskiedimo gatavame vaiste, kokybę turi parodyti gamybos ir skiedimo procesų visiška validacija. ◄

d) Stabilumo bandymas

Turi būti parodytas gatavo vaisto stabilumas. Homeopatinio gaminio stabilumo duomenys yra taikomi iš jo gautiems tirpalui ir (ar) milteliams. Jeigu veikliosios medžiagos identifikacijos ar tyrimų atlikti neįmanoma dėl atskiedimo laipsnio, gali būti panaudoti farmacinės formos stabilumo duomenys.

4 modulis

4 modulio nuostatos taikomos 14 straipsnio 1 dalyje išvardytus ir apibūdintus homeopatinius vaistus registruojant supaprastinta tvarka.

Turi būti paaiškinta, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, reikia pagrįsti, kodėl priimtinu laikomas vaisto saugumo lygis, nors ir trūksta kai kurių tyrimo duomenų.

4. AUGALINIAI VAISTAI

Kartu su paraiška augaliniams vaistams turi būti pateikiami visi dokumentai, į kuriuos turi būti įtraukti toliau išvardyti specifiniai aspektai.

3 modulis

Remiantis Europos farmakopėjos monografija (-omis), aprobuojant augalinius vaistus taikomos 3 dalies nuostatos. Pateikiant paraišką, atsižvelgiama į rūpimą mokslinių duomenų lygį.

▼M2

Reikia atsižvelgti į šiuos augaliniams vaistams specifinius aspektus:

1) Augalinės medžiagos ir augaliniai preparatai

Šiame priede pasakymas „augalinės medžiagos ir preparatai“ laikomas pasakymo „augaliniai vaistai ir augaliniai preparatai“, apibrėžto Europos farmakopėjoje, sinonimu.

Pateikiant augalinių medžiagų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (kai galima), augalo dalys, augalinės medžiagos aprašymas, kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Pateikiant augalinių preparatų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (kur galima), augalo dalys, augalinio preparato aprašymas, augalinės medžiagos kiekis augaliniame preparate procentais, ekstrahavimo solventas (-ai), kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų ir augalinių preparatų struktūrai, jei įmanoma, turi būti pateikti šie duomenys: fizikinė forma, sudedamųjų dalių, ►C1 kurių terapinis poveikis ar žymenys (molekulinė formulė, santykinė molekulinė masė, struktūrinė formulė, įskaitant santykines bei absoliučiąsias stereochemines savybes, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė) žinomi, taip pat ir kitų sudedamųjų dalių aprašai. ◄

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno tiekėjo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma vieta ar įrenginiai, reikalingi augalinei medžiagai gaminti, rinkti ar tirti.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinio preparato gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi augaliniam preparatui gaminti ar tirti.

Aprašant augalinės medžiagos gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalų produkciją ir surinkimą, apimanti ir geografinius medicinos augalų šaltinius bei kultivacijos ypatybes, derliaus metą, džiovinimo ir sandėliavimo sąlygas.

Aprašant augalinio vaisto gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalinių vaistų gamybos procesą turi apimti patį procesą, tirpiklių ir reagentų rūšis, purifikacijos etapus ir standartizaciją.

►C1 Atsižvelgiant į gamybos procesų tobulėjimą, jei taikytina, atsižvelgiant į siūlomą vartojimo būdą ir ypatybes pateikiama trumpa augalinės medžiagos(-ų) ir augalinio preparato(-ų) raidos santrauka. ◄ Jei reikia, pateikiami fitocheminės augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) struktūros duomenų, esančių bibliografijoje, palyginimo su augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), sudarančių pateikto registruoti augalinio vaisto veikliąją medžiagą (-as), fitocheminės struktūros duomenimis, rezultatai.

▼M2

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie botanines, makroskopines, mikroskopines, fitochemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie fito- ir fizikines bei chemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Jei įmanoma, pateikiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

►C1 Jei įmanoma, aprašomos analizės metodikos, atliktos ◄ tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

►C1 Atsižvelgiant į analizės metodikų validaciją, pateikiama analizės validacijos informacija, įskaitant eksperimentinius duomenis apie analizės metodikas, ◄ naudotas bandymuose su augaline medžiaga (-omis) ir augaliniu preparatu (-ais).

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), įskaitant ir medžiagas farmakopėjai, grupių analizę, pateikiamas grupių aprašas ir analizės rezultatai.

Jei įmanoma, pagrindžiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

Jei įmanoma, pateikiama informacija apie standartus ir standartines medžiagas, naudotas tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

Tuo atveju, kai augalinė medžiaga (-os) ir augalinis preparatas (-ai) yra monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, atitikties.

2) Augaliniai vaistai

▼C1

Aprašant augalinių vaistinių preparatų formuluotės plėtojimą, reikia pateikti trumpą augalinių vaistų raidos santrauką, atsižvelgiant į siūlomus vartojimo būdus ir ypatybes. Tam tikrais atvejais aptariami augalinių preparatų, taikomų bibliografiniams duomenims pagrįsti, ir paraiškoje pateikto augalinio vaisto fitocheminės sudėties palyginimo rezultatai.

▼M2

5. RETI VAISTAI

— Tuo atveju, kai reti vaistai atitinka Reglamentą (EB) Nr. 141/2000, jiems gali būti taikomos II dalies 6 punkto bendrosios nuostatos (išskirtinės aplinkybės). Pareiškėjas medicininėmis ir nemedicininėmis suvestinėmis turi paaiškinti priežastis, dėl kurių neįmanoma pateikti išsamios informacijos, ir pagrįsti retųjų vaistų naudos (ar rizikos) balansą.

— ►C1 Kai pareiškėjas, norintis gauti leidimą prekiauti retaisiais vaistais, remiasi šio priedo II dalies 1 punktu (pripažintas medicininis vartojimas) ir ◄ 10 straipsnio 1 skyriaus a punkto ii papunkčiu, aprašomosios medžiagos sistemingas ir dokumentais patvirtintas naudojimas, nukrypstant nuo minėtų nuostatų, apibrėžiamas šios direktyvos 5 straipsnio reikalavimais.

▼M9

IV DALIS

PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTAI

1. ĮVADAS

Rinkodaros leidimų paraiškos dėl pažangiosios terapijos vaistų, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies a punkte, turi atitikti formos reikalavimus (1, 2, 3, 4 ir 5 moduliai), aprašytus šio priedo I dalyje.

Taikomi 3, 4 ir 5 moduliuose nustatyti biologinių vaistų techniniai reikalavimai, aprašyti šio priedo I dalyje. Specialiuosiuose pažangiosios terapijos vaistų reikalavimuose, aprašytuose šios dalies 3, 4 ir 5 skyriuose, paaiškinama, kaip I dalies reikalavimai taikomi pažangiosios terapijos vaistams. Be to, atsižvelgiant į pažangiosios terapijos vaistų specifiškumą tam tikrais atvejais nustatyti papildomi reikalavimai.

Dėl ypatingo pažangiosios terapijos vaistų pobūdžio gali būti taikomas rizika grindžiamas metodas siekiant nustatyti, kokius kokybinius, neklinikinius ir klinikinius duomenis reikia nurodyti rinkodaros leidimo paraiškoje remiantis „Įvado ir bendrųjų principų“ 4 punkte nurodytomis mokslinėmis rekomendacijomis, susijusiomis su vaistų kokybe, saugumu ir veiksmingumu.

Rizikos analizė gali apimti visą kūrimo etapą. Svarstytini rizikos veiksniai: ląstelių kilmė (autologinės, alogeninės, ksenogeninės), gebėjimas proliferuoti ir (arba) diferencijuotis ir sukelti imuninį atsaką, manipuliavimo ląstelėmis lygis, ląstelių ir biologiškai aktyvių molekulių ar struktūrinių medžiagų kombinavimas, genų terapijos vaistų pobūdis, *in vivo* naudojamų virusų arba mikroorganizmų gebėjimo replikuotis lygis, nukleorūgščių sekų arba genų įterpimo į genomą lygis, ilgalaikis funkcionalumas, onkogeniškumo rizika ir vartojimo ar naudojimo metodas.

Atliekant rizikos analizę taip pat galima atsižvelgti į turimus kitus susijusius neklinikinius ir klinikinius duomenis arba kitų susijusių pažangiosios terapijos vaistų kūrimo patirtį.

Bet kokie nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų turi būti moksliškai pagrįsti paraiškos dokumentų 2 modulyje. Jeigu atliekama minėta rizikos analizė, ji taip pat nurodoma ir aprašoma 2 modulyje. Tokiu atveju aprašoma taikoma metodika, nustatytos rizikos pobūdis ir rizika grindžiamo metodo reikšmė kūrimo ir vertinimo programai bei bet kokie dėl rizikos analizės atsiradę nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų.

2. SĄVOKŲ APIBRĖŽTYS

Šiame priede, be Reglamente (EB) Nr. 1394/2007 nustatytųjų, taikomos 2.1 ir 2.2 skirsniuose nustatytos apibrėžtys.

2.1. **Genų terapijos vaistas**

Genų terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių:

a) jame yra veikliosios medžiagos, kurioje yra arba kurią sudaro rekombinacinė nukleorūgštis, naudojama žmonių organizmuose arba žmonėms skiriama siekiant reguliuoti, ištaisyti, pakeisti, pridėti arba pašalinti genetinę seką;

▼M9

b) jo terapinis, profilaktinis arba diagnostinis poveikis tiesiogiai susijęs su jame esančia rekombinacinės nukleorūgšties seka arba su šios sekos genų ekspresijos produktu.

Genų terapijos vaistuose neturi būti vakcinų nuo užkrečiamųjų ligų.

2.2. **Somatinių ląstelių terapijos vaistas**

Somatinių ląstelių terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių:

a) jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, su kuriais buvo atliktos esminės manipuliacijos ir dėl to pasikeitė biologinės savybės, fiziologinės funkcijos ar struktūrinės ypatybės, susijusios su numatoma klinikinio naudojimo paskirtimi, arba jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, kurie neskirti naudoti tai (-oms) pačiai (-ioms) esminei (-ėms) funkcijai (-oms) recipiento ir donoro organizme atlikti;

b) jis pateikiamas kaip turintis savybių, reikalingų ligų gydymui, prevencijai ar diagnozei vykstant farmakologiniams, imunologiniams arba metaboliniams procesams jo ląstelėse arba audiniuose, arba jis naudojamas žmonių organizmuose arba skiriamas žmonėms šiuo tikslu.

Taikant a punktą, Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 I priede išvardytos manipuliacijos nelaikomos esminėmis manipuliacijomis.

3. SPECIALIEJI 3 MODULIO REIKALAVIMAI

3.1. **Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams**

Pateikiamas atsekamumo sistemos, kurią rinkodaros leidimo turėtojas ketina sukurti ir palaikyti norėdamas užtikrinti, kad atskiras vaistas, jo pradinės medžiagos ir žaliavos, įskaitant visas medžiagas, turinčiais sąlytį su ląstelėmis arba audiniais, kurių gali būti jo sudėtyje, gali būti atsektas kilmės, gamybos, pakavimo, saugojimo, transportavimo ir pristatymo į ligoninę, instituciją arba privačios praktikos įstaigą, kur vaistas naudojamas, etapais, aprašymas.

Atsekamumo sistema turi papildyti ir atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2004/23/EB ([1]) reikalavimus dėl žmogaus audinių ir ląstelių, išskyrus kraujo ląsteles, ir Direktyvos 2002/98/EB reikalavimus dėl žmogaus kraujo ląstelių.

3.2. **Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams**

3.2.1. *Įvadas: gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos*

3.2.1.1. Genų terapijos vaistas, kuriame yra rekombinacinės nukleorūgšties seka (-ų) arba genetiškai modifikuotas (-ų) organizmas (-ų) arba virusas (-ų)

Gatavą vaistą turi sudaryti nukleorūgšties seka (-os) arba genetiškai modifikuotas (-i) organizmas (-ai) arba virusas (-ai), tiesiogiai išfasuoti į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį. Gatavas vaistas gali būti kombinuojamas su medicinos prietaisu arba aktyviuoju implantuojamuoju medicinos prietaisu.

([1]) OL L 102, 2004 4 7, p. 48.

▼M9

Veikliąją medžiagą turi sudaryti nukleorūgšties seka (-os) arba genetiškai modifikuotas (-i) organizmas (-i) arba virusas (-ai).

3.2.1.2. Genų terapijos vaistas, kuriame yra genetiškai modifikuotų ląstelių

Gatavą vaistą turi sudaryti genetiškai modifikuotos ląstelės, tiesiogiai išfasuotos į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį. Gatavas vaistas gali būti kombinuojamas su medicinos prietaisu arba aktyviuoju implantuojamuoju medicinos prietaisu.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti ląstelės, genetiškai modifikuotos naudojant vieną iš 3.2.1.1 punkte aprašytų vaistų.

3.2.1.3. Jeigu vaistus sudaro virusai arba virusiniai vektoriai, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, iš kurių gaunamas virusinis vektorius, t. y. virusinio vektoriaus motininis kamienas arba plazmidės, naudojamos pakavimo ląstelių transfekcijai, ir motininių pakavimo ląstelių linijos bankas.

3.2.1.4. Jeigu tai vaistai, sudaryti iš plazmidžių, nevirusinių vektorių ir genetiškai modifikuoto (-ų) organizmo (-ų), išskyrus virusus arba virusinius vektorius, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, kurios naudojamos gamybinei ląstelei sukurti, t. y. plazmidė, bakterija šeimininkė ir motininių rekombinacinių mikrobų ląstelių bankas.

3.2.1.5. Jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, kurios naudojamos genetiškai modifikuotoms ląstelėms gauti, t. y. pradinės medžiagos, naudojamos vektoriui, vektoriui ir žmogaus arba gyvūnų ląstelėms gaminti. Taikomi tie patys geros gamybos principai kaip ir dirbant su banko sistema, kuri toliau naudojama vektoriui gaminti.

3.2.2. *Specialieji reikalavimai*

Be šio priedo I dalies 3.2.1 ir 3.2.2 punktuose nustatytų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai.

a) Pateikiama informacija apie visas pradines medžiagas, naudojamas gaminti veikliajai medžiagai, įskaitant medžiagas, reikalingas žmogaus ar gyvūnų ląstelėms genetiškai modifikuoti ir vėliau, tam tikrais atvejais, genetiškai modifikuotų ląstelių kultūrai inicijuoti ir palaikyti, atsižvelgiant į tai, kad gali nebūti gryninimo etapų.

b) Jeigu tai vaistai, sudaryti iš mikroorganizmo ar viruso, pateikiama informacija apie genetinę modifikaciją, sekų analizę, virulentiškumo sumažėjimą, tropizmą atskiriems audiniams ir ląstelių rūšims, ląstelės ciklo priklausomumą nuo mikroorganizmo arba viruso, motininės padermės patogeniškumą ir savybes.

c) Atitinkamuose dokumentų skirsniuose aprašomos su procesu susijusios priemaišos ir su vaistu susijusios priemaišos, o svarbiausia – galintys replikuotis pašaliniai virusai, jeigu vektorius negali replikuotis.

d) Jeigu tai plazmidės, įvairios plazmidžių formos vertinamos kiekybiškai visą vaisto galiojimo laikotarpį.

e) Jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, turi būti ištirtos ląstelių savybės prieš atliekant genetinę modifikaciją ir ją atlikus, taip pat prieš vėliau atliekant bet kokias užšaldymo / saugojimo procedūras ir po jų.

Be specialiųjų genų terapijos vaistams nustatytų reikalavimų, genetiškai modifikuotoms ląstelėms taikomi ir somatinių ląstelių terapijos vaistams bei audinių inžinerijos preparatams (žr. 3.3 punktą) nustatyti kokybės reikalavimai.

▼M9

3.3. **Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams**

3.3.1. *Įvadas: gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos*

Gatavą vaistą turi sudaryti veiklioji medžiaga, tiesiogiai išfasuota į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį ir galutinai užbaigta, kad būtų naudojama su sudėtiniais pažangiosios terapijos vaistais.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti inžinerijos būdu gautos ląstelės ir (arba) audiniai.

Papildomos medžiagos (pvz., karkasai, matricos, prietaisai, biologinės medžiagos, biomolekulės ir (arba) kitos sudedamosios dalys), kurios kombinuojamos su ląstelėmis, su kuriomis buvo atlikta manipuliacija, ir kurios yra neatsiejama šių ląstelių dalis, laikomos pradinėmis medžiagomis, net jei jos nėra biologinės kilmės.

Medžiagos, naudojamos gaminant veikliąją medžiagą (pvz., kultūrų terpės, augimo faktoriai) ir neskirtos būti veikliosios medžiagos dalimi, laikomos žaliavomis.

3.3.2. *Specialieji reikalavimai*

Be šio priedo I dalies 3.2.1 ir 3.2.2 punktuose nustatytų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai.

3.3.2.1. Pradinės medžiagos

a) Pateikiama informacijos apie žmogaus audinių ir ląstelių, naudojamų kaip pradinės medžiagos, donorystę, įsigijimą ir ištyrimą santrauka, parengta pagal Direktyvą 2004/23/EB. Jeigu kaip pradinės medžiagos naudojamos nesveikos ląstelės arba audiniai (pvz., vėžinis audinys), jų naudojimas pagrindžiamas.

b) Jeigu sumaišomos alogeninių ląstelių populiacijos, aprašomos sumaišymo strategijos ir atsekamumo užtikrinimo priemonės.

c) Į galimą variantiškumą, atsiradusį dėl žmogaus ar gyvūnų ląstelių ir audinių, atsižvelgiama tvirtinant gamybos procesą, nustatant veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto savybes, nustatant tyrimo būdus, specifikacijas ir stabilumo lygį.

d) Jeigu tai ksenogeninių ląstelių pagrindo vaistai, pateikiama informacija apie gyvūnų kilmę (pvz., geografinė kilmė, gyvūno ūkis, amžius), specialiuosius priimtinumo kriterijus, pirminių gyvūnų/gyvūnų donorų infekcijų prevencijos ir stebėsenos priemones, gyvūnų tyrimus siekiant nustatyti užkrečiamųjų ligų sukėlėjus, įskaitant vertikaliuoju būdu plintančius mikroorganizmus ir virusus, ir dokumentai, pagrindžiantys gyvūnų laikymo patalpų tvarumą.

e) Jeigu tai iš genetiškai modifikuotų gyvūnų gauti ląstelių pagrindo vaistai, aprašomos specifinės su genų modifikacija susijusių ląstelių savybės. Pateikiamas išsamus kūrimo metodo ir transgeninių gyvūnų savybių aprašymas.

f) Genetiškai modifikuojant ląsteles, taikomi 3.2 skirsnyje nustatyti techniniai reikalavimai.

g) Aprašoma ir pagrindžiama papildomų medžiagų (pvz., karkasų, matricų, prietaisų, biologinių medžiagų, biomolekulių ar kitų sudedamųjų dalių), kurios kombinuojamos su inžinerijos būdu gautomis ląstelėmis ir kurios yra neatsiejama jų dalis, tyrimų tvarką.

▼M9

h) Jeigu tai karkasai, matricos ir prietaisai, kurie atitinka medicinos prietaiso arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso apibrėžtį, pateikiama 3.4 skirsnyje reikalaujama informacija, reikalinga sudėtiniams pažangiosios terapijos vaistams įvertinti.

3.3.2.2. Gamybos procesai

a) Patvirtintas gamybos procesas, kad būtų užtikrintas partijų ir procesų nuoseklumas, ląstelių funkcinis integralumas visais gamybos ir transportavimo etapais iki pat naudojimo ar paskyrimo momento, ir tinkamas diferenciacijos lygis.

b) Jeigu ląstelės auginamos tiesiogiai matricos, karkaso ar prietaiso viduje arba ant jų, pateikiama informacija apie ląstelių kultūros auginimo proceso patvirtinimą atsižvelgiant į ląstelių augimą, funkcijas ir gautos kombinacijos integralumą.

3.3.2.3. Savybių apibūdinimas ir kontrolės strategija

a) Pateikiama reikiama informacija apie šias ląstelių populiacijos ar ląstelių mišinio ypatybes: tapatumą, grynumą (pvz., atsitiktines mikrobines medžiagas ir ląstelių priemaišas), gyvybingumą, aktyvumą, kariologines ypatybes, tumorogeniškumą ir tinkamumą naudoti pagal numatytą medicininę paskirtį. Įrodoma, kad ląstelės yra genetiškai stabilios.

b) Pateikiama kokybinė ir, jeigu įmanoma, kiekybinė informacija apie su vaistu bei procesu susijusias priemaišas ir bet kokias medžiagas, dėl kurių gamybos metu gali susidaryti skilimo produktų. Pagrindžiamas priemaišų nustatymo lygio tikslumas.

c) Jeigu galima atlikti ne veikliųjų medžiagų ar gatavų vaistų, o tik pagrindinių tarpinių vaistų tam tikrus tyrimus dėl išleidimo į apyvartą ir (arba) jeigu tyrimus galima atlikti tik gamybos metu, tai pagrindžiama.

d) Jeigu yra biologiškai aktyvių molekulių (pvz., augimo faktorių, citokinų), kurios veikia kaip ląstelių pagrindo vaisto sudedamosios dalys, apibūdinamas jų poveikis ir sąveika su kitomis veikliosios medžiagos sudedamosiomis dalimis.

e) Jeigu trimatė struktūra atlieka dalį numatytos funkcijos, apibūdinant šių ląstelių pagrindo vaistų savybes, pateikiama informacija ir apie diferenciacijos lygį, ląstelių struktūrinę bei funkcinę sandarą ir, jeigu taikoma, sukurtą tarpląstelinę matricą. Prireikus, atliekami neklinikiniai tyrimai, kuriais papildomas fizikinių ir cheminių savybių apibūdinimas.

3.3.2.4. Pagalbinės medžiagos

Jeigu tai pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), naudojama (-os) ląstelių ar audinių pagrindo vaistuose, (pvz., transportavimo terpės sudedamosios dalys), taikomi šio priedo I dalyje naujoms pagalbinėms medžiagoms nustatyti reikalavimai, nebent turima duomenų apie ląstelių arba audinių sąveiką su pagalbinėmis medžiagomis.

3.3.2.5. Vaistų kūrimo tyrimai

Aprašant kūrimo programą pateikiama informacijos apie medžiagų ir procesų pasirinkimą. O svarbiausia, aptariamas ląstelių populiacijos vientisumas galutinės sandaros vaiste.

3.3.2.6. Papildoma medžiaga

Pateikiami dokumentai, kuriuose apibūdinamas pamatinis standartas, konkrečiai susijęs su veikliąja medžiaga ir (arba) gatavu vaistu.

▼M9

3.4. **Specialieji reikalavimai, taikomi pažangiosios terapijos vaistams, kuriuose yra prietaisų**

3.4.1. *Pažangiosios terapijos vaistai, kuriuose yra prietaisų, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 7 straipsnyje*

Pateikiamas vaisto fizikinių savybių ir veikimo aprašymas bei jo kūrimo metodų aprašymas.

Aprašoma genų, ląstelių ir (arba) audinių ir struktūrinių sudedamųjų dalių sąveika ir suderinamumas.

3.4.2. *Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistas, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies d punkte*

Jeigu tai sudėtinio pažangiosios terapijos vaisto dalis, sudaryta iš ląstelių arba audinių, taikomi 3.3 punkto specialieji reikalavimai, nustatyti somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams, o jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, taikomi 3.2 punkto specialieji reikalavimai, nustatyti genų terapijos vaistams.

Medicinos prietaisas arba aktyvusis implantuojamasis medicinos prietaisas gali būti neatsiejama veikliosios medžiagos dalis. Jeigu medicinos prietaisas arba aktyvusis implantuojamasis medicinos prietaisas kombinuojamas su ląstelėmis gatavo vaisto gamybos, naudojimo ar paskyrimo metu, jie laikomi neatsiejama gatavo vaisto dalimi.

Pateikiama informacija apie medicinos prietaisą arbą aktyvųjį implantuojamąjį medicinos prietaisą (kuris yra neatsiejama veikliosios medžiagos arba gatavo vaisto dalis), reikalinga sudėtiniam pažangiosios terapijos vaistui įvertinti. Pateikiama toliau nurodyta informacija.

a) Informacija apie medicinos prietaiso arba implantuojamojo medicinos prietaiso pasirinkimą ir numatytas funkcijas ir apie įrodytą prietaiso suderinamumą su kitomis vaisto sudedamosiomis dalimis.

b) Informacija, pagrindžianti medicinos prietaiso kaip dalies atitiktį Tarybos direktyvos 93/42/EEB ([1]) I priede nustatytiems esminiams reikalavimams arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso kaip dalies atitiktį Tarybos direktyvos 90/385/EEB ([2]) I priede nustatytiems esminiams reikalavimams.

c) Jeigu taikoma, informacija, pagrindžianti medicinos prietaiso arba implantuojamojo medicinos prietaiso atitiktį Komisijos direktyvoje 2003/32/EB ([3]) nustatytiems reikalavimams.

d) Medicinos prietaiso kaip dalies arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso kaip dalies vertinimo, kuri atliko paskelbtoji įstaiga pagal Direktyvą 93/42/EEB arba pagal Direktyvą 90/385/EEB, rezultatai, jeigu jų yra.

Paraišką vertinančiai kompetentingai institucijai paprašius, šio skirsnio d punkte nurodytą vertinimą atlikusi paskelbtoji įstaiga pateikia bet kokią informaciją apie vertinimo rezultatus pagal Direktyvą 93/42/EEB arba Direktyvą 90/385/EEB. Tai gali būti atitinkamoje atitikties vertinimo paraiškoje esanti informacija ir dokumentai, jeigu jie reikalingi visam sudėtiniam pažangiosios terapijos vaistui įvertinti.

([1]) OL L 169, 1993 7 12, p. 1.
([2]) OL L 189, 1990 7 20, p. 17.
([3]) OL L 105, 2003 4 26, p. 18.

▼M9

4. SPECIALIEJI 4 MODULIO REIKALAVIMAI

4.1. **Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams**

Dėl išskirtinių ir įvairių struktūrinių ir biologinių pažangiosios terapijos vaistų savybių ne visada gali būti tikslinga laikytis šio priedo 4 modulio I dalyje nustatytų reikalavimų dėl farmakologinių ir toksikologinių vaistų tyrimų. Toliau 4.1, 4.2 ir 4.3 skirsniuose pateikiamuose techniniuose reikalavimuose paaiškinama, kaip šio priedo I dalies reikalavimai taikomi pažangiosios terapijos vaistams. Atsižvelgiant į pažangiosios terapijos vaistų specifiškumą tam tikrais atvejais nustatyti papildomi reikalavimai.

Ikiklinikinių aspektų apžvalgoje aptariamas vaistų kūrimo ikiklinikiniu etapu loginis pagrindas ir taikomi gyvūnų rūšių bei modelių (*in vitro* ir *in vivo*) pasirinkimo kriterijai bei pagrindžiamas jų tinkamumas. Gali būti pasirinktas (-i) modelis (-iai), naudojant šiuos gyvūnus: susilpnėjusio imuniteto gyvūnus, gyvūnus su inaktyvuotu genu, humanizuotus ar transgeninius gyvūnus. Atsižvelgiama į homologinių modelių (pvz., pelių ląstelės tiriamos pelėse) arba ligos imitavimo modelių naudojimą, ypač atliekant imunogeniškumo ir imunotoksiškumo tyrimams.

Be I dalies reikalavimų, pateikiama informacija apie visų struktūrinių sudedamųjų dalių (pvz., matricų, karkasų ir prietaisų) ir papildomų medžiagų (pvz., ląstelių produktų, biomolekulių, biologinių ir cheminių medžiagų), kurių yra gatavame vaiste, saugumą, tinkamumą ir biologinį suderinamumą. Atsižvelgiama į jų fizikines, mechanines, chemines ir biologines savybes.

4.2. **Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams**

Siekiant nustatyti ikiklinikinių tyrimų, reikalingų tinkamam ikiklinikinio etapo saugumo duomenų lygiui apibrėžti, apimtį ir rūšį, atsižvelgiama į genų terapijos vaistų tipą ir kūrimo modelį.

4.2.1. *Farmakologija*

a) Pateikiami su siūlomu terapiniu naudojimu susijusių veiksmų *in vivo* ir *in vitro* tyrimai (pvz., pirminiai farmakodinaminiai veiksmingumo tyrimai), atlikti taikant modelius ir naudojant atitinkamų rūšių gyvūnus ir skirti parodyti, kad nukleorūgšties seka pasiekia numatytą taikinį (tikslinį organą ar ląsteles) ir atlieka numatytą funkciją (ekspresijos ir funkcinio veikimo lygis). Nurodoma nukleorūgšties sekos funkcijos atlikimo trukmė ir siūlomas dozavimo režimas atliekant klinikinius tyrimus.

b) Tikslinis atrankumas. Jeigu numatoma, kad genų terapijos vaistas atliks funkcijas selektyviai arba jo funkcijos bus susijusios tik su taikiniu, pateikiami tyrimai, patvirtinantys funkcijų ir veiksmų specifiškumą bei trukmę tikslinėse ląstelėse ir audiniuose.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) Atliekant biologinio pasiskirstymo tyrimus nagrinėjama persistencija, klirensas ir mobilizacija. Atliekant biologinio pasiskirstymo tyrimus taip pat nagrinėjama gonocitų linijos perdavimo rizika.

b) Pateikiami patogenų plitimo ir perdavimo trečiosioms šalims rizikos tyrimai ir rizikos aplinkai vertinimas, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

▼M9

4.2.3. *Toksikologija*

a) Įvertinamas gatavo genų terapijos vaisto toksiškumas. Be to, priklausomai nuo vaisto tipo, atsižvelgiama į atskirus veikliųjų ir pagalbinių medžiagų tyrimus, įvertinamas su ekspresuota nukleorūgšties seka susijusių vaistų, kurie neskirti fiziologinėms funkcijoms atlikti, *in vivo* poveikis.

b) Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti derinami su farmakologiniais saugumo ir farmakokinetiniais tyrimais, pvz., siekiant ištirti persistenciją.

c) Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai pateikiami, kai žmonėms ketinama skirti kartotines dozes. Skyrimo būdas ir planas parenkamas visapusiškai atsižvelgiant į suplanuotą dozavimą gydymo metu. Tais atvejais, kai paskyrus vieną dozę žmonėms nukleorūgšties seka ilgiau išlieka funkcionali, atsižvelgiama į kartotinio toksiškumo tyrimus. Priklausomai nuo genų terapijos vaisto persistencijos ir numatomos galimos rizikos, šie tyrimai gali trukti ilgiau nei standartiniai toksiškumo tyrimai. Pateikiama tyrimų trukmę pagrindžianti informacija.

d) Ištiriamas genotoksiškumas. Tačiau standartiniai genotoksiškumo tyrimai atliekami tik kai jie reikalingi specifinėms priemaišoms arba tiekimo sistemos sudedamosioms dalims ištirti.

e) Ištiriamas kancerogeniškumas. Standartinių graužikų gyvenimo trukmės kancerogeniškumo tyrimų nereikia atlikti. Tačiau priklausomai nuo vaisto tipo, pagal atitinkamus *in vivo/in vitro* modelius įvertinamas tumorogeniškumas.

f) Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi. Pateikiami poveikio vaisingumui ir bendrai reprodukcinei funkcijai tyrimai. Pateikiami toksinio poveikio gemalui/vaisiui ir toksinio poveikio perinataliniu laikotarpiu bei gonocitų linijos perdavimo tyrimai, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

g) Papildomi toksiškumo tyrimai

— Integracijos tyrimai. Pateikiami integracijos tyrimai apie kiekvieną genų terapijos vaistą, nebent galima moksliškai pagrįsti, kodėl tokie tyrimai nebuvo atlikti, pvz., todėl, kad nukleorūgščių sekos nepateks į ląstelės branduolį. Kai nesitikima, kad genų terapijos vaistų integracija yra įmanoma, integracijos tyrimai atliekami, jeigu biologinio pasiskirstymo duomenys rodo gonocitų linijos perdavimo riziką.

— Imunogeniškumas ir imunotoksiškumas. Ištiriamas galimas imunogeninis ir imunotoksinis poveikis.

4.3. **Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams**

4.3.1. *Farmakologija*

a) Pirminiais farmakologiniais tyrimais tinkamai įrodomas vaisto veiksmingumas. Ištiriama ląstelių pagrindo vaistų sąveika su gretimu audiniu.

b) Nustatomas norimam poveikiui pasiekti reikalingas vaisto kiekis ir (arba) veiksmingoji dozė ir, priklausomai nuo vaisto tipo, dozavimo dažnumas.

▼M9

c) Atsižvelgiama į antrinius farmakologinius tyrimus siekiant įvertinti galimą fiziologinį poveikį, kuris nėra susijęs su somatinių ląstelių terapijos vaisto, audinių inžinerijos preparato arba papildomų medžiagų pageidaujamu terapiniu poveikiu, nes be tiriamo (-ų) baltymo (-ų) sekrecijos gali vykti ir biologiškai aktyvių molekulių sekrecija arba tiriamas (-i) baltymas (-ai) gali veikti nepageidaujamas paskirties vietas.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Nereikalaujama atlikti įprastinių farmakokinetinių tyrimų, skirtų absorbcijai, pasiskirstymui, metabolizmui ir ekskrecijai ištirti. Tačiau ištiriami šie parametrai: gyvybingumas, ilgaamžiškumas, pasiskirstymas, augimas, diferenciacija ir migracija, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

b) Jeigu tai somatinių ląstelių terapijos vaistai ir audinių inžinerijos preparatai, gaminantys sistemiškai aktyvias biomolekules, tiriamas šių molekulių pasiskirstymas, ekspresijos trukmė ir lygis.

4.3.3. *Toksikologija*

a) Įvertinamas gatavo vaisto toksiškumas. Atsižvelgiama į atskiros (-ų) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų), pagalbinių ir papildomų medžiagų bei bet kokių su procesu susijusių priemaišų tyrimus.

b) Stebėjimo trukmė gali būti ilgesnė nei atliekant standartinius toksiškumo tyrimus. Atsižvelgiama į vaisto numatomą veikimo trukmę ir farmakodinamines bei farmakokinetines ypatybes. Pagrindžiama stebėjimo trukmė.

c) Nereikalaujama atlikti įprastinių kancerogeniškumo ir genotoksiškumo tyrimų, atliekami tik vaisto tumorogeniškumo tyrimai.

d) Ištiriamas galimas imunogeninis ir imunotoksinis poveikis.

e) Jeigu tai ląstelių pagrindo vaistai, kuriuose yra gyvūninių ląstelių, sprendžiami susiję specifiniai saugumo klausimai, pvz., ksenogeninių patogenų perdavimas žmonėms.

5. SPECIALIEJI 5 MODULIO REIKALAVIMAI

5.1. **Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams**

5.1.1. Šiame IV dalies skyriuje pateikiami specialieji reikalavimai, papildantys nustatytuosius šio priedo I dalies 5 modulyje.

5.1.2. Kai gydymui naudojant pažangiosios terapijos vaistus tuo pačiu metu reikia atlikti specialią terapiją ir chirurgines procedūras, ištiriama ir aprašomos visos terapinės procedūros. Pateikiama informacija apie šių procedūrų standartizavimą ir optimizavimą kuriant vaistus klinikiniu būdu.

Kai siekiant taikyti, implantuoti ar skirti pažangiosios terapijos vaistą atliekamos chirurginės operacijos, kurių metu naudojami medicinos prietaisai gali turėti poveikio pažangiosios terapijos vaisto veiksmingumui ar saugumui, pateikiama informacija apie šiuos prietaisus.

Apibrėžiama specifinė kompetencija, reikalinga vaistui taikyti, implantuoti ir skirti bei vėlesniems veiksmams atlikti. Prireikus pateikiamas sveikatos priežiūros specialistų mokymo planas dėl šių vaistų naudojimo, taikymo, implantavimo ar administracinių procedūrų.

▼M9

5.1.3. Atsižvelgiant į tai, kad klinikiniu būdu kuriant pažangiosios terapijos vaistus dėl jų pobūdžio gali pasikeisti jų gamybos procesas, gali prireikti papildomų tyrimų panašumui įrodyti.

5.1.4. Klinikiniu būdu kuriant vaistus atsižvelgiama į riziką, kylančią dėl galimų užkrečiamųjų ligų sukėlėjų ar dėl naudojamų gyvūninės kilmės medžiagų ir tokios rizikos mažinimo priemonių.

5.1.5. Dozės parenkamos ir naudojimo grafikas sudaromas atliekant dozės nustatymo tyrimus.

5.1.6. Vaistų veiksmingumas juos naudojant pagal siūlomas indikacijas pagrindžiamas tinkamais klinikinių tyrimų rezultatais, kai vaistus naudojant pagal numatytą paskirtį vadovaujamasi klinikiniu požiūriu reikšmingomis tyrimo baigtimis. Esant tam tikriems klinikiniams susirgimams gali prireikti įrodyti ilgalaikį veiksmingumą. Pateikiama ilgalaikio veiksmingumo vertinimo strategija.

5.1.7. Į rizikos valdymo planą įtraukiama ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo užtikrinimo strategija.

5.1.8. Jeigu tai sudėtiniai pažangiosios terapijos vaistai, nustatomi ir atliekami viso sudėtinio vaisto saugumo ir veiksmingumo tyrimai.

5.2. **Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams**

5.2.1. *Žmogaus farmakokinetiniai tyrimai*

Žmogaus farmakokinetiniai tyrimai apima šiuos tyrimus;

a) patogenų plitimo tyrimai, kuriais tiriama genų terapijos vaistų ekskrecija;

b) biologinio pasiskirstymo tyrimai;

c) farmakokinetiniai vaistų ir genų ekspresijos profilio (pvz., ekpresuotų baltymų ir genomų parašų) tyrimai.

5.2.2. *Žmogaus farmakodinaminiai tyrimai*

Farmakodinaminių žmogaus tyrimų objektas – nukleorūgšties sekos ekspresija ir funkcijos po genų terapijos vaisto paskyrimo.

5.2.3. *Saugumo tyrimai*

Atliekant saugumo tyrimus, tiriami šie aspektai:

a) replikuotis galinčių vektorių atsiradimas;

b) naujų padermių atsiradimas;

c) esamų genominių sekų pasikeitimas;

d) neoplazminė proliferacija dėl įterpiamosios mutagenezės.

5.3. **Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams**

5.3.1. *Somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos (-ų) veikliosios (-ųjų) biomolekulės (-ių) gamyba*

Jeigu tai somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos (-ų) veikliosios (-ųjų) biomolekulės (-ių) gamyba, atsižvelgiama į farmakokinetines šių molekulių ypatybes (visų pirma, pasiskirstymą, ekspresijos trukmę ir lygį), tais atvejais, kai tai įmanoma.

▼M9

5.3.2. *Somatinių ląstelių terapijos vaistų sudedamųjų dalių biologinis pasiskirstymas, persistencija ir ilgalaikis įsitvirtinimas*

Klinikiniu būdu kuriant somatinių ląstelių terapijos vaistus atsižvelgiama į jų sudedamųjų dalių biologinį pasiskirstymą, persistenciją ir ilgalaikį įsitvirtinimą.

5.3.3. *Saugumo tyrimai*

Atliekant saugumo tyrimus, tiriami šie aspektai:

a) pasiskirstymas ir įsitvirtinimas po vaistų vartojimo;

b) ektopinis įsitvirtinimas;

c) onkogeninė transformacija ir ląstelių / audinių linijos pastovumas.

5.4. **Specialieji reikalavimai, taikomi audinių inžinerijos preparatams**

5.4.1. *Farmakokinetiniai tyrimai*

Jeigu įprastiniai farmakokinetiniai tyrimai netaikomi audinių inžinerijos preparatams, klinikiniu būdu kuriant audinių inžinerijos preparatus atsižvelgiama į jų sudedamųjų dalių biologinį pasiskirstymą, persistenciją ir skilimą.

5.4.2. *Farmakokinetiniai tyrimai*

Farmakokinetiniai tyrimai nustatomi ir parengiami atsižvelgiant į audinių inžinerijos preparatų specifiškumą. Pagrindžiamas vaisto veiksmingumas ir kinetika, užtikrinanti regeneraciją, atstatymą arba pakeitimą. Atsižvelgiama į tinkamus farmakodinaminius žymenis, susijusius su numatoma (-omis) funkcija (-omis) ir struktūra.

5.4.3. *Saugumo tyrimai*

Taikomas 5.3.3 skirsnis.

▼B

II PRIEDAS

A DALIS

Panaikintos direktyvos kartu su jų papildymais (pagal 128 straipsnį)

Tarybos direktyva 65/65/EEB (OL 22, 1965 2 9, p. 369/65)

Tarybos direktyva 66/454/EEB (OL 144, 1966 8 5, p. 2658/66)

Tarybos direktyva 75/319/EEB (OL L 147, 1975 6 9, p. 13)

Tarybos direktyva 83/570/EEB (OL L 332, 1983 11 28, p. 1)

Tarybos direktyva 87/21/EEB (OL L 15, 1987 1 17, p. 36)

Tarybos direktyva 89/341/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 11)

Tarybos direktyva 92/27/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 8)

Tarybos direktyva 93/39/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 22)

Tarybos direktyva 75/318/EEB (OL L 147, 1975 6 9, p. 1)

Tarybos direktyva 83/570/EEB

Tarybos direktyva 87/19/EEB (OL L 15, 1987 1 17, p. 31)

Tarybos direktyva 89/341/EEB

Komisijos direktyva 91/507/EEB (OL L 270, 1991 9 26, p. 32)

Tarybos direktyva 93/39/EEB

Komisijos direktyva 1999/82/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 7)

Komisijos direktyva 1999/83/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 9)

Tarybos direktyva 75/319/EEB

Tarybos direktyva 78/420/EEB (OL L 123, 1978 5 11, p. 26)

Tarybos direktyva 83/570/EEB

Tarybos direktyva 89/341/EEB

Tarybos direktyva 92/27/EEB

Tarybos direktyva 93/39/EEB

Komisijos direktyva 2000/38/EB (OL L 139, 2000 6 10, p. 28)

Tarybos direktyva 89/342/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 14)

Tarybos direktyva 89/343/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 16)

Tarybos direktyva 89/381/EEB (OL L 181, 1989 6 28, p. 44)

Tarybos direktyva 92/25/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 1)

Tarybos direktyva 92/26/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 5)

Tarybos direktyva 92/27/EEB

Tarybos direktyva 92/28/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 13)

Tarybos direktyva 92/73/EEB (OL L 297, 1992 10 13, p. 8)

▼B

B DALIS

Perkėlimo į nacionalinę teisę terminai (pagal 128 straipsnį)

Direktyva	Galutinė perkėlimo data
Direktyva 65/65/EEB	1966 m. gruodžio 31 d.
Direktyva 66/454/EEB	–
Direktyva 75/318/EEB	1976 m. lapkričio 21 d.
Direktyva 75/319/EEB	1976 m. lapkričio 21 d.
Direktyva 78/420/EEB	–
Direktyva 83/570/EEB	1985 m. spalio 31 d.
Direktyva 87/19/EEB	1987 m. liepos 1 d.
Direktyva 87/21/EEB	1987 m. liepos 1 d. 1992 m. sausio 1 d. ([1])
Direktyva 89/341/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/342/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/343/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/381/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 91/507/EEB	1992 m. sausio 1 d. ([2]) 1995 m. sausio 1 d. ([3])
Direktyva 92/25/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/26/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/27/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/28/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/73/EEB	1993 m. gruodžio 31 d.
Direktyva 93/39/EEB	1995 m. sausio 1 d. ([4]) 1998 m. sausio 1 d. ([5])
Direktyva 1999/82/EB	2000 m. sausio 1 d.
Direktyva 1999/83/EB	2000 m. kovo 1 d.
Direktyva 2000/38/EB	2001 m. gruodžio 5 d.

([1]) Galutinė perkėlimo data, taikoma Graikijai, Ispanijai ir Portugalijai.
([2]) Išskyrus priedo II dalies A skirsnio 3.3 punktą.
([3]) Galutinė perkėlimo data, taikoma priedo II dalies A skirsnio 3.3 punktui.
([4]) Iškyrus 1 straipsnio 6 dalį.
([5]) Galutinė perkėlimo data, taikoma 1 straipsnio 7 daliai.

▼B

III PRIEDAS

PALYGINAMOJI LENTELĖ

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
1 str. 1-3 dalys	1 str. 1-3 dalys										
1 str. 4 dalis			Priedas	1 str. 1 ir 2 dalys							
1 str. 5 dalis											1 str.
1 str. 6-9 dalys					1 str. 2 dalis						
1 str. 10 dalis						1 str. 1 dalis					
1 str. 11-16 dalys			29b str. 1 pastraipa								
1 str. 17 ir 18 dalys							1 str. 2 dalis				
1 str. 19 dalis								1 str. 2 dalies 2 sakinys			
1 str. 20-26 dalys									1 str. 2 dalis		
1 str. 27 dalis			8 str. 1 dalis								
1 str. 28 dalis			10 str. 1 dalis								

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
2 str.	2 str. 1 dalis										
3 str. 1 ir 2 dalys	1 str. 4 ir 5 dalys 2 str. 3 dalies 1 įtrauka										
3str. 3 ir 4 dalys	2 str. 3 dalies 2 ir 3 įtraukos										
3 str. 5 dalis					1 str. 1 dalis						
3 str. 6 dalis						1 str. 2 dalis					
4 str. 1 dalis					1 str. 3 dalis						
4 str. 2 dalis						1 str. 3 dalis					
4 str. 3 dalis	3 str. 2 pastraipa										
4 str. 4 dalis	6 str.										
5 str.	2 str. 4 dalis										
6 str. 1 dalis	3 str. 1 dalis										
6 str. 2 dalis					2 str. 1 sakinys						

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
7 str.					2 str. 2 sakinys						
8 str. 1 ir 2 dalys	4 str. 1 ir 2 dalys										
8 str. 3 dalies a–e punktai	4 str. 3 pastraipos 1-5 punktai	1 str. 1 pastraipa									
8 str. 3 dalies f–i punktai	4 str. 3 pastraipos 6-8.1 punktai										
8 str. 3 dalies j–l punktai	4 str. 3 pastraipos 9-11 punktai										
9 str.					3 str.						
10 str. 1 dalis	4 str. 3 pastraipos 8.2 punktas										
10 str. 2 dalis		1 str. 2 pastraipa									
11 str. 1-5.3 punktai	4a str. 1-5.3 punktai										
11 str. 5.4 punktas	4a str. 5.4 punktas			3 str.							

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
11 str. 5.5-6.4 punktai	4a str. 5.5-6.4 punktai										
11 str. 6.5 punktas	4a str. 6.6 punktas										
11 str. 7 punktas	4a str. 6.5 punktas										
11 str. 8-9 punktai					4 str.						
12 str. 1 dalis			1 str.								
12 str. 2 ir 3 dalys			2 str.								
13 str.											6 str. 1 ir 2 dalys
14 str. 1 ir 2 dalys											7 str. 1 ir 4 dalys
14 str. 3 dalis											4 str. 2 pastraipa
15 str.											8 str.
16 str.											9 str.
17 str.	7 str.										
18 str.	7a str.										
19 str.			4 str.								
20 str.			5 str.								

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
21 str.	4b str.										
22 str.	10 str. 2 dalis										
23 str.	9a str.										
24 str.	10 str. 1 dalis										
25 str.	9 str.										
26 str.	5 str.										
27 str.			8 str.								
28 str. 1 dalis			9 str. 3 dalis								
28 str. 2 dalis			9 str. 1 dalis								
28 str. 3 dalis			9 str. 2 dalis								
28 str. 4 dalis			9 str. 4 dalis								
29 str.			10 str.								
30 str.			11 str.								
31 str.			12 str.								
32 str.			13 str.								
33 str.			14 str. 1 dalis								
34 str.			14 str. 2-4 dalys								
35 str.			15 str.								

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
36 str.			15a str.								
37 str.			15b str.								
38 str.			15c str.								
39 str.			14 str. 5 dalis								
40 str.			16 str.								
41 str.			17 str.								
42 str.			18 str.								
43 str.			20 str. 1 dalis								
44 str.			20 str. 2 dalis								
45 str.			20 str. 3 dalis								
46 str.			19 str.								
47 str.			19a str.								
48 str.			21 str.								
49 str.			23 str.								
50 str.			24 str.								
51 str. 1 ir 2 dalys			22 str. 1 dalis								
51 str. 3 dalis			22 str. 2 dalis								
52 str.			25 str.								
53 str.											3 str.

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
54 str.									2 str. 1 dalis		
55 str.									3 str.		
56 str.									4 str. 1 dalis		
57 str.									5 str. 2 dalis		
58 str.									6 str.		
59 str.									7 str. 1 ir 2 dalys		
60 str.									5 str. 1 dalis ir 9 str.		
61 str.									10 str. 1-4 dalys		
62 str.									2 str. 2 dalis ir 7 str. 3 dalis		
63 str. 1 dalis									4 str. 2 dalis		
63 str. 2 dalis									8 str.		
63 str. 3 dalis									10 str. 5 dalis		

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
64 str.									11 str. 1 dalis		
65 str.									12 str.		
66 str.					5 str.						
67 str.					6 str. 1 dalis						
68 str.											2 str. 2 dalis
69 str.											7 str. 2 ir 3 dalys
70 str.								2 str.			
71 str.								3 str.			
72 str.								4 str.			
73 str.								5 str. 1 dalis			
74 str.								5 str. 2 dalis			
75 str.								6 str. 2 dalis			
76 str.							2 str.				
77 str.							3 str.				
78 str.							4 str. 1 dalis				
79 str.							5 str.				

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
80 str.							6 str.				
81 str.							7 str.				
82 str.							8 str.				
83 str.							9 str.				
84 str.							10 str.				
85 str.											9 str.
86 str.										1 str. 3 ir 4 dalys	
87 str.										2 str.	
88 str.										3 str. 1-6 dalys	
89 str.										4 str.	
90 str.										5 str.	
91 str.										6 str.	
92 str.										7 str.	
93 str.										8 str.	
94 str.										9 str.	
95 str.										10 str.	
96 str.										11 str.	
97 str. 1-4 dalys										12 str. 1 ir 2 dalys	

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
97 str. 5 dalis										12 str. 4 dalis	
98 str.										13 str.	
99 str.										14 str.	
100 str.											6 str. 3 dalis
101 str.			29e str.								
102 str.			29a str.								
103 str.			29c str.								
104 str.			29d str.								
105 str.			29f str.								
106 str. 1 dalis			29g str.								
106 str. 2 dalis			29b str. 2 pastraipa								
107 str.			29h str.								
108 str.			29i str.								
109 str.						3 str. 1-3 dalys					
110 str.						3 str. 4 dalis					

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
111 str. 1 dalis			26 str. 1 ir 2 pastraipos								
111 str. 2 dalis				4 str. 1 dalis							
111 str. 3 dalis			26 str. 3 pastraipa								
112 str.	8 str.		27 str.								
113 str.				4 str. 2 dalis		4 str. 2 dalis					
114 str. 1 dalis				4 str. 3 dalis							
114 str. 2 dalis						4 str. 3 dalis					
115 str.						4 str. 1 dalis					
116 str.	11 str.										
117 str.			28 str.								
118 str.			29 str.								
119 str.											4 str. 1 dalis
120 str.		2a str. 1 pastraipa									
121 str.		2b str.	37a str.								

▼B

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
122 str.			30 str.								
123 str.			33 str.								
124 str.											5 str.
125 str.	12 str.		31 str.				4 str. 2 dalis		11 str. 2 dalis	12 str. 3 dalis	
126 str. 1 pastraipa	21 str.										
126 str. 2 pastraipa			32 str.								
127 str.			28a str.								
128 str.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
129 str.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
130 str.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
I priedas		Priedas									
II priedas	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
III priedas	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–