Šis dokuments ir tikai informatīvs, un tam nav juridiska spēka. Eiropas Savienības iestādes neatbild par tā saturu. Attiecīgo tiesību aktu un to preambulu autentiskās versijas ir publicētas Eiropas Savienības "Oficiālajā Vēstnesī" un ir pieejamas datubāzē "Eur-Lex". Šie oficiāli spēkā esošie dokumenti ir tieši pieejami, noklikšķinot uz šajā dokumentā iegultajām saitēm

►B

EIROPAS PARLAMENTA UN PADOMES DIREKTĪVA 2001/83/EK

(2001. gada 6. novembris)

par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm

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

Grozīta ar:

		Oficiālais Vēstnesis		
		Nr.	Lappuse	Datums
►M1	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2002/98/EK (2003. gada 27. janvāris)	L 33	30	8.2.2003.
►M2	Komisijas Direktīva 2003/63/EK (2003. gada 25. jūnijs)	L 159	46	27.6.2003.
►M3	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/24/EK (2004. gada 31. marts)	L 136	85	30.4.2004.
►M4	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/27/EK (2004. gada 31. marts)	L 136	34	30.4.2004.
►M5	Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1901/2006 (2006. gada 12. decembris)	L 378	1	27.12.2006.
►M6	Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1394/2007 (2007. gada 13. novembris)	L 324	121	10.12.2007.
►M7	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2008/29/EK (2008. gada 11. marts)	L 81	51	20.3.2008.
►M8	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2009/53/EK (2009. gada 18. jūnijs)	L 168	33	30.6.2009.
►M9	Komisijas Direktīva 2009/120/EK (2009. gada 14. septembris)	L 242	3	15.9.2009.
►M10	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2010/84/ES (2010. gada 15. decembris)	L 348	74	31.12.2010.
►M11	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2011/62/ES (2011. gada 8. jūnijs)	L 174	74	1.7.2011.
►M12	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2012/26/ES (2012. gada 25. oktobris)	L 299	1	27.10.2012.
►M13	Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) 2017/745 (2017. gada 5. aprīlis)	L 117	1	5.5.2017.
►M14	Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) 2019/5 (2018. gada 11. decembris)	L 4	24	7.1.2019.
►M15	Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) 2019/1243 (2019. gada 20. jūnijs)	L 198	241	25.7.2019.
►M16	Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva (ES) 2022/642 (2022. gada 12. aprīlis)	L 118	4	20.4.2022.

Labota ar:

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

►C2 Kļūdu labojums, OV L 276, 21.10.2011., 63. lpp. (2010/84/ES)

►C3 Kļūdu labojums, OV L 239, 12.8.2014., 81. lpp. (2001/83/EK)

▼B

EIROPAS PARLAMENTA UN PADOMES DIREKTĪVA 2001/83/EK

(2001. gada 6. novembris)

par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm

I SADAĻA

DEFINĪCIJAS

1. pants

Šajā direktīvā terminiem ir šādas nozīmes:

▼M4

_____

2. *Zāles:*

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

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

▼B

3. *Viela:*

jebkura viela neatkarīgi no izcelsmes, kas var būt:

— cilvēku izcelsmes, piemēram,

cilvēka asinis vai cilvēka asins pagatavojumi;

— dzīvnieku izcelsmes, piemēram,

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

— augu izcelsmes, piemēram,

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

— ķīmiska viela, piemēram,

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

▼M11

3.a *Aktīvā viela:*

jebkura viela vai vielu maisījums, ko paredzēts izmantot zāļu ražošanā un kas pēc izmantošanas ražošanā kļūst pat attiecīgo zāļu aktīvo vielu, kuras paredzētas, lai nodrošinātu farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību, ar mērķi atjaunot, uzlabot vai pārveidot fizioloģiskas funkcijas vai noteikt medicīnisku diagnozi.

3.b *Palīgviela:*

jebkurš zāļu komponents, kas nav ne aktīvā viela, ne iesaiņojuma materiāls.

▼B

4. *Imūnpreparāts:*

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

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

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

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

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

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

▼M6

4.a *Uzlabotas terapijas zāles:*

produkts, kas noteikts Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 1394/2007 (2007. gada 13. novembris) par uzlabotas terapijas zālēm 2. pantā ([1]).

▼M4

5. *Homeopātiskās zāles:*

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

▼B

6. *Radiofarmaceitisks preparāts:*

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

7. *Radionuklīdu ģenerators:*

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

8. ►M4 *Komplekts* ◄*:*

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

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

▼B

9. *Radionuklīdu prekursori:*

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

10. *Cilvēka izcelsmes asins vai plazmas zāles:*

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

▼M10

11. *Blakusparādība:*

ir kaitīga un nevēlama reakcija uz zālēm.

▼B

12. ►C3 *Nopietna blakusparādība* ◄*:*

►C3 blakusparādība ◄, kas izraisa nāvi vai kas apdraud dzīvību, vai kas prasa pacienta hospitalizāciju vai stacionārās ārstēšanas pagarināšanu, vai kas izraisa pastāvīgu vai nozīmīgu invaliditāti vai darba nespēju, vai ir iedzimta anomālija/iedzimts defekts.

13. *Neparedzēta* ►C3 *blakusparādība* ◄*:*

►C3 blakusparādība ◄, kuras raksturs, smagums vai iznākums neatbilst zāļu raksturojumam.

▼M10

_____

15. *Pēcreģistrācijas drošuma pētījumi:*

visi pētījumi par atļautām zālēm, kuri veikti ar mērķi konstatēt veselības apdraudējumu, to aprakstīt vai to noteikt kvantitatīvi, apstiprinot zāļu drošuma profilu, vai novērtēt riska pārvaldības pasākumu efektivitāti.

▼B

16. *Zāļu ļaunprātīga izmantošana:*

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

17. *Zāļu izplatīšana vairumtirdzniecībā:*

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

▼M11

17.a *Starpniecības darījumi ar zālēm:*

visas darbības saistībā ar zāļu pārdošanu vai pirkšanu, kuras neietver fizisku rīkošanos un sastāv no sarunām, kas norisinās neatkarīgi un citas juridiskas vai fiziskas personas vārdā, izņemot izplatīšanu vairumtirdzniecībā.

▼B

18. *Sabiedrisko pakalpojumu pienākums:*

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

▼M4

18.a *Tirdzniecības atļaujas turētāja pārstāvis:*

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

▼B

19. *Recepte:*

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

▼M4

20. *Zāļu nosaukums:*

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

▼B

21. *Parastais nosaukums:*

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

22. *Zāļu koncentrācija:*

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

23. *Tiešais iesaiņojums:*

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

24. *Ārējais iesaiņojums:*

iesaiņojums, kurā ievieto tiešo iesaiņojumu.

25. *Etiķetes:*

informācija uz tiešā vai ārējā iesaiņojuma.

▼B

26. *Lietošanas instrukcija:*

lapiņa ar lietotājiem paredzētu informāciju, kas pievienota zālēm.

▼M14

26.a *"Izmaiņas" un "izmaiņas tirdzniecības atļaujas nosacījumos":*

Informācijas satura grozījumi un grozījumi dokumentos, kas minēti:

a) šīs direktīvas 8. panta 3. punktā un 9.–11. pantā, kā arī tās I pielikumā, Regulas (EK) Nr. 726/2004 6. panta 2. punktā un Regulas (EK) Nr. 1394/2007 7. pantā; un

b) cilvēkiem paredzētu zāļu tirdzniecības atļaujas piešķiršanas lēmuma nosacījumos, tostarp zāļu aprakstā un visos noteikumos, pienākumos vai ierobežojumos, kas skar tirdzniecības atļauju, vai etiķetes vai lietošanas instrukcijas izmaiņas saistībā ar izmaiņām zāļu aprakstā.

▼M4

27. *Aģentūra:*

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

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

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

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

28.a *Riska un labuma samērs:*

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

▼M10

28.b *Riska pārvaldības sistēma:*

farmakovigilances darbību un pasākumu kopums, kuru mērķis ir konstatēt, aprakstīt, novērst vai samazināt risku, kas saistīts ar zālēm, tostarp novērtēt minēto darbību un iejaukšanās efektivitāti.

28.c *Riska pārvaldības plāns:*

sīki izklāstīts riska pārvaldības sistēmas apraksts.

28.d *Farmakovigilances sistēma:*

sistēma, kuru izmanto tirdzniecības atļaujas turētājs un dalībvalstis, lai pildītu IX sadaļā minētos uzdevumus un pienākumus, un kas ir veidota tā, lai uzraudzītu atļauto zāļu drošumu un konstatētu jebkādas riska un ieguvuma samēra izmaiņas.

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

▼**M10**

28.e *Farmakovigilances sistēmas pamatlieta:*

detalizēts farmakovigilances sistēmas apraksts, kuru izmanto tirdzniecības atļaujas turētājs attiecībā uz vienām vai vairākām atļautām zālēm.

▼**M3**

29. *Tradicionāli lietotā augu izcelsmes zāles:*

augu izcelsmes zāles, kas atbilst 16.a panta 1. punkta nosacījumiem.

30. *Augu izcelsmes zāles:*

zāles, kurā aktīvās sastāvdaļas ir tikai viena vai vairākas augu izcelsmes vielas vai viens vai vairāki augu izcelsmes preparāti, vai viena vai vairākas šādas augu izcelsmes vielas kombinācijā ar vienu vai vairākiem šādiem augu izcelsmes preparātiem.

31. *Augu izcelsmes vielas:*

visi galvenokārt veseli, sadalīti vai sasmalcināti augi, augu daļas, aļģes, sēnes, ķērpji nepārstrādātā veidā, parasti kaltēti, bet var būt arī svaigi. Par augu izcelsmes vielām uzskatāmi arī atsevišķi augu izdalījumi, kam nav veikta īpaša apstrāde. Augu izcelsmes vielas precīzi definē pēc izmantotās auga daļas un botāniskā nosaukuma binominālajā sistēmā (ģints, suga, šķirne un autors).

32. *Augu izcelsmes preparāti:*

preparāti, ko iegūst, augu izcelsmes vielām veicot apstrādi, piemēram, ekstrakciju, destilēšanu, izspiešanu, frakcionēšanu, attīrīšanu, iebiezināšanu vai fermentāciju. Pie tiem pieder smalcinātas vai pulverveida augu izcelsmes vielas, tinktūras, ekstrakti, ēteriskās eļļas, augu sulas un apstrādāti augu izdalījumi.

▼**M11**

33. *Viltotas zāles:*

jebkādas zāles, kurām viltoti atveidota(-as):

a) identitāte, tostarp iesaiņojums un marķējums, nosaukums vai sastāvs attiecībā uz jebkuru no sastāvdaļām, tostarp palīgvielām, un iedarbības stiprumu, vai

b) avots, tostarp ražotājs, ražotājvalsts, izcelsmes valsts vai tirdzniecības atļaujas turētājs, vai

c) to vēsture, tostarp reģistri un dokumenti saistībā ar izmantotajiem izplatīšanas kanāliem.

Šī definīcija neattiecas uz nejaušiem kvalitātes trūkumiem un neskar intelektuālā īpašuma tiesību pārkāpumus.

▼B

II SADAĻA

DARBĪBAS JOMA

▼M4

2. pants

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

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

▼M11

3. Neatkarīgi no šā panta 1. punkta un 3. panta 4. punkta šīs direktīvas IV sadaļu piemēro tādu zāļu ražošanai, kas paredzētas tikai eksportam, starpproduktiem, aktīvajām vielām un palīgvielām.

4. Šā panta 1. punkts neskar 52.b un 85.a pantu.

▼B

3. pants

Šo direktīvu nepiemēro:

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

▼M4

2) Visas zāles, kuras izgatavotas aptiekā saskaņā ar farmakopejas receptēm un kuras paredzēts tieši piegādāt pacientiem, ko apkalpo attiecīgā aptieka (pazīstami kā *formula officinalis*);

3) Zāles, kas paredzētas pētniecībai un izstrādes izpētei, bet neierobežojot Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 4. aprīļa Direktīvu 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālē [1];

▼B

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

5) radionuklīdiem slēgtu starojuma avotu veidā;

▼M4

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

[1] OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.

▼M6

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

Atļauju šo produktu ražošanai sniedz dalībvalsts kompetentā iestāde. Dalībvalstis nodrošina valstī spēkā esošo izsekojamības un zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības prasību, kā arī šajā punktā minēto īpašo kvalitātes standartu atbilstību Kopienas līmenī noteiktajām prasībām un standartiem attiecībā uz uzlabotas terapijas zālēm, kas jāreģistrē saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004 (2004. gada 31. marts), ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru ([1]).

▼B

4. pants

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

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

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

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

▼M6

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

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

▼M4

5. pants

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

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

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

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

▼M16

5.a pants

Atkāpjoties no 6. panta, Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju var uz laiku atļaut pacientiem Ziemeļīrijā piegādāt zāles, kas ietilpst Regulas (EK) Nr. 726/2004 3. panta 1. un 2. punktā minētajās kategorijās, ar noteikumu, ka ir izpildīti visi turpmāk minētie nosacījumi:

a) Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde saistībā ar attiecīgajām zālēm ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija;

b) attiecīgās zāles ir pieejamas tikai pacientiem vai tiešajiem patērētājiem Ziemeļīrijas teritorijā un netiek darītas pieejamas nevienā dalībvalstī.

Pagaidu atļaujas maksimālais derīguma termiņš ir seši mēneši. Neatkarīgi no norādītā derīguma termiņa pagaidu atļauja zaudē spēku, ja attiecīgajām zālēm tiek piešķirta tirdzniecības atļauja saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 10. pantu vai ja šāda tirdzniecības atļauja tiek atteikta saskaņā ar minēto pantu.

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

▼B

III SADAĻA

LAIŠANA TIRGŪ

1. NODAĻA

Tirdzniecības atļauja

6. pants

▼M5

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

▼M4

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

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

▼B

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

7. pants

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

8. pants

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

2. Tirdzniecības atļauju drīkst piešķirt tikai Kopienā reģistrētam pretendentam.

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

▼M16

2.a. Atkāpjoties no 2. punkta, Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju drīkst piešķirt tirdzniecības atļauju pieteikuma pretendentiem, kas ir reģistrēti citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija.

2.b. Atkāpjoties no 2. punkta, Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju drīkst piešķirt tirdzniecības atļaujas, un līdz 2024. gada 31. decembrim šādas atļaujas drīkst piešķirt Kipras, Īrijas un Maltas kompetentās iestādes saskaņā ar šīs sadaļas 4. nodaļā noteikto savstarpējās atzīšanas procedūru vai decentralizēto procedūru tirdzniecības atļauju turētājiem, kuri reģistrēti Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija.

Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju un – līdz 2024. gada 31. decembrim – Kipras, Īrijas un Maltas kompetentās iestādes drīkst pagarināt tirdzniecības atļaujas, kas jau piešķirtas pirms 2022. gada 20. aprīļa tirdzniecības atļauju turētājiem, kuri reģistrēti citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija.

Tirdzniecības atļaujas, ko Kipras, Īrijas vai Maltas kompetentās iestādes piešķīrušas vai pagarinājušas saskaņā ar pirmo un otro daļu, zaudē spēku ne vēlāk kā 2026. gada 31. decembrī.

▼B

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

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

▼M4

b) zāļu nosaukums;

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

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

▼B

d) ražošanas metodes apraksts;

e) terapeitiskās indikācijas, kontrindikācijas un ►C3 blakusparādības ◄;

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

▼M4

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

h) ražotāja izmantoto kontroles metožu apraksts;

▼M11

ha) rakstisku apstiprinājumu, ka zāļu ražotājs ir pārbaudījis aktīvās vielas ražotāja atbilstību labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādnēm, veicot revīzijas saskaņā ar 46. panta f) punktu. Rakstiskajā apstiprinājumā ietver norādi uz revīzijas veikšanas datumu un paziņojumu to, ka revīzijas rezultāts apliecina to, ka ražotājs ievēro labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes.

▼M4

i) rezultāti, kas iegūti:

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

— pirmsklīniskajos (toksikoloģiskajos un farmakoloģiskajos) testos,

— klīniskajā izpētē;

▼M10

ia) kopsavilkumā par pieteikuma iesniedzēju farmakovigilances sistēmu iekļauj šādus punktus:

— pierādījums, ka pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir par farmakovigilanci atbildīga kvalificēta persona,

— dalībvalstis, kurās kvalificētā persona uzturas un veic savus uzdevumus,

— kvalificētās personas kontaktinformācija,

— pieteikuma iesniedzēja parakstīts apliecinājums par to, ka tam ir nepieciešamie līdzekļi IX sadaļā minēto uzdevumu un pienākumu pildīšanai,

— norāde uz vietu, kur tiek uzturēta farmakovigilances sistēmas pamatlieta par zālēm;

iaa) riska pārvaldības sistēmu aprakstošs riska pārvaldības plāns, kuru pieteikuma iesniedzējs ieviesīs saistībā ar attiecīgajām zālēm, un tā kopsavilkums.

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

l) šādu dokumentu kopijas:

— visas atļaujas, kuras iegūtas citā dalībvalstī vai trešajā valstī, lai laistu tirgū zāles, kopsavilkums par drošuma datiem, tostarp datiem, kas iekļauti periodiski atjauninātajos drošuma ziņojumos, ja tādi pieejami, un ziņojumos par varbūtējām blakusparādībām, pievienojot to dalībvalstu sarakstu, kurās pašlaik izskata saskaņā ar šo direktīvu iesniegtu atļaujas pieteikumu,

— tādu zāļu apraksts, ko pieteikuma iesniedzējs piedāvā saskaņā ar 11. pantu vai ko saskaņā ar 21. pantu ir apstiprinājušas dalībvalsts kompetentās iestādes un to lietošanas instrukcija, ko piedāvā saskaņā ar 59. pantu vai ko saskaņā ar 61. pantu ir apstiprinājušas dalībvalsts kompetentās iestādes;

— sīki izklāstīta informācija par jebkuru lēmumu, ar kuru vai nu Savienībā, vai trešā valstī ir atteikta atļaujas piešķiršana, un minētā lēmuma pieņemšanas pamatojums;

▼M4

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

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

Pirmās daļas iaa) apakšpunktā minētais riska pārvaldības sistēma ir samērīga ar apzināto risku un potenciālo risku, ko izraisa zāles, un ar nepieciešamību pēc pēcreģistrācijas datiem par drošumu.

Pirmajās daļā minētos datus atjaunina tad un tajos gadījumos, kad tas atbilstīgi.

▼B

9. pants

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

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

— kvalitatīvus un kvantitatīvus datus par eluātu vai sublimātu.

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

▼**M4**

10. pants

1. Atkāpjoties no 8. panta 3. punkta i) apakšpunkta prasībām un neierobežojot tiesību aktus, kas attiecas uz rūpnieciskā un komerciālā īpašuma aizsardzību, nav jāprasa pieteikuma iesniedzējam sniegt pirmsklīnisko testu un klīniskās izpētes rezultātus, ja viņš var pierādīt, ka zāles ir ģenēriskas atsauces (references) zālēm, kam saskaņā ar 6. pantu ir piešķirta atļauja dalībvalstī vai Kopienā vismaz uz astoņiem gadiem.

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

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

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

2. Šajā pantā:

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

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

▼M4

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

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

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

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

10.a pants

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

10.b pants

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

▼M4

10.c pants

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

11. pants

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

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

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

3. Zāļu forma.

4. Klīniskie dati:

   4.1. terapeitiskās indikācijas;

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

   4.3. kontrindikācijas;

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

   4.5. mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas;

   4.6. lietošana grūtniecības un bērna barošanas laikā;

   4.7. iedarbība uz spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot iekārtas;

   4.8. nevēlamas iedarbības;

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

▼M4

5. Farmakoloģiskās īpašības:

5.1. farmakodinamiskās īpašības;

5.2. farmakokinētiskās īpašības;

5.3. pirmsklīniskie drošuma dati.

6. Farmaceitiskie dati:

6.1. palīgvielu saraksts;

6.2. galvenie nesavienojamības gadījumi;

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

6.4. īpaši uzglabāšanas piesardzības pasākumi;

6.5. iepakojuma veids un saturs;

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

7. Tirdzniecības atļaujas turētājs.

8. Tirdzniecības atļaujas numurs(-i).

9. Pirmās atļaujas vai atļaujas atjaunošanas datums.

10. Atļaujas pārskatīšanas datums.

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

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

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

▼M10

Zāļu aprakstā par zālēm, kuras uzskaitītas Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. pantā minētajā sarakstā, sniedz šādu paziņojumu: “Šīs zāles tiek papildus uzraudzītas”. Pirms šā paziņojuma ir Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. pantā minētais melnais simbols, kam seko attiecīgs standartizēts paskaidrojums teikums.

▼M10

Visām zālēm pievieno standartizētu tekstu, kurā veselības aprūpes speciālisti tiek skaidri aicināti par jebkādu varbūtēju blakusparādību ziņot saskaņā ar valsts nepastarpinātās ziņošanas sistēmu, kas minēta 107.a panta 1. punktā. Atbilstīgi 107.a panta 1. punkta otrajai daļai pieejami ir dažādi ziņojumu iesniegšanas veidi, tostarp elektroniski.

▼M4

12. pants

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

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

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

▼B

2. NODAĻA

Īpaši noteikumi, kas piemērojami homeopātiskām zālēm

▼M4

13. pants

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

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

▼B

14. pants

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

— tos lieto perorāli vai ārīgi,

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

▼B

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

▼M15

Komisija tiek pilnvarota pieņemt deleģētos aktus saskaņā ar 121.a pantu, lai grozītu pirmās daļas trešo ievilkumu, ja to pamato jaunas zinātniskas atziņas.

▼B

Reģistrācijas laikā dalībvalstis nosaka klasifikāciju zāļu izsniegšanai.

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

▼M4

_____

▼B

15. pants

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

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

▼M4

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

▼B

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

— attiecīgo zāļu ražošanas atļauju,

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

▼M4

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

▼B

— datus par zāļu noturību.

▼B

16. pants

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

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

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

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

▼M3

2.a NODAĻA

Īpaši noteikumi, ko piemēro tradicionāli lietotām augu izcelsmes zālēm

16.a pants

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

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

b) tās jālieto vienīgi noteiktā stiprumā un devās;

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

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

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

2. Neatkarīgi no 1. panta 30. punkta, ja augu izcelsmes zālēs ir vitamīni vai minerālvielas, par kuru drošību ir dokumentēts pierādījums, zāles joprojām var atbilst 1. punktā noteiktajiem reģistrēšanas kritērijiem, ja vien vitamīnu vai minerālvielu iedarbība tikai papildina augu izcelsmes aktīvo sastāvdaļu iedarbību attiecībā uz noteiktu(-ām) indikāciju(-ām).

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

▼M3

16.b pants

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

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

16.c pants

1. Pieprasījumam pievieno

a) sīkākus datus un dokumentus,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

4. Ja kādas zāles ir lietotas Kopienā mazāk nekā 15 gadus, bet citādi tās atbilst vienkāršotās reģistrācijas kritērijiem, tad tā dalībvalsts, kurā iesniegts tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijas pieprasījums, nodod izskatīt jautājumu par šīm zālēm Augu izcelsmes zāļu komitejai. Dalībvalsts iesniedz attiecīgus pieprasījumu pamatojošus dokumentus.

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

16.d pants

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

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

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

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

16.e pants

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

a) kvalitatīvais un/vai kvantitatīvais sastāvs neatbilst uzrādītajam;

b) indikācijas neatbilst 16.a panta nosacījumiem;

c) produkts var būt kaitīgas normālos lietošanas apstākļos;

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

▼M3

e) nav pietiekami pierādīta farmaceitiskā kvalitāte.

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

16.f pants

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

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

3. Ja kāda augu izcelsmes viela, preparāts vai to kombinācija vairs nav iekļauta 1. punktā minētajā sarakstā, tad šo vielu saturošu augu izcelsmes zāļu reģistrāciju, kas veikta saskaņā ar 2. punktu, atsauc, ja vien trīs mēnešu laikā nav iesniegti 16.c panta 1. punktā minētie dati un dokumenti.

16.g pants

▼M10

1. Tradicionāli lietoto zāļu reģistrācijai saskaņā ar šo nodaļu, pēc analoģijas piemēro šīs direktīvas 3. panta 1. un 2. punktu, 4. panta 4. punktu, 6. panta 1. punktu, 12. pantu, 17. panta 1. punktu, 19., 20., 23., 24., 25., 40. līdz 52., 70. līdz 85., 101. līdz 108.b pantu, 111. panta 1. un 3. punktu, 112., 116., 117., 118., 122., 123., 125. pantu, 126. panta otro daļu un 127. pantu, kā arī Komisijas Direktīvu 2003/94/EK (2003. gada 3. oktobris), ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes attiecībā uz cilvēkiem paredzētām zālēm un pētāmām cilvēkiem paredzētām zālēm ([1]).

▼M3

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

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

([1]) OV L 262, 14.10.2003., 22. lpp.

▼M3

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

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

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

16.h pants

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

a) attiecībā uz vienkāršotu reģistrāciju

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

— no 16.d panta izrietošo uzdevumu veikšana,

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

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

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

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

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

Komitejas locekļiem var palīdzēt eksperti īpašās zinātnes vai tehnikas jomās.

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

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

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

Augu monogrāfijas publicē.

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

▼M3

16.i pants

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

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

▼B

3. NODAĻA

Ar tirdzniecības atļauju saistītās procedūras

▼M4

17. pants

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

Tirdzniecības atļauju pieteikumi par tām pašām zālēm divās vai vairākās dalībvalstīs jāiesniedz saskaņā ar ►M10 28 pantu ◄ līdz 39. pantu.

2. Ja dalībvalsts ievēro, ka citu tirdzniecības atļaujas pieteikumu par tām pašām zālēm jau izskata citā dalībvalstī, attiecīgā dalībvalsts var noraidīt pieteikuma izskatīšanu un informē pieteikuma iesniedzēju par ►M10 28 pantu ◄ līdz 39. panta piemērošanu.

18. pants

Ja saskaņā ar 8. panta 3. punkta 1. apakšpunktu dalībvalsts ir informēta, ka zāles, par kurām iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums attiecīgajā dalībvalstī, ir reģistrētas citā dalībvalstī, tā noraida pieteikumu, ja vien tas nav iesniegts saskaņā ar ►M10 28 pantu ◄ līdz 39. pantu.

▼M16

18.a pants

1. Atkāpjoties no 17. panta 1. punkta otrās daļas, 17. panta 2. punkta un 18. panta, ja pieteikums tirdzniecības atļaujas saņemšanai tiek iesniegts vienā vai vairākās dalībvalstīs un Apvienotajā Karalistē attiecībā uz Ziemeļīriju vai ja pieteikums tirdzniecības atļaujas saņemšanai tiek iesniegts Apvienotajā Karalistē attiecībā uz Ziemeļīriju par zālēm, kas jau tiek pārbaudītas vai jau ir atļautas kādā dalībvalstī, pieteikums saistībā ar Apvienoto Karalisti attiecībā uz Ziemeļīriju nav jāiesniedz saskaņā ar 28.–39. pantu, ar noteikumu, ka ir izpildīti visi turpmāk minētie nosacījumi:

a) Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde attiecībā uz Ziemeļīriju piešķir Apvienotajai Karalistei paredzētu tirdzniecības atļauju attiecībā uz Ziemeļīriju saskaņā ar Savienības tiesībām, un šādu atbilstību Savienības tiesībām nodrošina minētās tirdzniecības atļaujas derīguma termiņā;

b) zāles, par kurām Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde attiecībā uz Ziemeļīriju izdevusi atļauju, ir pieejamas pacientiem vai tiešajiem patērētājiem tikai Ziemeļīrijas teritorijā un netiek darītas pieejamas nevienā dalībvalstī.

▼M16

2. Tādu zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs, kuru Apvienotās Karalistes tirdzniecības atļauja jau ir piešķirta attiecībā uz Ziemeļīriju saskaņā ar 28.–39. pantu pirms 2022. gada 20. aprīļa, drīkst atsaukt Apvienotās Karalistes tirdzniecības atļauju attiecībā uz Ziemeļīriju no savstarpējās atzīšanas procedūras vai decentralizētās procedūras un iesniegt Apvienotās Karalistes kompetentajām iestādēm pieteikumu šo zāļu tirdzniecības atļaujas saņemšanai attiecībā uz Ziemeļīriju saskaņā ar 1. punktu.

▼B

19. pants

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

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

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

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

20. pants

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

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

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

▼M16

Saistībā ar kvalitātes kontroles testēšanu, ko veic citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija, attiecībā uz 127.d pantā minētajā sarakstā iekļautajām zālēm, izņemot Komisijas atļautās zāles, Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju un – līdz 2024. gada 31. decembrim – Kipras, Īrijas un Maltas kompetentās iestādes var uzskatīt, ka pastāv pamatots gadījums pirmās daļas b) apakšpunkta nozīmē, neveicot katra atsevišķa gadījuma novērtēšanu, ar noteikumu, ka:

a) katru attiecīgo zāļu partiju ir izlaidusi kvalificēta persona ražotnē Savienībā vai Ziemeļīrijā vai kvalificēta persona ražotnē Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija, piemērojot kvalitātes standartus, kuri ir līdzvērtīgi 51. pantā noteiktajiem standartiem;

b) trešās personas izraudzīto iestādi, kas veic kvalitātes kontroles testēšanu, pārrauga Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde, arī veicot pārbaudes uz vietas;

c) gadījumā, ja partijas izlaišanu veic kvalificēta persona, kas uzturas un strādā citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija, ražošanas atļaujas turētājs paziņo, ka 2022. gada 20. aprīlī tā rīcībā nav kvalificētas personas, kas uzturas un strādā Savienībā.

▼B

21. pants

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

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

▼M10

3. Valsts kompetentās iestādes nekavējoties publisko visu zāļu, kurām tās piešķīrušas atļaujas, tirdzniecības atļaujas kopā ar lietošanas instrukciju, zāļu aprakstu, visus nosacījumus, kas paredzēti saskaņā ar 21.a, 22. un 22.a pantu, un attiecīgos gadījumos minēto nosacījumu izpildes termiņus.

4. Valsts kompetentās iestādes izstrādā novērtējuma ziņojumu un sniedz atsauksmes par attiecīgo zāļu farmaceitisko, pirmsklīnisko testu, klīniskās izpētes rezultātiem, riska pārvaldības un farmakovigilances sistēmu. Novērtējuma ziņojumu atjaunina, tiklīdz ir pieejama jauna informācija, kura ir svarīga attiecīgo zāļu kvalitātes, drošuma vai iedarbīguma novērtēšanai.

▼**M10**

Valsts kompetentās iestādes bez kavēšanās publisko novērtējuma ziņojumu un pamato savu viedokli pēc tam, kad no tā svītrota visa slepenā komerciālā informācija. Katru iesniegto indikāciju pamato atsevišķi.

Publiskajā novērtējuma ziņojumā ir iekļauts sabiedrībai saprotamā veidā uzrakstīts kopsavilkums. Kopsavilkumā jo īpaši iekļauj sadaļu, kas attiecas uz zāļu lietošanas nosacījumiem.

21.a pants

Papildus 19.a panta noteikumiem tirdzniecības atļauju zālēm var piešķirt, ievērojot vienu vai vairākus no šādiem nosacījumiem:

a) veikt konkrētus pasākumus, lai nodrošātu to zāļu drošu lietojumu, kuras jāiekļauj riska pārvaldības sistēmā;

b) veikt pēcreģistrācijas drošuma pētījumus;

c) izpildīt tādus pienākumus reģistrēt varbūtējas blakusparādības vai ziņot par tām, kuri ir stingrāki par IX sadaļā noteiktajiem pienākumiem;

d) visi pārējie nosacījumi vai ierobežojumi, kas ieteikti, pamatojoties uz zāļu drošu un efektīvu lietošanu;

e) atbilstīga farmakovigilances sistēma;

f) veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumus, ja ir radušās problēmas saistībā ar zāļu iedarbīgumu, kuras iespējams risināt tikai pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas. Šāds pienākums veikt šādus pētījumus ir pamatots ar deleģētajiem aktiem, kas pieņemti saskaņā ar 22.b pantu, vienlaikus ievērojot 108.a pantā minētos zinātniskos norādījumus.

Ja vajadzīgs, tirdzniecības atļaujā norāda minēto nosacījumu izpildes termiņus.

22. pants

Ārkārtas apstākļos un pēc apspriešanās ar pieteikuma iesniedzēju tirdzniecības atļauju var piešķirt, ievērojot dažus nosacījumus, īpaši attiecībā uz zāļu drošumu, valsts kompetento iestāžu informēšanu par visiem starpgadījumiem saistībā ar zāļu lietošanu un par veicamajiem pasākumiem.

▼**M10**

Tirdzniecības atļauju var piešķirt tikai tad, ja pieteikuma iesniedzējs var pierādīt, ka objektīvu un pārbaudāmu iemeslu dēļ viņš nevar sniegt vispusīgus datus par zāļu iedarbīgumu un drošumu parastos lietošanas apstākļos, un tas jāpamato ar kādu no I pielikumā noteiktajiem iemesliem.

Tirdzniecības atļaujas pagarināšana ir atkarīga no gadskārtējās šo nosacījumu pārvērtēšanas.

22.a pants

1. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas valsts kompetentā iestāde var uzlikt par pienākumu tirdzniecības atļaujas turētājam:

a) veikt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, ja atļauto zāļu radītais risks rada bažas par to drošumu. Ja tās pašas bažas attiecas uz vairāk nekā vienām zālēm, valsts kompetentā iestāde pēc apspriešanās ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju mudina attiecīgos tirdzniecības atļaujas turētājus veikt kopīgu pēcreģistrācijas drošuma pētījumu;

b) veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu, ja izpratne par slimību vai klīniskās metodoloģija norāda, ka iepriekšējie iedarbīguma novērtējumi varētu būt būtiski jāpārskata. Pienākums veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumus ir pamatots ar deleģētajiem aktiem, kas pieņemti saskaņā ar 108.b pantu, vienlaikus ņemot vērā 108.a pantā minētos zinātniskos norādījumus.

Šādu pienākumu uzliek, to pienācīgi pamatojot, paziņojot rakstiski un norādot pētījuma mērķus un tā veikšanas un iesniegšanas termiņu.

2. Valsts kompetentā iestāde dod tirdzniecības atļaujas turētājam iespēju, atbildot uz uzlikto pienākumu, iesniegt rakstiskus apsvērumus tās norādītajā termiņā, ja tirdzniecības atļaujas turētājs to pieprasa 30 dienās pēc rakstiska paziņojuma par pienākumu saņemšanas.

3. Pamatojoties uz tirdzniecības atļaujas turētāja sniegtajiem rakstiskajiem apsvērumiem, valsts kompetentā iestāde atsauc vai apstiprina pienākumu. Ja valsts kompetentā iestāde apstiprina pienākumu, tirdzniecības atļauju izmaina, lai iekļautu pienākumu kā tirdzniecības atļaujas nosacījumu, un attiecīgi atjaunina riska pārvaldības sistēmu.

22.b pants

1. Lai noteiktu situācijas, kad var būt nepieciešami pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumi saskaņā ar šīs direktīvas 21.a un 22. pantu, Komisija, pieņemot deleģētus aktus saskaņā ar 121.a pantu un ievērojot 121.b un 121.c panta nosacījumus, var pieņemt pasākumus, kas papildina 21.a un 22.a panta noteikumus.

2. Pieņemot šādus deleģētos aktus, Komisija rīkojas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem.

22.c pants

1. Tirdzniecības atļaujas turētājs savā riska pārvaldības sistēmā iekļauj visus nosacījumus, kas minēti 21.a, 22. vai 22.a pantā.

▼M10

2. Dalībvalstis informē Aģentūru par tirdzniecības atļaujām, kuras tās piešķīrušas ar nosacījumu, ka ir izpildīti nosacījumi atbilstīgi 21.a, 22. vai 22.a pantam.

23. pants

1. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas tirdzniecības atļaujas turētājs attiecībā uz 8. panta 3. punkta d) un h) apakšpunktā paredzētajām ražošanas un kontroles metodēm ņem vērā zinātnes un tehnikas attīstību un veic visas izmaiņas, kas var būt vajadzīgas, lai zāles varētu ražot un pārbaudīt ar vispārpieņemtiem zinātniskiem paņēmieniem.

Minētās izmaiņas apstiprina attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs nekavējoties iesniedz valsts kompetentajai iestādei visu jauno informāciju, pamatojoties uz kuru varētu izdarīt grozījumus 8. panta 3. punktā, 10., 10.a, 10.b un 11. pantā vai 32. panta 5. punktā, vai I pielikumā minētajos datos vai dokumentos.

Jo īpaši tirdzniecības atļaujas turētājs nekavējoties informē valsts kompetento iestādi par jebkuru aizliegumu vai ierobežojumu, ko noteikušas kompetentās iestādes kādā valstī, kurā zāles tirgo, un par visu citu jauno informāciju, kas varētu ietekmēt attiecīgo zāļu ieguvuma un riska novērtējumu. Informācijā ir gan pozitīvie, gan negatīvie klīniskās izpētes vai citu pētījumu rezultāti par visām, ne tikai tirdzniecības atļaujā iekļautajām indikācijām un populācijām, kā arī dati par zāļu lietošanu, ja šāda lietošana neietilpst zāļu apraksta noteikumos.

3. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka informāciju par zālēm atjaunina, ņemot vērā jaunākās zinātnes atziņas, tostarp novērtējuma secinājumus un ieteikumus, kuri publicēti Eiropas zāļu tīmekļa portālā, kurš izveidots saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 26. pantu.

4. Lai riska un ieguvuma samēru varētu izvērtēt regulāri, valsts kompetentā iestāde var jebkurā laikā pieprasīt tirdzniecības atļaujas turētājam sniegt datus, kuri pierāda, ka riska un ieguvuma samērs joprojām ir labvēlīgs. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz pilnīgas un ātras atbildes uz jebkuru šādu pieprasījumu.

Jebkurā laikā valsts kompetentā iestāde var pieprasīt tirdzniecības atļaujas turētājam iesniegt farmakovigilances sistēmas pamatlietas kopiju. Tirdzniecības atļaujas turētājs to iesniedz vēlākais septiņās dienās pēc pieprasījuma saņemšanas.

▼M4

23.a pants

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

▼M12

Ja zāles pastāvīgi vai uz laiku netiek laistas kādas dalībvalsts tirgū, tirdzniecības atļaujas turētājs ziņo minētās dalībvalsts kompetentajai iestādei. Izņemot ārkārtas apstākļus, šādu paziņojumu sniedz vismaz divus mēnešus pirms tam, kad zāles pārtrauc laist tirgū. Tirdzniecības atļaujas turētājs saskaņā ar 123. panta 2. punktu informē kompetento iestādi par šādas rīcības iemesliem.

▼M4

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

▼M8

23.b pants

▼M14

1. Izmaiņas klasificē dažādās kategorijās atkarībā no sabiedrības veselībai radītā riska līmeņa un iespējamās ietekmes uz attiecīgo zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu. Minētajās kategorijās ietver dažādas izmaiņas – gan tirdzniecības atļaujas nosacījumu izmaiņas, kam ir vislielākā iespējamā ietekme uz zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, gan izmaiņas, kam nav nekādas ietekmes vai tā ir minimāla.

2. Procedūras, kas paredzētas, lai izskatītu pieteikumus par izmaiņām, ir samērīgas ar saistīto risku un ietekmi. Minētās procedūras ir gan tādas, kuras atļauj īstenošanu tikai pēc apstiprināšanas, kas pamatojas uz pilnīgu zinātnisko novērtējumu, gan tādas, kuras atļauj īstenošanu nekavējoties un ļauj tirdzniecības atļaujas turētājam paziņot kompetentajai iestādei vēlāk.

2.a Komisija tiek pilnvarota pieņemt deleģētos aktus saskaņā ar 121.a pantu, lai papildinātu šo direktīvu:

a) nosakot kategorijas, kādās izmaiņas tiks klasificētas; un

b) nosakot procedūras, kas paredzētas, lai izskatītu pieteikumus par izmaiņām tirdzniecības atļauju nosacījumos.

3. Pieņemot šajā pantā minētos deleģētos aktus, Komisija cenšas radīt iespēju iesniegt vienotu pieteikumu par vienu vai vairākām identiskām pārmaiņām dažādu tirdzniecības atļauju nosacījumos.

4. Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 ([1]) spēkā stāšanās laikā dalībvalsts var turpināt piemērot valsts noteikumus attiecībā uz pārmaiņām tirdzniecības atļaujās, kuras piešķirtas pirms 1998. gada 1. janvāra zālēm, kas atļautas tikai konkrētajā dalībvalstī. Ja zālēm, uz kurām attiecas valsts noteikumi saskaņā ar šo pantu, ir attiecīgi piešķirta tirdzniecības atļauja citā dalībvalstī, Regulu (EK) Nr. 1234/2008 šīm zālēm piemēro no piešķiršanas dienas.

([1]) Komisijas Regula (EK) Nr. 1234/2008 (2008. gada 24. novembris) par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļauju nosacījumos (OV L 334, 12.12.2008., 7. lpp.).

▼M8

5. Ja dalībvalsts nolemj turpināt piemērot valsts noteikumus saskaņā ar 4. punktu, tā informē Komisiju par to. Ja paziņošana nav veikta līdz 2011. gada 20. janvārim, piemēro ►M14 Regulation (EC) No 1234/2008 ◄.

▼M4

24. pants

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

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

▼M10

Tālab vismaz deviņus mēnešus pirms tirdzniecības atļaujas derīguma termiņa beigām saskaņā ar 1. punktu tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz valsts kompetentajai iestādei lietas konsolidētu redakciju par kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, pievienojot to datu novērtējumu, kas sniegti ziņojumos par varbūtējām blakusparādībām un periodiski atjaunināta jos drošuma ziņojumos, ko iesniedz saskaņā ar IX sadaļu, un informāciju par visām izmaiņām, kuras veiktas kopš tirdzniecības atļaujas piešķiršanas.

3. Kad tā ir atjaunota, tirdzniecības atļauja ir derīga uz neierobežotu laiku, ja vien valsts kompetentā iestāde pamatotu farmakovigilances apsvērumu dēļ, tostarp pamatojoties uz to, ka attiecīgo zāļu iedarbībai bijis pakļauts nepietiekams pacientu skaits, nolemj pagarināt atļauju vēl par pieciem gadiem saskaņā ar 2. punktu.

▼M4

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

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

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

▼B

25. pants

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

▼M4

26. pants

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

a) riska un labumu samērs nav labvēlīgs vai

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

c) zāļu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs nav atbilstošs deklarētajam.

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

27. pants

▼M10

1. Izveido koordinācijas grupu, kuras mērķi ir šādi:

a) izskatīt visus jautājumus, kas saistīti ar zāļu tirdzniecības atļaujām divās vai vairākās dalībvalstīs saskaņā ar 4. nodaļā noteiktajām procedūrām;

b) izskatīt jautājumus, kas saistīti ar dalībvalstu atļauto zāļu farmakovigilanci, saskaņā ar 107.c, 107.e, 107.g, 107.k un 107.g pantu;

c) izskatīt jautājumus, kas saistīti ar dalībvalstu piešķirto tirdzniecības atļauju izmaiņām saskaņā ar 35. panta 1. punktu.

Aģentūra nodrošina šīs koordinācijas grupas sekretariāta darbību.

Lai pildītu farmakovigilances uzdevumus, tostarp riska pārvaldības sistēmu apstiprināšanu un to efektivitātes uzraudzīšanu, koordinācijas grupa pamatojas uz zinātnisko novērtējumu un ieteikumiem, ko sniedz Regulas (EK) Nr. 726/2004 56. panta 1. punkta aa) apakšpunktā minētā Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja.

2. Koordinācijas grupā katrai dalībvalstij ir viens pārstāvis, ko ieceļ uz trīs gadu termiņu, kuru var pagarināt. Dalībvalstis var iecelt aizstājēju uz trīs gadiem ar atjaunošanas tiesībām. Koordinācijas grupas locekļi var pieaicināt ekspertus.

Koordinācijas grupas locekļi un eksperti, pildot savus uzdevumus, pamatojas uz zinātnes un reglamentējošiem resursiem, kas pieejami valsts kompetentajām iestādēm. Katra valsts kompetentā iestāde uzrauga veiktā vērtējuma zinātnisko līmeni un sekmē iecelto koordinācijas grupas locekļu un ekspertu darbību.

Attiecībā uz koordinācijas grupas locekļu darbības pārredzamību un neatkarību piemēro Regulas (EK) Nr. 726/2004 63. pantu.

▼M4

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

▼M10

4. Aģentūras izpilddirektoram vai viņa pārstāvim un Komisijas pārstāvjiem ir tiesības apmeklēt visas koordinācijas grupas sanāksmes.

5. Koordinācijas grupas locekļi nodrošina, ka pienācīgi tiek koordinēti grupas uzdevumi un valsts kompetento iestāžu darbs, tostarp konsultatīvo struktūru darbs, kuras risina ar tirdzniecības atļauju saistītus jautājumus.

6. Ja vien šajā direktīvā nav paredzēts citādi, koordinācijas grupā pārstāvētās dalībvalstis pieliek visas pūles, lai panāktu vienprātīgu nostāju attiecībā uz veicamo rīcību. Ja šādu vienprātību nevar panākt, noteicošā ir koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu vairākuma nostāja.

7. Koordinācijas grupas locekļi pat tad, kad viņu pienākumi ir beigušies, nedrīkst izpaust nekādu informāciju, uz kuru attiecas dienesta noslēpuma ievērošanas pienākums.

4. NODAĻA

Savstarpēja atzīšana un decentralizēta procedūra

▼M4

28. pants

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

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

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

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

▼M4

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

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

29. pants

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

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

3. Darbojoties koordinācijas grupā, visas 1. punktā minētās dalībvalstis maksimāli cenšas panākt vienošanos par veicamajām darbībām. Tās nodrošina pieteikuma iesniedzējam iespēju mutiski un rakstveidā darīt zināmu savu viedokli. Ja 60 dienu laikā pēc to jautājumu paziņošanas, kuros nav panākta vienošanās, dalībvalstis panāk vienošanos, atsauces dalībvalsts reģistrē šo vienošanos, slēdz procedūru un attiecīgi informē pieteikuma iesniedzēju. Piemēro 28. panta 5. punktu.

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

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

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

▼M4

30. pants

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

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

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

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

31. pants

1. ►M10 Noteiktos gadījumos, kad skartas Savienības intereses, dalībvalstis vai Komisija, pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs var vērsties ar jautājumu Komitejā, lai piemērotu 32., 33. un 34. pantā paredzēto procedūru, pirms tiek pieņemts lēmums par tirdzniecības atļaujas pieteikumu vai tirdzniecības atļaujas apturēšanu vai anulēšanu, vai citām izmaiņām tirdzniecības atļaujā, kuras šķiet vajadzīgas. ◄

▼M10

Ja pieprasījuma pamatā ir ar atļautu zāļu farmakovigilanci saistītu datu vērtējums, jautājumu iesniedz Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai un var piemērot 107.j panta 2. punktu. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja izsniedz ieteikumu saskaņā ar 32. pantā paredzēto procedūru. Galīgo ieteikumu nosūta attiecīgi Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai vai koordinācijas grupai un piemēro 107.k pantā paredzēto procedūru.

▼M12

Tomēr, ja ir izpildīts kāds no 107.i panta 1. punktā uzskaitītajiem kritērijiem, piemēro 107.i līdz 107.k pantā noteikto procedūru.

▼M4

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

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

▼M12

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

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

Ja saskaņā ar šo pantu uzsāktās procedūras darbības joma skar zāļu klāstu vai terapeitisko grupu, minēto procedūru attiecina arī uz zālēm, kuras reģistrētas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 un kuras ietilpst minētajā klāstā vai grupā.

3. Neskarot 1. punktu, dalībvalsts pirms galīgā lēmuma pieņemšanas jebkurā procedūras posmā var apturēt tirdzniecības atļauju un aizliegt attiecīgo zāļu lietošanu valsts teritorijā, ja ir steidzami jārīkojas, lai aizsargātu sabiedrības veselību. Ne vēlāk kā nākamajā darbdienā pēc šādas rīcības tā par savas rīcības iemesliem informē Komisiju, Aģentūru un pārējās dalībvalstis.

4. Ja saskaņā ar šo pantu uzsāktās procedūras darbības joma, kā noteikts saskaņā ar 2. punktu, ietver zāles, kas reģistrētas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, Komisija, ja ir steidzami jārīkojas, lai aizsargātu sabiedrības veselību jebkurā procedūras stadijā, pirms galīgā lēmuma pieņemšanas aptur attiecīgo zāļu tirdzniecības atļauju un aizliedz šo zāļu lietošanu. Ne vēlāk kā nākamajā darbdienā pēc šādas rīcības Komisija par savas rīcības iemesliem informē Aģentūru un dalībvalstis.

▼M4

32. pants

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

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

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

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

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

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

▼M4

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

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

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

a) pieteikums nav atbilstošs atļaujas izsniegšanas kritērijiem vai

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

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

d) tirdzniecības atļauja jāaptur, jāizmaina vai jāanulē.

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

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

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

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

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

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

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

d) ierosinātā redakcija marķējumam un lietošanas pamācībai.

▼B

33. pants

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

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

▼B

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

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

▼M4

34. pants

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

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

Šie pielāgojumi ietver šādus noteikumus:

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

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

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

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

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

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

▼M12

Ja procedūras, kas uzsākta saskaņā ar 31. pantu, darbības joma ietver zāles, kas reģistrētas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, ievērojot šīs direktīvas 31. panta 2. punkta trešo daļu, Komisija vajadzības gadījumā pieņem lēmumus mainīt, apturēt vai anulēt attiecīgās tirdzniecības atļaujas vai atteikt to atjaunošanu.

▼B

35. pants

1. Visus tirdzniecības atļaujas turētāja pieprasījumus izdarīt pārmaiņas tirdzniecības atļaujā, kas piešķirta saskaņā ar šīs nodaļas noteikumiem, iesniedz visām dalībvalstīm, kas iepriekš ir atļāvušas attiecīgās zāles.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

37. pants

►M12 35. pantu pēc analoģijas piemēro ◄ zālēm, ko dalībvalstis atļāvušas, ievērojot atzinumu, kuru Komiteja sniegusi saskaņā ar Direktīvas 87/22/EEK 4. pantu līdz 1995. gada 1. janvārim.

38. pants

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

▼M4

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

39. pants

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

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

▼B

IV SADAĻA

RAŽOŠANA UN IMPORTĒŠANA

40. pants

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

▼M16

1.a. Atkāpjoties no šā panta 1. punkta, Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju un – līdz 2024. gada 31. decembrim – Kipras, Īrijas un Maltas kompetentās iestādes atļauj importēt zāles no citām Apvienotās Karalistes daļām, kas nav Ziemeļīrija, 77. panta 1. punktā minētās vairumtirdzniecības atļaujas turētājiem, kuriem nav attiecīgās ražošanas atļaujas, ar noteikumu, ka ir izpildīti visi turpmāk minētie nosacījumi:

▼M16

a) zālēm ir veikta kvalitātes kontroles testēšana Savienībā, kā paredzēts 51. panta 3. punktā, vai citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija, saskaņā ar 20. panta pirmās daļas b) punktu;

b) zāles ir izlaidusi kvalificēta persona Savienībā saskaņā ar 51. panta 1. punktu vai – saistībā ar zālēm, ko atļāvušas Kipras, Īrijas, Maltas un Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju, – citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija, piemērojot kvalitātes standartus, kas ir līdzvērtīgi 51. panta 1. punktā noteiktajiem standartiem;

c) attiecīgo zāļu tirdzniecības atļauju saskaņā ar Savienības tiesībām ir piešķīrusi dalībvalsts kompetentā iestāde vai Komisija, vai – attiecībā uz zālēm, ko laiž Ziemeļīrijas tirgū, – Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde attiecībā uz Ziemeļīriju;

d) zāles ir pieejamas pacientiem vai tiešajiem patērētājiem tikai tajā dalībvalstī, kurā zāles tiek importētas, vai, ja zāles importē Ziemeļīrijā, tās ir pieejamas tikai pacientiem vai tiešajiem patērētājiem Ziemeļīrijā;

e) zālēm ir 54. panta o) punktā minētās drošuma pazīmes.

Šīs direktīvas 80. panta pirmās daļas b) apakšpunktu nepiemēro importam, kas atbilst šā punkta pirmajā daļā izklāstītajiem nosacījumiem.

▼B

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

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

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

▼M16

3.a. Attiecībā uz zāļu partijām, kuras no dalībvalsts eksportē uz Apvienotās Karalistes daļām, kas nav Ziemeļīrija, un pēc tam importē Ziemeļīrijā vai – līdz 2024. gada 31. decembrim – Kiprā, Īrijā vai Maltā, 51. panta 1. punkta pirmajā un otrajā daļā minētās importa kontroles nav nepieciešamas, ar noteikumu, ka minētajām partijām ir veiktas šādas kontroles dalībvalstī pirms eksportēšanas uz Apvienotās Karalistes daļām, kas nav Ziemeļīrija, un ka tām ir pievienoti 51. panta 1. punkta trešajā daļā minētie kontroles ziņojumi.

▼M11

4. Informāciju saistībā ar šā panta 1. punktā minēto atļauju dalībvalstis reģistrē 111. panta 6. punktā minētajā Savienības datubāzē.

▼B

41. pants

Lai iegūtu ražošanas atļauju, pretendents izpilda vismaz šādas prasības:

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

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

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

Savā pieprasījumā pretendents sniedz datus, kas pierāda iepriekšminēto.

42. pants

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

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

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

43. pants

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

44. pants

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

▼B

45. pants

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

46. pants

Ražošanas atļaujas turētājam jāievēro vismaz šādas prasības:

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

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

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

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

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

▼M11

f) viņš ievēro labas zāļu ražošanas prakses principus un pamatnostādnes un izmanto tikai aktīvās vielas, kuras ražotas saskaņā ar aktīvo vielu labas ražošanas prakses pamatnostādnēm un kuras izplata saskaņā ar aktīvo vielu labas izplatīšanas praksi. Tādēļ ražošanas atļaujas turētājs pārbauda, vai aktīvo vielu ražotājs un izplatītāji ir ievērojuši labu ražošanas praksi un labu izplatīšanas praksi, veicot revīzijas aktīvo vielu ražotāja ražotnēs un aktīvo vielu izplatītāja darbības vietās. Ražošanas atļaujas turētājs šo atbilstību pārbauda pats, vai, neskarot šajā direktīvā noteikto atbildību, ar viņa nolīgtas struktūras starpniecību.

Ražošanas atļaujas turētājs nodrošina, lai palīgvielas būtu piemērotas izmantošanai zāļu ražošanā, noskaidrojot, kāda ir atbilstīga laba ražošanas prakse. To noskaidro, pamatojoties uz oficiālu riska novērtējumu saskaņā ar 47. panta piektajā daļā minētajām piemērojamajām pamatnostādnēm. Šādā riska novērtējumā ņem vērā citu atbilstīgu kvalitātes sistēmu prasības, kā arī palīgvielu avotu un paredzēto lietojumu, un līdzšinējos konstatētos kvalitātes trūkumus. Ražošanas atļaujas turētājs nodrošina to, ka piemēro šādi noskaidrotu atbilstīgu labu ražošanas praksi. Ražošanas atļaujas turētājs dokumentē pasākumus, kas veikti saskaņā ar šo punktu;

▼M11

g) viņš nekavējoties informē kompetento iestādi un tirdzniecības atļaujas turētāju, ja viņa rīcībā nonāk informācija, ka zāles, par kurām viņam izdota ražošanas atļauja, ir viltotas, vai ja viņam ir aizdomas, ka tās ir viltotas, neatkarīgi no tā, vai minētās zāles tika izplatītas legālā piegādes ķēdē vai nelegāliem līdzekļiem, tostarp nelegālā pārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus;

h) viņš pārbauda, vai ražotāji, importētāji vai izplatītāji, no kuriem viņš saņem aktīvās vielas, ir reģistrēti kompetentajā iestādē tajā dalībvalstī, kurā tie ir reģistrēti;

i) viņš pārbauda aktīvo vielu un palīgvielu autentiskumu un kvalitāti.

▼M4

46.a pants

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

▼M15

2. Komisija tiek pilnvarota pieņemt deleģētos aktus saskaņā ar 121.a pantu, lai grozītu 1. punktu nolūkā ņemt vērā zinātnes un tehnikas attīstību.

▼M11

46.b pants

1. Dalībvalstis veic attiecīgus pasākumus, lai nodrošinātu, ka aktīvo vielu, tostarp eksportam paredzēto aktīvo vielu, ražošana, imports un izplatīšana to teritorijā atbilst aktīvo vielu labas ražošanas praksei un labas izplatīšanas praksei.

2. Aktīvās vielas importē vienīgi tad, ja ir ievēroti šādi nosacījumi:

a) aktīvās vielas ir ražotas saskaņā ar labas ražošanas prakses standartiem, kas ir vismaz līdzvērtīgi tiem standartiem, kurus noteikusi Savienība saskaņā ar 47. panta trešo daļu, un

b) aktīvajām vielām ir pievienots rakstisks apstiprinājums no eksportētājas trešās valsts kompetentās iestādes par to, ka:

i) labas ražošanas prakses standarti, kuri piemērojami ražotnē, kur ražota eksportētā aktīvā viela, ir vismaz līdzvērtīgi tiem standartiem, kurus noteikusi Savienība saskaņā ar 47. panta trešo daļu;

ii) attiecīgajā ražotnē notiek labas ražošanas prakses regulāra, stingra un pārredzama kontrole un efektīva izpilde, tostarp atkārtotas neizziņotas pārbaudes, lai nodrošinātu sabiedrības veselības aizsardzību, kas ir vismaz līdzvērtīga Savienībā noteiktajai;

▼M11

iii) gadījumā, ja konstatē neatbilstību, eksportētāja trešā valsts šo informāciju nekavējoties paziņo Savienībai.

Šis rakstiskais apstiprinājums neskar pienākumus, kas noteikti direktīvas 8. pantā un 46. panta f) punktā.

3. Prasības, kas noteiktas šā panta 2. punkta b) apakšpunktā, nepiemēro, ja eksportētāja valsts ir iekļauta 111.b pantā minētajā sarakstā.

4. Izņēmuma kārtā un kad jānodrošina zāļu pieejamība, pēc tam, kad dalībvalsts ir veikusi pārbaudi ražotnē, kurā aktīvo vielu ražo eksportam, un tā ir secinājusi, ka ražotnē ir ievēroti 47. panta trešajā daļā noteiktie labas ražošanas prakses principi un pamatnostādnes, ikviena dalībvalsts var atteikties no šā panta 2. punkta b) apakšpunktā noteiktās prasības uz laiku, kas nepārsniedz labas ražošanas prakses apliecības derīguma termiņu. Dalībvalstis, kuras izmanto šādu atteikšanās iespēju, paziņo par to Komisijai.

▼B

47. pants

▼M15

Komisija tiek pilnvarota pieņemt deleģētos aktus saskaņā ar 121.a pantu nolūkā šo direktīvu papildināt, nosakot 46. panta f) punktā minētos labas zāļu ražošanas prakses principus un pamatnostādnes.

▼B

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

▼M11

Komisija, izmantojot deleģētus aktus saskaņā ar 121.a pantu un ievērojot 121.b un 121.c panta nosacījumus, pieņem aktīvo vielu labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes, kas minētas 46. panta f) punkta pirmajā daļā un 46.b pantā.

Aktīvo vielu labas izplatīšanas prakses principus, kas minēti 46. panta f) punkta pirmajā daļā, Komisija pieņem pamatnostādņu veidā.

Komisija pieņem 46. panta f) punkta otrajā daļā minētās pamatnostādnes par oficiālo riska novērtējumu, kas paredzēts, lai pārliecinātos par atbilstīgu un labu palīgvielu ražošanas praksi.

47.a pants

1. Drošuma pazīmes, kas minētas 54. panta o) punktā, daļēji vai pilnībā nenoņem un neaizsedz, izņemot gadījumos, kad ievēroti šādi nosacījumi:

a) pirms minēto drošuma pazīmju daļējas vai pilnīgas noņemšanas vai aizsegšanas ražošanas atļaujas turētājs ir pārbaudījis, ka attiecīgās zāles ir autentiskas un neskartas;

▼M11

b) ražošanas atļaujas turētājs ievēro 54. panta o) punktu, aizstājot minētās drošuma pazīmes ar drošuma pazīmēm, kas ir līdzvērtīgas attiecībā uz iespēju pārbaudīt zāļu autentiskumu, identitāti un iegūt pierādījumus par neskartību. Šādu aizstāšanu veic, neatverot tiešo iesaiņojumu, kas definēts 1. panta 23. punktā.

Drošuma pazīmes uzskata par līdzvērtīgām, ja tās:

i) atbilst prasībām, kas noteiktas deleģētajos aktos, kuri pieņemti saskaņā ar 54.a panta 2. punktu, un

ii) ir līdzvērtīgi efektīvas, ļaujot pārbaudīt zāļu autentiskumu un identitāti un sniedzot pierādījumus par neskartību;

c) drošuma pazīmju aizstāšanu veic saskaņā ar piemērojamo zāļu labas ražošanas praksi; un

d) drošības pazīmju aizstāšanu uzrauga kompetentā iestāde.

2. Ražošanas atļaujas turētājus, tostarp arī tos, kas veic šā panta 1. punktā minētās darbības, uzskata par ražotājiem, tādējādi tie ir atbildīgi par zaudējumiem, kas tiek nodarīti gadījumos un atbilstīgi nosacījumiem, kas minēti Direktīvā 85/374/EEK.

▼B

48. pants

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

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

▼M16

3. Ja ražošanas atļauju ir piešķīrusi Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde attiecībā uz Ziemeļīriju, 1. punktā minētā kvalificētā persona var uzturēties un strādāt tajās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija. Šo punktu nepiemēro, ja ražošanas atļaujas turētāja rīcībā 2022. gada 20. aprīlī jau ir kvalificēta persona, kas uzturas un strādā Savienībā.

▼B

49. pants

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

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

▼B

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

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

Kursā ietilpst teorētiskas un praktiskas mācības vismaz šādos pamatpriekšmetos:

▼M4

— eksperimentālā fizika,

▼B

— vispārējā un neorganiskā ķīmija,

— organiskā ķīmija,

— analītiskā ķīmija,

— farmakoķīmija, to skaitā zāļu analīze,

— vispārējā un lietišķā (medicīniskā) bioķīmija,

— fizioloģija,

— mikrobioloģija,

— farmakoloģija,

— farmācijas tehnoloģija,

— toksikoloģija,

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

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

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

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

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

▼B

50. pants

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

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

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

51. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka 48. pantā minētā kvalificētā persona, neskarot tās attiecības ar ražošanas atļaujas turētāju, attiecībā uz 52. pantā minētajām procedūrām ir atbildīga par turpmākā nodrošināšanu:

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

▼M4

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

▼M11

Ja zāles paredzēts laist tirgū Savienībā, 48. pantā minētā kvalificētā persona nodrošina, lai 54. panta o) punktā minētās drošuma pazīmes ir uz iesaiņojuma.

▼B

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

▼B

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

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

52. pants

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

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

▼M11

52.a pants

1. Aktīvo vielu importētāji, ražotāji un izplatītāji, kas reģistrēti Savienībā, reģistrē savu darbības veidu kompetentajā iestādē tajā dalībvalstī, kurā tie reģistrēti.

2. Reģistrācijas veidlapā norāda vismaz šādu informāciju:

i) uzņēmuma nosaukumu un pastāvīgo adresi;

ii) ziņas par importam, ražošanai vai izplatīšanai paredzētajām aktīvām vielām;

iii) ziņas par telpām un to tehnisko aprīkojumu, lai veiktu savu darbību.

3. Šā panta 1. punktā minētās personas reģistrācijas veidlapu kompetentajai iestādei iesniedz vismaz 60 dienas pirms plānotās darbības sākšanas datuma.

4. Kompetentā iestāde, pamatojoties uz riska novērtējumu, var pieņemt lēmumu veikt pārbaudi. Ja kompetentā iestāde iesniedzējam 60 dienās no reģistrācijas veidlapas saņemšanas dienas paziņo par pārbaudes veikšanu, darbību nesāk, pirms kompetentā iestāde nav paziņojusi iesniedzējam, ka viņš to drīkst darīt. Ja 60 dienās no reģistrācijas veidlapas saņemšanas dienas kompetentā iestāde nav informējusi iesniedzēju par pārbaudes veikšanu, veidlapas iesniedzējs var sākt darbību.

▼M11

5. Šā panta 1. punktā minētās personas katru gadu informē kompetento iestādi par jebkādām izmaiņām, kas veiktas attiecībā uz reģistrācijas veidlapā sniegto informāciju. Par izmaiņām, kas var ietekmēt ražoto, importēto vai izplatīto aktīvo vielu kvalitāti vai drošību, jāpaziņo nekavējoties.

6. Šā panta 1. punktā minētās personas, kas darbību sākušas pirms 2013. gada 2. janvāra, iesniedz reģistrācijas veidlapu kompetentajai iestādei līdz 2013. gada 2. martam.

7. Dalībvalstis reģistrē saskaņā ar šā panta 2. punktu sniegto informāciju 111. panta 6. punktā minētajā Savienības datubāzē.

8. Šis pants neskar 111. pantu.

52.b pants

1. Neatkarīgi no 2. panta 1. punkta un neskarot VII sadaļu, dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus, lai nepieļautu, ka zāles, kuras ieved Savienībā un kuras nav paredzēts laist Savienības tirgū, nokļūst apritē, ja ir pietiekami pamatotas aizdomas, ka tās ir viltotas.

2. Lai noteiktu, kādi ir šā panta 1. punktā minētie nepieciešamie pasākumi, Komisija, izmantojot deleģētus aktus saskaņā ar 121.a pantu un ievērojot 121.b pantā un 121.c panta nosacījumus, var pieņemt pasākumus, kuri papildina šā panta 1. punktu attiecībā uz vērā ņemamajiem kritērijiem un veicamajām pārbaudēm, vērtējot tādu zāļu iespējamos viltojumus, kuras ievestas Savienībā, bet kuras nav paredzēts laist tirgū.

▼B

53. pants

Šīs sadaļas noteikumus piemēro arī homeopātiskām zālēm.

V SADAĻA

ETIĶETES UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

54. pants

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

▼M4

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

▼B

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

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

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

▼M4

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

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

▼B

g) īpašs brīdinājums, ja tas vajadzīgs šīm zālēm;

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

i) īpaši piesardzības pasākumi glabājot, ja tādi ir;

▼M4

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

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

▼B

l) zāļu tirdzniecības atļaujas numurs;

m) ražotāja partijas numurs;

▼M4

n) lietošanas pamācības bezrecepšu zālēm;

▼M11

o) zālēm, izņemot 54.a panta 1. punktā minētos radiofarmaceitiskos preparātus, tādas drošuma pazīmes, kas ļauj vairumtirgotājiem un personām, kam ir atļauts vai kas ir tiesīgas piegādāt zāles iedzīvotājiem:

— pārbaudīt zāļu autentiskumu un

— identificēt atsevišķus iepakojumus;

kā arī pazīmi, lai pārbaudītu to, vai zāļu ārējais iesaiņojums ir neskarts.

▼**M11**

54.a pants

1. Uz recepšu zālēm norāda 54. panta o) punktā minētās drošuma pazīmes, izņemot gadījumus, kad tās iekļautas sarakstā saskaņā ar šā panta 2. punkta b) apakšpunktā minēto procedūru.

Uz bezrecepšu zālēm nenorāda 54. panta o) punktā minētās drošuma pazīmes, izņemot gadījumus, kad tās izņēmuma kārtā ir iekļautas sarakstā saskaņā ar šā panta 2. punkta b) apakšpunktā minēto procedūru pēc tam, kad ir novērtēts viltošanas risks.

2. Komisija, izmantojot deleģētus aktus saskaņā ar 121.a pantu un ievērojot 121.b panta un 121.c panta nosacījumus, pieņem 54. panta o) punktu papildinošus pasākumus, lai izstrādātu precīzus noteikumus par 54. panta o) punktā norādītajām drošuma pazīmēm.

Minētajos deleģētajos aktos nosaka:

a) direktīvas 54. panta o) punktā minēto drošuma pazīmju tā unikālā identifikatora raksturojumu un tehniskās specifikācijas, kas ļauj pārbaudīt zāļu autentiskumu un identificēt atsevišķus iepakojumus. Nosakot drošuma pazīmes, pienācīgu uzmanību pievērš to izmaksu lietderībai;

b) zāļu vai zāļu kategoriju sarakstus, kuros 54. panta o) punktā minētās drošuma pazīmes nenorāda recepšu zāļu gadījumā, bet norāda bezrecepšu zāļu gadījumā. Minētos sarakstus sagatavo, ņemot vērā ar zālēm un zāļu kategorijām saistīto viltošanas risku un viltojumu radītos draudus. Šim nolūkam piemēro vismaz šādus kritērijus:

   i) zāļu cenu un pārdošanas apjomu;

   ii) to līdzšinējo viltošanas gadījumu skaitu un biežumu, par kuriem ir ziņots Savienībā un trešās valstīs, un šādu gadījumu līdzšinējo attīstības tendenci no skaita un biežuma viedokļa;

   iii) attiecīgo zāļu raksturīgās pazīmes;

   iv) ārstējamo slimību nopietnību;

   v) citus iespējamus sabiedrības veselības apdraudējumus;

c) kārtību, kādā Komisiju informē un kas noteikta 4. punktā, un ātru sistēmu, lai izvērtētu šādus ziņojumu un pieņemtu par tiem lēmumu nolūkā piemērot b) apakšpunktu;

d) paņēmienus, lai ražotāji, vairumtirgotāji, farmaceiti un personas, kam ir atļauts vai kas ir tiesīgas piegādāt zāles iedzīvotājiem, un kompetentās iestādes var pārbaudīt drošuma pazīmēm, kas minētas 54. panta o) punktā. Minētie paņēmieni ir tādi, kas ļauj pārbaudīt katra piegādātā zāļu iesaiņojuma autentiskumu, kuram ir 54. panta o) punktā minētās drošuma pazīmes, un noteikt šādas pārbaudes apmēru. Izstrādājot šos paņēmienus, ņem vērā katras dalībvalsts piegādes ķēdes īpatnības un nepieciešamību nodrošināt, ka ņem vērā pārbaudes pasākumu ietekmi uz piegādes ķēdes atsevišķiem dalībniekiem;

▼M11

e) nosacījumus par tādas repozitoriju sistēmas izveidi, pārvaldību un pieejamību, kurā glabā informāciju par drošuma pazīmēm, kas ļauj pārbaudīt zāļu autentiskumu un identificēt tās, kā noteikts 54. panta o) punktā. Izmaksas par šādu repozitoriju sistēmu sedz to zāļu ražošanas atļauju turētāji, uz kurām norāda drošuma pazīmes.

3. Pieņemot 2. punktā minētos pasākumus, Komisija pienācīgi ņem vērā vismaz šādus aspektus:

a) personas datu aizsardzību, kā noteikts Savienības tiesību aktos;

b) likumīgās intereses, lai aizsargātu komerciāli konfidenciālu informāciju;

c) to datu īpašumtiesības un konfidencialitāti, kuri iegūti, izmantojot drošuma pazīmes; un

d) pasākumu izmaksu lietderību.

4. Valstu kompetentās iestādes ziņo Komisijai par tām bezrecepšu zālēm, ko tās atzīst par viltošanas riskam pakļautām, kā arī var informēt Komisiju par tām zālēm, ko tās uzskata par tādām, kuras nav pakļautas viltošanas riskam saskaņā ar šā panta 2. punkta b) apakšpunktā noteiktajiem kritērijiem.

5. Kompensēšanas vai farmakovigilances apsvērumu dēļ dalībvalstis var paplašināt 54. panta o) punktā minētā unikālā identifikatora piemērošanu attiecībā uz visām recepšu zālēm vai kompensējamām zālēm.

Kompensēšanas, farmakovigilances vai farmakoepidemioloģijas apsvērumu dēļ dalībvalstis var izmantot šā panta 2. punkta e) apakšpunktā minētās repozitoriju sistēmas informāciju.

Pacientu drošības apsvērumu dēļ dalībvalstis var paplašināt 54. panta o) punktā minētā iesaiņojuma neskartības pazīmes piemērošanas jomu, attiecinot to uz visām zālēm.

▼B

55. pants

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

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

▼M4

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

▼B

— šo zāļu tirdzniecības atļaujas turētāja vārdu,

— derīguma termiņu,

— partijas numuru.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— lietošanas paņēmienu,

— derīguma termiņu,

— partijas numuru,

— saturu pēc svara, tilpuma vai vienību skaita.

56. pants

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

▼M4

56.a pants

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

▼B

57. pants

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

— zāļu cenu,

— sociālās nodrošināšanas organizāciju atmaksas nosacījumus,

— tiesisko statusu piegādei pacientam saskaņā ar VI sadaļu;

▼M11

— autentiskumu un identifikāciju saskaņā ar 54.a panta 5. punktu.

▼M4

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

▼B

58. pants

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

▼**M4**

59. pants

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

a) zāļu identifikācijai:

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

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

b) terapeitiskās indikācijas;

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

i) kontrindikācijas;

ii) atbilstīgus piesardzības pasākumus, lietojot zāles;

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

iv) īpašus brīdinājumus;

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

i) dozēšanu;

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

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

un pēc vajadzības, ievērojot zāļu īpatnības;

iv) ārstēšanas ilgumu, ja tas jāierobežo;

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

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

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

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

▼**M10**

e) to blakusparādību apraksts, kuras var rasties, lietojot zāles parastā veidā, un, ja vajadzīgs, šādā gadījumā veicamās darbības;

▼M4

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

i) brīdinājumu nelietot zāles pēc šā datuma;

ii) vajadzības gadījumā – īpašus uzglabāšanas piesardzības pasākumus;

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

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

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

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

vii) ražotāja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu un adresi;

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

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

▼M10

Zālēm, kuras iekļautas Regulas (EK) Nr. 726/200423. pantā minētajā sarakstā, pievieno šādu papildu norādi: “Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība”. Pirms šīs norādes ir melns simbols, kas minēts Regulas (EK) Nr. 726/200423. pantā, un tam seko atbilstīgs standartizēts paskaidrojošs teikums.

Visām zālēm pievieno standartizētu teksts, kas skaidri aicina pacientus par jebkādām varbūtējām blakusparādībām ziņot ārstam, farmaceitam, veselības aprūpes speciālistam vai arī tieši valsts nepastarpinātās ziņošanas sistēmā, kas minēta 107.a panta 1. punktā, norādot, kādi dažādi ziņošanas veidi (elektroniski, pasta adrese un/vai citi) ir pieejami atbilstīgi 107.a panta 1. punkta otrajai daļai.

▼M4

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

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Komisija līdz 2013. gada 1. janvārim iepazīstina Eiropas Parlamentu un Padomi ar novērtējuma ziņojumu par zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas pašreizējām nepilnībām un iespējām tos uzlabot, lai labāk apmierinātu pacientu un veselības aprūpes speciālistu vajadzības. Attiecīgos gadījumos, pamatojoties uz ziņojumu un apspriešanos ar attiecīgajām ieinteresētajām personām, Komisija iesniedz piedāvājumus šo dokumentu lasāmības, izkārtojuma un satura uzlabošanai.

▼B

60. pants

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

61. pants

▼M4

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

▼B

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

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

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

62. pants

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

▼B

63. pants

▼M12

1. Šīs direktīvas 54., 59. un 62. pantā minētos datus uz etiķetes norāda vienā vai vairākās tās dalībvalsts valsts valodās, kurā zāles tiek laistas tirgū, kā minētā dalībvalsts noteikusi, piemērojot šo direktīvu.

▼B

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

▼M4

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

▼M12

2. Lietošanas pamācībai jābūt uzrakstītai un noformētai tā, lai tā būtu skaidra un saprotama, ļaujot lietotājiem atbilstīgi rīkoties, vajadzības gadījumā izmantojot veselības aprūpes speciālistu palīdzību. Lietošanas instrukcijai jābūt skaidri salasāmai vienā vai vairākās tās dalībvalsts valsts valodās, kurā zāles tiek laistas tirgū, kā minētā dalībvalsts noteikusi, piemērojot šo direktīvu.

▼M4

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

▼M12

3. Ja zāles nav paredzēts piegādāt tieši pacientam vai ja ir būtiskas problēmas ar zāļu pieejamību, kompetentās iestādes ar nosacījumu, ka tiek veikti pasākumi, kurus tās uzskata par nepieciešamiem cilvēku veselības aizsardzībai, var atbrīvot no pienākuma marķējumā un lietošanas pamācībā norādīt konkrētus datus. Tās var arī pilnībā vai daļēji atbrīvot no pienākuma nodrošināt marķējumu un lietošanas pamācību vienā vai vairākās tās dalībvalsts valsts valodās, kurā zāles tiek laistas tirgū, kā minētā dalībvalsts noteikusi, piemērojot šo direktīvu.

▼B

64. pants

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

▼M4

65. pants

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

a) dažu īpašu brīdinājumu redakciju dažu grupu zālēm;

b) īpašām informācijas vajadzībām saistībā ar bezrecepšu zālēm;

c) datu salasāmību uz etiķetes un lietošanas pamācībā;

▼M4

d) zāļu identifikācijas un autentiskuma noteikšanas paņēmieniem;

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

f) saskaņotiem noteikumiem 57. panta īstenošanai.

▼B

66. pants

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

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

3. Trauciņa etiķetē norāda šādu informāciju:

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

— partijas identifikācijas datus un derīguma termiņu,

— starptautisko radioaktivitātes simbolu,

▼M4

— ražotāja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu un adresi,

▼B

— 2. punktā norādīto radioaktivitātes daudzumu.

67. pants

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

68. pants

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

▼B

69. pants

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

▼M4

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

▼B

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

— lietošanas paņēmienu un, vajadzības gadījumā, lietošanas veidu,

— skaidri norādītu derīguma termiņu (mēnesis, gads),

— farmaceitisko formu,

— tirdzniecības demonstrējuma saturu,

— īpašus piesardzības pasākumus glabājot, ja tādi ir,

— īpašu brīdinājumu attiecībā uz zālēm — vajadzības gadījumā,

— ražotāja partijas numuru,

— reģistrācijas numuru,

— "homeopātiskas zāles bez apstiprinātām terapeitiskām indikācijām",

▼M4

— brīdinājums par lietotāja konsultēšanos ar ārstu simptomu noturības gadījumā.

▼B

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

— zāļu cenu,

— sociālā nodrošinājuma iestāžu atmaksas nosacījumus.

VI SADAĻA

ZĀĻU KLASIFIKĀCIJA

70. pants

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

— zāles, kam vajadzīga ārsta recepte,

— zāles bez ārsta receptes.

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

b) zāles, kuru iegādei vajadzīga īpaša ārsta recepte;

▼M4

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

▼B

71. pants

1. Zālēm nepieciešama ārsta recepte, ja:

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

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

— tās satur vielas vai preparātus, kuru darbība un/vai ►C3 blakusparādības ◄ jāturpina pētīt, vai

— ja ārsti tos parasti paraksta parenterālai lietošanai.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

— zāles ir paredzēts ambulatoriskai ārstēšanai, taču tā lietošana var izraisīt ļoti spēcīgu ►C3 blakusparādību ◄, kuras dēļ šo zāļu lietošanai vajadzīga recepte, kuru attiecīgi izrakstījis speciālists, un īpaša uzraudzība ārstēšanas laikā.

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

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

b) citiem lietošanas apstākļiem, ko tā noteikusi.

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

72. pants

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

73. pants

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

▼M4

74. pants

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

74.a pants

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

▼B

75. pants

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

VII SADAĻA

▼M11

ZĀĻU IZPLATĪŠANA VAIRUMTIRDZNIECĪBĀ UN STARPNIECĪBAS DARĪJUMI AR ZĀLĒM

▼B

76. pants

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

▼M4

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

▼M11

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

4. Attiecībā uz zālēm, kurām atļauja ir piešķirta saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, izplatītājs atbilstoši šā panta 3. punktam iesniedz paziņojumu tirdzniecības atļaujas turētājam un Aģentūrai. Aģentūrai maksā nodevu par to, lai tā pārbaudītu, ka Savienības tiesību aktos par zālēm un tirdzniecības atļaujās paredzētie nosacījumi būtu ievēroti.

▼B

77. pants

▼M11

1. Dalībvalstis veic visus attiecīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka zāļu izplatīšanai vairumtirdzniecībā ir vajadzīga atļauja par vairumtirgotāja darbības sākšanu, norādot tajā konkrētu vietu tās teritorijā, kur šī atļauja ir derīga.

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Dalībvalstis ievada informāciju saistībā ar šā panta 1. punktā minēto atļauju, Savienības datubāzē, kas minēta 111. panta 6. punktā. Pēc Komisijas vai kādas dalībvalsts pieprasījuma dalībvalstis iesniedz visu attiecīgo informāciju par konkrētām atļaujām, ko tās izsniegušas saskaņā ar šā panta 1. punktu.

5. Par to personu pārbaudēm, kam atļauts nodarboties ar zāļu vairumtirdzniecību, un viņu telpu pārbaudēm atbild dalībvalsts, kura ir izsniegusi atļauju attiecībā uz telpām, kuras atrodas tās teritorijā.

▼B

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

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

78. pants

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

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

79. pants

Lai saņemtu izplatīšanas atļauju, pretendentiem jāizpilda šādas obligātās prasības:

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

▼B

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

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

80. pants

Izplatīšanas atļaujas turētājiem jāizpilda šādas obligātās prasības:

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

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

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

▼M11

ca) saskaņā ar prasībām, kas noteiktas 54.a panta 2. punktā minētajos deleģētajos aktos, viņiem jāpārbauda, ka saņemtās zāles nav viltotas, pārbaudot uz zāļu ārējā iesaiņojuma norādītās drošuma pazīmes;

▼B

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

▼M11

e) viņiem jāveic uzskaite vai nu ar pirkšanas/pārdošanas rēķiniem, vai datorā, vai kādā citā veidā, par katru darījumu ar saņemtajām un nosūtītajām zālēm un par zālēm, kuras ir starpniecības darījumu priekšmets, norādot vismaz šādu informāciju:

— datumu,

— zāļu nosaukumu,

— saņemto, piegādāto un starpniecības darījumos norādīto daudzumu,

— attiecīgi piegādātāja vai saņēmēja nosaukumu un adresi,

— zāļu partijas numuru vismaz tām zālēm, uz kurām ir norādītas drošuma pazīmes, kas minētas 54. panta o) punktā;

▼B

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

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

▼M11

h) viņiem jāuztur kvalitātes sistēma, kurā saistībā ar viņu darbību ir noteikti pienākumi, procesi un riska vadības pasākumi;

i) viņiem jāinformē kompetentā iestāde un attiecīgā gadījumā arī tirdzniecības atļaujas turētājs par saņemtajām vai viņiem piedāvātajām zālēm, kuras viņi ir identificējuši kā viltotas vai par kurām viņiem ir aizdomas, ka tās ir viltotas.

Lai īstenotu b) apakšpunktu, gadījumos, kad zāles iegūtas no cita vairumtirgotāja, vairumtirdzniecības atļaujas turētājiem jāpārbauda, vai piegādātājs vairumtirgotājs ievēro labas izplatīšanas prakses principus un pamatnostādnes. Pārbauda arī to, vai piegādātājam vairumtirgotājam ir vairumtirdzniecības atļauja.

Ja zāles iegūtas no ražotāja vai importētāja, vairumtirdzniecības atļaujas turētājiem jāpārbauda, vai ražotājam vai importētājam ir ražošanas atļauja.

Ja zāles iegūtas, izmantojot starpniecību, zāļu vairumtirdzniecības atļauju turētējiem jāpārbauda, vai iesaistītais starpnieks ir izpildījis šajā direktīvā noteiktās prasības.

▼M4

81. pants

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

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

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

▼B

82. pants

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

— datumu,

▼M4

— zāļu nosaukums un zāļu forma,

▼B

— piegādāto daudzumu,

— piegādātāja un saņēmēja nosaukumu un adresi,

▼M11

— zāļu partijas numuru vismaz tām zālēm, uz kurām ir norādītas drošuma pazīmes, kas minētas 54. panta o) apakšpunktā.

▼B

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

83. pants

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

— narkotiskas vai psihotropas vielas to teritorijā,

— asins izcelsmes zāles,

— imūnpreparāti

— radiofarmaceitiskie preparāti.

▼M4

84. pants

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

85. pants

Šo sadaļu piemēro homeopātiskajām zālēm.

▼M12

85.a pants

Attiecībā uz zāļu izplatīšanu vairumtirdzniecībā trešās valstīs nepiemēro 76. pantu un 80. panta pirmās daļas c) punktu. Turklāt, ja zāles tieši saņem, bet neimportē no trešās valsts, nepiemēro 80. panta pirmās daļas b) un ca) punktu. Tomēr tādā gadījumā izplatītāji vairumtirdzniecībā nodrošina, ka zāles tie iegādājas tikai no tām personām, kurām ir atļauts vai kuras ir tiesīgas piegādāt zāles saskaņā ar attiecīgajā trešā valstī piemērojamiem normatīvajiem un administratīvajiem aktiem. Ja izplatītāji vairumtirdzniecībā zāles piegādā personām trešās valstīs, tie nodrošina, ka zāles tiek piegādātas tikai tām personām, kurām atļauts vai kuras ir tiesīgas saņemt zāles izplatīšanai vairumtirdzniecībā vai piegādāt tās iedzīvotājiem saskaņā ar attiecīgajā trešā valstī piemērojamiem normatīvajiem un administratīvajiem aktiem. Prasības, kas noteiktas 82. pantā, attiecina uz zāļu piegādi tām personām trešās valstīs, kurām ir atļauts vai kuras ir tiesīgas piegādāt zāles iedzīvotājiem.

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

▼**M11**

85.b pants

1. Personas, kas nodarbojas ar zāļu izplatīšanas starpniecību, nodrošina, lai zālēm, kas ir starpniecības darījumu priekšmets, būtu tirdzniecības atļauja, kas piešķirta saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 vai ko piešķīrušas dalībvalsts kompetentās iestādes saskaņā ar šo direktīvu.

Personas, kas nodarbojas ar zāļu izplatīšanas starpniecību norāda pastāvīgu adresi un kontaktinformāciju Savienībā, lai kompetentās iestādes varētu viņus precīzi identificēt, atrast, sazināties un uzraudzīt viņu darbību.

Prasības, kas noteiktas 80. panta d) līdz i) punktos, *mutatis mutandis* piemēro attiecībā uz starpniecības darījumiem ar zālēm.

2. Personas par zāļu izplatīšanas starpniekiem var kļūt tikai tad, ja tās reģistrētas kompetentajā iestādē tajā dalībvalstī, kurā norādīta 1. punktā minētā pastāvīgā adrese. Minētās personas iesniedz reģistrēšanai vismaz savu vārdu, uzņēmuma nosaukumu un pastāvīgo adresi. Par jebkādām minētās informācijas izmaiņām tās, lieki nekavējoties, paziņo kompetentajai iestādei.

Personas, kas nodarbojas ar zāļu izplatīšanas starpniecību, kuras ir sākušas savu darbību pirms 2013. gada 2. janvāra, reģistrējas kompetentajā iestādē līdz 2013. gada 2. martam.

Kompetentā iestāde publiski pieejamā reģistrā ievada pirmajā daļā minēto informāciju.

3. Pamatnostādnēs, kas minētas 84. pantā, ietver īpašus nosacījumus par starpniecību.

4. Šis pants neskar 111. pantu. Par 111. pantā minēto pārbaužu veikšanu atbild tā dalībvalsts, kurā persona, kas ir zāļu izplatīšanas starpnieks, ir reģistrēta.

Ja persona, kas nodarbojas ar zāļu izplatīšanas starpniecību, neievēro šajā pantā noteiktās prasības, kompetentā iestāde var pieņemt lēmumu par šīs personas izslēgšanu no 2. punktā minētā reģistra. Kompetentā iestāde par to paziņo minētajai personai.

VIIA SADAĻA

TĀLPĀRDOŠANA

85.c pants

1. Neskarot dalībvalstu tiesību aktus, kuros ir noteikts aizliegums recepšu zāles piedāvāt tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus, dalībvalstis nodrošina, ka zāles iedzīvotājiem piedāvā tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus, saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 98/34/EK (1998. gada 22. jūnijs), kas nosaka informācijas sniegšanas kārtību tehnisko standartu un noteikumu, un Informācijas sabiedrības pakalpojumu noteikumu sfērā ([1]), ievērojot šādus nosacījumus:

a) fiziskā vai juridiskā persona, kas piedāvā zāles, ir saņēmusi atļauju vai ir tiesīga tās piegādāt tālpārdošanā, ievērojot tās dalībvalsts tiesību aktus, kurā attiecīgā persona ir reģistrēta;

([1]) OV L 204, 21.7.1998., 37. lpp.

▼**M11**

b) šā punkta a) apakšpunktā minētā persona tai dalībvalstij, kurā tā ir reģistrēta, ir darījusi zināmu vismaz šādu informāciju:

i) vārdu vai uzņēmuma nosaukumu un pastāvīgās darbības vietas adresi, no kuras zāles piegādā;

ii) datumu, no kura zāles iedzīvotājiem piedāvā tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus;

iii) tās tīmekļa vietnes adresi, kuru izmanto minētajam nolūkam, un visa attiecīgā informācija, kas ir nepieciešama, lai identificētu šo tīmekļa vietni;

iv) vajadzības gadījumā to zāļu, ko iedzīvotājiem piedāvā tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus, klasifikāciju saskaņā ar VI sadaļu;

attiecīgos gadījumos šo informāciju atjaunina;

c) zāles atbilst 6. panta 1. punktā minētās galamērķa dalībvalsts tiesību aktiem;

d) neskarot informācijas prasības, kas minētas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2000/31/EK (2000. gada 8. jūnijs) par dažiem informācijas sabiedrības pakalpojumu tiesiskiem aspektiem, jo īpaši elektronisko tirdzniecību, iekšējā tirgū (Direktīva par elektronisko tirdzniecību) ([1]), tīmekļa vietnē ir vismaz šāda informācija:

i) kontaktinformācija par kompetento iestādi vai saskaņā ar b) apakšpunktu paziņoto iestādi;

ii) saite ar šā panta 4. punktā minētās reģistrācijas dalībvalsts tīmekļa vietni;

iii) šā panta 3. punktā minētais vienotais logotips ir skaidri redzams katrā tīmekļa vietnes lapā, kurā zāles iedzīvotājiem tiek piedāvātas tālpārdošanā. Vienotajā logotipā ir saite uz personas ierakstu šā panta 4. punkta c) apakšpunktā minētā sarakstā.

2. Dalībvalstis var ieviest ar sabiedrības veselības aizsardzību pamatotus nosacījumus zāļu piegādei mazumtirdzniecībā savā teritorijā, lai tās pārdotu iedzīvotājiem tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus.

3. Izveido visā Savienībā atpazīstamu vienotu logotipu, ļaujot identificēt dalībvalsti, kurā ir reģistrēta persona, kas zāles iedzīvotājiem piedāvā tālpārdošanā. Saskaņā ar 1. punkta d) apakšpunktu minētais logotips ir skaidri redzams tīmekļa vietņu lapās, kurās zāles iedzīvotājiem tiek piedāvātas tālpārdošanā.

Lai saskaņotu vienotā logotipa izmantošanu, Komisija pieņem īstenošanas aktus attiecībā uz:

a) tehniskajām, elektroniskajām un kriptogrāfiskajām prasībām, lai varētu pārbaudīt vienotā logotipa autentiskumu;

([1]) OV L 178, 17.7.2000., 1. lpp.

▼**M11**

b) vienotā logotipa dizainu.

Vajadzības gadījumā minētos īstenošanas aktus groza, lai ņemtu vērā tehnisko un zinātnes progresu. Minētos īstenošanas aktus pieņem saskaņā ar Līguma 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

4. Katra dalībvalsts izveido tīmekļa vietni, kurā sniedz vismaz šādu informāciju:

a) informāciju par valsts tiesību aktiem, ko piemēro zāļu piedāvājumiem tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus, tostarp informāciju par iespējamām atšķirībām dalībvalstīs attiecībā uz zāļu klasifikāciju un to piegādes nosacījumiem;

b) informāciju par vienotā logotipa izmantošanas mērķi;

c) to personu sarakstu, kuras saskaņā ar 1. punktu zāles iedzīvotājiem piedāvā tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus, kā arī šo personu tīmekļa vietņu adreses;

d) papildu informāciju par tādu zāļu lietošanas risku, ko iedzīvotājiem piegādā nelegāli, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus.

Šajā tīmekļa vietnē ievieto saiti uz 5. punktā minēto tīmekļa vietni.

5. Aģentūra izveido tīmekļa vietni, kurā sniedz 4. punkta b) un d) apakšpunktā minēto informāciju par Savienības tiesību aktiem, ko piemēro viltotām zālēm, kā arī saites uz dalībvalstu tīmekļa vietnēm, kas minētas 4. punktā. Aģentūras tīmekļa vietnē nepārprotami norāda, ka dalībvalstu tīmekļu vietnēs ir informācija par personām, kurām ir izsniegta atļauja vai kuras ir tiesīgas zāles iedzīvotājiem piegādāt tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus attiecīgajā dalībvalstī.

6. Neskarot Direktīvu 2000/31/EK un šajā sadaļā noteiktās prasības, dalībvalstis veic nepieciešamos pasākumus, lai nodrošinātu, ka personām, kuras nav minētas 1. punktā, kuras zāles iedzīvotājiem piedāvā tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus, un kuras darbojas to teritorijā, tiktu noteikts iedarbīgs, samērīgs un atturošs sods.

85.d pants

Neskarot dalībvalstu kompetenci, Komisija, sadarbojoties ar Aģentūru un dalībvalstu iestādēm, īsteno vai veicina plašai sabiedrībai domātas informācijas kampaņas par viltoto zāļu radītajiem draudiem. Minētās kampaņas ir paredzētas, lai palielinātu patērētāju informētību par riskiem saistībā ar zālēm, ko iedzīvotājiem nelegāli piegādā tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus, un vienotā logotipa, dalībvalstu tīmekļa vietu un Aģentūras tīmekļa vietu darbību.

▼B

VIII SADAĻA

REKLĀMA

86. pants

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

— zāļu reklamēšanu iedzīvotājiem,

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

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

— paraugu piegādi,

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

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

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

2. Šī sadaļa neattiecas uz šādiem jautājumiem:

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

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

— faktiskus datus saturoši informatīvi paziņojumi un uzziņas materiāls, kas attiecas, piemēram, uz iesaiņojuma maiņu, ar narkotikām saistītos vispārīgos piesardzības pasākumos ietilpstoši brīdinājumi par ►C3 blakusparādībām ◄, tirdzniecības katalogi un cenrāži, ar noteikumu, ka tajos nav zāļu reklāmas,

▼M4

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

▼B

87. pants

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

▼B

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

3. Zāļu reklāma:

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

— nemaldina.

▼M4

88. pants

1. Dalībvalstis aizliedz reklamēt plašai sabiedrībai zāles, kuras:

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

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

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

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

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

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

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

VIIIa SADAĻA

INFORMĀCIJA UN REKLĀMA

88.a pants

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

▼M4

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

▼B

89. pants

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

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

b) ietver vismaz šādu informāciju:

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

— informācija, kas vajadzīga zāļu pareizai lietošanai,

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

▼M4

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

▼B

90. pants

Zāļu reklāmā iedzīvotājiem neietilpst materiāli, kas:

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

b) apgalvo, ka zāļu iedarbība ir garantēta, ka tam nav ►C3 blakusparādību ◄ vai ka to iedarbība ir labāka par citādas ārstēšanas vai citu zāļu iedarbību vai ir tai līdzvērtīga;

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

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

e) vēršas tikai vai galvenokārt pie bērniem;

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

▼B

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

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

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

j) nepiedienīgi, satraucoši vai maldinoši reklamē atlabšanu;

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

▼M4

_____

▼B

91. pants

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

— būtiska informācija, kas atbilst zāļu aprakstam,

— zāļu vieta piedāvājuma klasifikācijā.

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

▼M4

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

▼B

92. pants

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

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

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

▼B

93. pants

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

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

3. Zāļu izplatītāji nodod 98. panta 1. punktā minētajam zinātniskajam dienestam visu informāciju par viņu reklamēto zāļu lietošanu, jo īpaši norādot uz visām ►C3 blakusparādībām ◄, par ko tiem ziņojušas apmeklētās personas.

94. pants

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

95. pants

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

▼B

96. pants

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

a) katra recepšu zāļu paraugu skaits gadā ir ierobežots;

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

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

f) visiem paraugiem pievieno zāļu apraksta kopiju;

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

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

97. pants

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

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

— papildus pieprasīt nodot atklātībai labojumu.

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

98. pants

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

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs:

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

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

99. pants

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

▼M4

100. pants

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

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

▼M10

IX SADAĻA

FARMAKOVIGILANCE

1. NODAĻA

Vispārīgi noteikumi

101. pants

1. Dalībvalstis nodrošina farmakovigilances sistēmas darbību, kas nepieciešama, lai pildītu dalībvalstu farmakovigilances uzdevumus un piedalītos farmakovigilances darbībās Savienībā.

Farmakovigilances sistēmu izmanto, lai vāktu informāciju par risku, ko zāles rada pacientiem un sabiedrības veselībai. Minēto informāciju jo īpaši vāc par blakusparādībām, kuras cilvēkiem radušās, lietojot zāles saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem, kā arī neatbilstīgi tirdzniecības atļaujas noteikumiem, un par blakusparādībām saistībā ar arodekspozīciju.

2. Farmakovigilances sistēmā, kura minēta 1. punktā, dalībvalstis veic zinātnisku informācijas novērtējumu, apsver iespējas, kā samazināt risku, veikt profilaksi un vajadzības gadījumā veikt regulatīvas darbības attiecībā uz tirdzniecības atļauju. Tās regulāri veic farmakovigilances sistēmas revīziju un par rezultātiem ziņo Komisijai vēlākais 2013. gada 21. septembrī un turpmāk reizi divos gados.

3. Katra dalībvalsts norāda kompetento iestādi, kura pildīs farmakovigilances uzdevumus.

4. Komisija var aicināt dalībvalstis Aģentūras vadībā piedalīties to tehnisko pasākumu starptautiskā saskaņošanā un standartizācijā, kas saistīti ar farmakovigilanci.

102. pants

Dalībvalstis:

a) veic visus atbilstīgos pasākumus, lai rosinātu pacientus, ārstus, farmācijas speciālistus un citus medicīnas speciālistus ziņot valsts kompetentajām iestādēm vai tirdzniecības atļaujas turētājam par varbūtējām blakusparādībām; šo uzdevumu izpildē var attiecīgi iesaistīt organizācijas, kas pārstāv patērētājus, pacientus un veselības aprūpes speciālistus;

▼**M10**

b) veicina pacientu ziņošanu, nodrošinot alternatīvas ziņošanas iespējas, izmantojot tīmekli;

c) veic visus atbilstīgos pasākumus, lai iegūtu precīzus un pārbaudāmus datus ziņojumu par varbūtējām blakusparādībām zinātniskai novērtēšanai;

d) nodrošina, ka, salaicīgi publicējot informāciju tīmekļa portālā un pēc vajadzības izmantojot citus publiskošanas veidus, sabiedrībai sniedz svarīgu informāciju par farmakovigilances problēmām saistībā ar zāļu lietošanu;

e) nodrošina, ka, savācot informāciju un vajadzības gadījumā veicot ziņojumu par varbūtējām blakusparādībām pēckontroli, tiek veikti visi attiecīgie pasākumi, lai skaidri identificētu visas bioloģiskās zāles, kuras izrakstītas, izsniegtas vai pārdotas to teritorijā un par kurām ir bijuši ziņojumi par varbūtējām blakusparādībām, pienācīgi ņemot vērā zāļu nosaukumu saskaņā ar 1. panta 20. punktu un partijas numuru;

f) veic vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka tirdzniecības atļaujas turētājam, kurš pārkāpj šajā sadaļā noteiktos pienākumus, uzliek iedarbīgu, samērīgu un atturošu sodu.

Pirmās daļas a) un e) punkta nolūkā dalībvalstis var noteikt īpašus pienākumus ārstiem, farmācijas speciālistiem un citiem medicīnas speciālistiem.

103. pants

Dalībvalsts var deleģēt kādu no šajā sadaļā tai uzticētajiem uzdevumiem citai dalībvalstij, ja pēdējā ir sniegusi rakstisku piekrišanu. Katra dalībvalsts var pārstāvēt ne vairāk kā vienu citu dalībvalsti.

Deleģējošā dalībvalsts, par to rakstiski paziņo Komisijai, Aģentūrai un pārējām dalībvalstīm. Deleģējošā dalībvalsts un Aģentūra šo informāciju publisko.

104. pants

1. Lai lai pildītu farmakovigilances uzdevumus, tirdzniecības atļaujas turētājs izveido farmakovigilances sistēmu, kura ir līdzvērtīga attiecīgās dalībvalsts farmakovigilances sistēmai, kas noteikta 101. panta 1. punktā.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs, izmantojot 1. punktā minēto farmakovigilances sistēmu, veic zinātnisku informācijas novērtējumu, apsver iespējas, kā samazināt risku un veikt profilaksi, un vajadzības gadījumā veic atbilstīgus pasākumus.

Tirdzniecības atļaujas turētājs regulāri veic farmakovigilances sistēmas revīziju. Farmakovigilances sistēmas pamatlietā viņš ievieto piezīmi par galvenajiem revīzijā konstatētajiem faktiem un, pamatojoties uz revīzijā konstatēto, nodrošina, ka tiek sagatavots un īstenots atbilstīgs koriģējošo pasākumu plāns. Pēc koriģējošo pasākumu pilnīgas īstenošanas piezīmi var dzēst.

▼M10

3. Tirdzniecības atļaujas turētājs farmakovigilances sistēmā:

a) pastāvīgi un nepārtraukti nodarbinas attiecīgi kvalificētu personu, kura atbild par farmakovigilanci;

b) uztur un pēc pieprasījuma dara pieejamu farmakovigilances sistēmas pamatlietu;

c) nodrošina, ka riska pārvaldības sistēma darbojas par katrām zālēm;

d) uzrauga, kādus rezultātus sniedz riska samazināšanas pasākumi, kuri ir iekļauti riska pārvaldības plānā vai noteikti tirdzniecības atļaujā kā nosacījumi atbilstīgi 21.a, 22. vai 22.a pantam;

e) atjaunina riska pārvaldības sistēmu un uzrauga farmakovigilances datus, lai noteiktu, vai ir jauni riski vai riski mainījušies, vai izmainījusies zāļu riska ieguvuma attiecība.

Pirmās daļas a) apakšpunktā minētā kvalificētā persona uzturas un strādā Savienībā un atbild par farmakovigilances sistēmas izveidi un uzturēšanu. Tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz kompetentajai iestādei un Aģentūrai kvalificētās personas vārdu un kontaktinformāciju.

▼M16

Atkāpjoties no otrās daļas, ja tirdzniecības atļauju ir piešķīrusi Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde attiecībā uz Ziemeļīriju, pirmās daļas a) apakšpunktā minētā kvalificētā persona var uzturēties un darboties citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija. Šo daļu nepiemēro, ja tirdzniecības atļaujas turētāja rīcībā 2022. gada 20. aprīlī jau ir kvalificēta persona, kas rezidē un darbojas Savienībā.

▼M10

4. Neatkarīgi no 3. punktā iekļautajiem noteikumiem valsts kompetentā iestāde var pieprasīt noteikt valsts līmeņa kontaktpersonu farmakovigilances jautājumos, kas pakļauta par farmakovigilances darbībām atbildīgajai kvalificētajai personai.

104.a pants

1. Neskarot šā panta 2., 3. un 4. punktu, tirdzniecības atļauju turētājiem, kuriem tās piešķirtas līdz 2012. gada 21. jūlijam, atkāpjoties no 104. panta 3. punkta c) apakšpunkta, nav jānodrošina riska pārvaldības sistēmas darbība attiecībā uz visām zālēm.

2. Valsts kompetentā iestāde var uzlikt par pienākumu tirdzniecības atļaujas turētājam nodrošināt riska pārvaldības sistēmas darbību, kā minēts 104. panta 3. punkta c) apakšpunktā, ja ir bažas par riskiem, kas ietekmē atļautu zāļu riska ieguvuma attiecību. Tālab valsts kompetentā iestāde arī uzliek par pienākumu tirdzniecības atļaujas turētājam iesniegt sīki izklāstītu aprakstu par riska pārvaldības sistēmu, kuru tas paredz izveidot saistībā ar attiecīgajām zālēm.

▼**M10**

Šādu pienākumu uzliek, to pienācīgi pamatojot, paziņojot rakstiski un norādot riska pārvaldības sistēmas sīki izklāstīta apraksta iesniegšanas termiņu.

3. Valsts kompetentā iestāde dod tirdzniecības atļaujas turētājam iespēju, atbildot uz uzlikto pienākumu, iesniegt rakstiskus apsvērumus tās norādītajā termiņā, ja tirdzniecības atļaujas turētājs to pieprasa 30 dienās pēc rakstiskā paziņojuma par pienākumu saņemšanas.

4. Pamatojoties uz tirdzniecības atļaujas turētāja iesniegtajiem rakstiskajiem apsvērumiem, valsts kompetentā iestāde atsauc vai apstiprina pienākumu. Ja valsts kompetentā iestāde apstiprina pienākumu, tirdzniecības atļauju attiecīgi izmaina, lai kā tirdzniecības atļaujas nosacījumu iekļautu riska pārvaldības sistēmas pasākumus, kā minēts 21.a panta a) apakšpunktā.

105. pants

Valsts kompetentās iestādes, lai garantētu neatkarību farmakovigilances darbību veikšanā, pastāvīgi kontrolē to līdzekļu pārvaldību, kas paredzēti darbībām saistībā ar farmakovigilanci, sakaru tīklu ekspluatāciju un tirgus uzraudzību.

Pirmā daļa neizslēdz, ka par šo darbību veikšanu valsts kompetentās iestādes prasa maksu no tirdzniecības atļaujas turētājiem ar nosacījumu, ka ir stingri garantēta to neatkarība minēto farmakovigilances darbību veikšanā.

2. NODAĻA

Pārredzamība un paziņojumi

106. pants

Katra dalībvalsts izveido un uztur zāļu valsts tīmekļa portālu, kas ir savienots ar Eiropas zāļu tīmekļa portālu, kurš izveidots saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 26. pantu. Izmantojot valsts zāļu tīmekļa portālus, dalībvalstis dara publiski pieejamu vismaz šādu informāciju:

a) publiskos novērtējuma ziņojumus ar to kopsavilkumu;

b) zāļu aprakstus un zāļu lietošanas instrukcijas;

c) saskaņā ar šo direktīvu atļauto zāļu riska pārvaldības plānu kopsavilkumus;

d) to zāļu sarakstu, kas minētas Regulas (EK) Nr. 726/2004 23. pantā;

e) informāciju par dažādiem veidiem, tostarp Regulas (EK) Nr. 726/2004.25. pantā minētajām tīmekļa strukturētajām formām, ko veselības aprūpes speciālisti un pacienti izmanto, lai ziņotu valsts kompetentajām iestādēm par varbūtējām blakusparādībām.

▼**M10**

106.a pants

1. Tiklīdz tirdzniecības atļaujas turētājs ir nodomājis publiskot informāciju par farmakovigilances problēmām saistībā ar zāļu lietošanu, vienlaicīgi ar šādas informācijas publiskošanu vai pirms tās viņam noteikti ir jāinformē valsts kompetentās iestādes, Aģentūra un Komisija.

Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka sabiedrībai sniegtā informācija ir objektīva un tā nav maldinoša.

2. Ja vien sabiedrības veselības aizsardzības labad nav jānāk klajā ar steidzamiem publiskiem paziņojumiem, dalībvalstis, Aģentūra un Komisija viena otru informē ne vēlāk kā 24 stundas pirms publiska paziņojuma par farmakovigilances problēmām.

3. Saistībā ar aktīvajām vielām zālēs, kuras atļautas vienā vai vairākās dalībvalstīs, Aģentūras pārziņā ir drošuma paziņojumu koordinācija starp valstu kompetentajām iestādēm un informācijas publiskošanas termiņu noteikšana.

Aģentūras vadībā dalībvalstis iegulda samērīgas pūles, lai vienotos par kopīgu paziņojumu saistībā ar attiecīgo zāļu drošumu un to izplatīšanas termiņiem. Pēc Aģentūras pieprasījuma Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja konsultē saistībā ar minētajiem drošuma paziņojumiem.

4. Kad Aģentūra vai valsts kompetentās iestādes publisko 2. un 3. punktā minēto informāciju, izdzēš visus personas datus vai konfidenciālu komercinformāciju, ja vien šo informāciju nav nepieciešams atklāt sabiedrības veselības aizsardzības labad.

3. NODAĻA

Farmakovigilances datu reģistrēšana, ziņošana un novērtēšana

1. iedaļa

Varbūtēju blakusparādību reģistrēšana un ziņošana par tām

107. pants

1. Tirdzniecības atļaujas turētāji reģistrē visas Savienībā vai trešajās valstīs konstatētās varbūtējās blakusparādības, par kurām tos nepastarpināti informējuši pacienti vai veselības aprūpes speciālisti, vai kuras atklātas pēcreģistrācijas pētījumā.

Tirdzniecības atļaujas turētāji nodrošina, lai minētie ziņojumi būtu pieejami vienuviet Savienībā.

Atkāpjoties no pirmās daļas, klīniskajā izpētē atklātās varbūtējās blakusparādības reģistrē un par tām ziņo saskaņā ar Direktīvu 2001/20/EK.

▼**M10**

2. Tirdzniecības atļaujas turētāji neatsaka izskatīt ziņojumus par varbūtējām blakusparādībām, kuri elektroniski vai jebkādā citā atbilstīgā veidā saņemti no pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem.

3. Datus par visām būtiskajām varbūtējām blakusparādībām, kuras atklātas Savienībā un trešajās valstīs, tirdzniecības atļaujas turētāji 15 dienās pēc dienas, kad attiecīgais tirdzniecības atļaujas turētājs uzzinājis par konkrēto gadījumu, elektroniski nosūta datubāzē un datu apstrādes tīklā, kas minēts Regulas (EK) Nr. 726/2004 24. pantā (turpmāk "datubāze *Eudravigilance*").

Datus par visām mazāk būtiskajām varbūtējām blakusparādībām, kuras atklātas Savienībā, tirdzniecības atļaujas turētāji 90 dienās pēc dienas, kad attiecīgais tirdzniecības atļaujas turētājs uzzinājis par konkrēto gadījumu, elektroniski nosūta datubāzei *Eudravigilance*.

Saistībā ar zālēm, kuras satur aktīvās vielas, kas minētas publikāciju sarakstā, kuru atbilstīgi Regulas (EK) Nr. 726/2004 27. pantam uzrauga Aģentūra, tirdzniecības atļaujas turētājiem nav jāziņo datubāzei *Eudravigilance* par varbūtējām blakusparādībām, kuras minētas medicīnas literatūras sarakstā, tomēr tas seko līdzi pārējai medicīnas literatūrai un ziņo par visām varbūtējām blakusparādībām.

4. Tirdzniecības atļaujas turētāji iedibina procedūras, lai iegūtu precīzus un pārbaudāmus datus ziņojumu par varbūtējām blakusparādībām zinātniskai izvērtēšanai. Par šiem ziņojumiem viņi vāc arī pēckontroles informāciju un atjauninājumus iesniedz datubāzei *Eudravigilance*.

5. Tirdzniecības atļaujas turētāji sadarbojas ar Aģentūru un dalībvalstīm, lai atklātu ziņojumu par varbūtējām blakusparādībām dublēšanos.

107.a pants

1. Katra dalībvalsts reģistrē visas varbūtējās blakusparādības, kas atklātas tās teritorijā un uz kurām norādījuši veselības aprūpes speciālisti un pacienti. Dalībvalstis attiecīgi iesaista pacientus un veselības aprūpes speciālistus visu saņemto ziņojumu pēckontrolē, lai nodrošinātu atbilstību 102. panta c) un e) punktam.

Dalībvalstis nodrošina to, ka ziņojumus par šādām blakusparādībām varētu iesniegt valsts zāļu tīmekļa portālos vai citā veidā.

2. Attiecībā uz tirgus atļaujas turētāja iesniegtiem ziņojumiem dalībvalstis, kuru teritorijā konstatēta varbūtējā blakusparādība, ziņojumu pēckontrolē var iesaistīt tirdzniecības atļaujas turētāju.

3. Dalībvalstis sadarbojas ar Aģentūru un tirdzniecības atļaujas turētājiem, lai atklātu ziņojumu par varbūtējām blakusparādībām dublēšanos.

4. Dalībvalstis 15 dienās pēc 1. punktā minēto ziņojumu par būtiskām varbūtējām blakusparādībām saņemšanas elektroniskā veidā iesniedz ziņojumus datubāzē *Eudravigilance*.

▼**M10**

Ziņojumus par mazāk būtiskām varbūtējām blakusparādībām iesniedz elektroniski datubāzē *Eudravigilance* 90 dienās pēc 1. punktā minēto ziņojumu saņemšanas.

Šie ziņojumi tirdzniecības atļaujas turētājiem ir pieejami datubāzē *Eudravigilance*.

5. Dalībvalstis nodrošina, lai to saņemtie ziņojumi par varbūtējām blakusparādībām, kuru cēlonis ir ar zāļu lietošanu saistīta kļūda, būtu pieejami datubāzē *Eudravigilance* un visām attiecīgajā dalībvalstī par pacientu drošību atbildīgajām institūcijām, struktūrām, organizācijām un/vai iestādēm. Tās arī nodrošina, lai attiecīgajā dalībvalstī.par zālēm atbildīgās iestādes būtu informētas par visām varbūtējām blakusparādībām, par kurām ir informēta jebkura cita iestāde attiecīgajā dalībvalstī. Šie ziņojumi tiek pienācīgi norādīti Regulas (EK) Nr. 726/2004 25. pantā minētajās formās.

6. Ja vien nav pamatotu iemeslu, kas izriet no farmakovigilances darbībām, atsevišķas dalībvalstis nenosaka tirdzniecības atļaujas turētājiem nekādus papildu pienākumus attiecībā uz ziņošanu par varbūtējām blakusparādībām.

2. iedaļa

Periodiski atjaunināti drošuma ziņojumi

107.b pants

1. Tirdzniecības atļaujas turētāji iesniedz Aģentūrai periodiski atjauninātus drošuma ziņojumus, kuros ir:

a) svarīgu datu kopsavilkums par zāļu risku un ieguvumu, tostarp visu pētījumu rezultāti kopā ar apsvērumiem par iespējamo ietekmi uz tirdzniecības atļauju;

b) zinātnisks zāļu riska un ieguvuma samēra novērtējums;

c) visi dati par zāļu pārdošanas apjomu un visi dati, kas ir tirdzniecības atļaujas turētāja rīcībā saistībā ar izrakstīto zāļu daudzumu, tostarp aplēse par to iedzīvotāju skaitu, kuri pakļauti šo zāļu iedarbībai.

Novērtējumu, kas minēts b) punktā, pamato ar pieejamiem datiem, tostarp ar datiem, kas iegūti klīniskajā izpētē par neatbilstošām indikācijām un par populācijām.

Periodiski atjauninātos drošuma ziņojumus iesniedz elektroniski.

2. Aģentūra 1. punktā minētos ziņojumus dara pieejamus valsts kompetentajām iestādēm, Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas locekļiem, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas un koordinācijas grupas locekļiem, izmantojot Regulas (EK) Nr. 726/2004 25.a pantā minēto repozitoriju.

▼**M10**

3. Atkāpjoties no šā panta 1. punkta, 10. panta 1. punktā vai 10.a pantā minētie zāļu tirdzniecības atļauju turētāji un 14. un 16.a pantā minētie zāļu reģistrācijas apliecību turētāji iesniedz šādu zāļu periodiski atjauninātos drošuma ziņojumus tad, ja:

a) tirdzniecības atļaujā tāds pienākums ir izvirzīts kā nosacījums saskaņā ar 21.a vai 22. pantu; vai

b) kad to pieprasa kompetentā iestāde, pamatojoties uz problēmām, kas saistītas ar farmakovigilances datiem, vai ja pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas trūkst periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu saistībā ar aktīvu vielu. Novērtējuma ziņojumus par prasītajiem periodiski atjauninātajiem drošuma ziņojumiem dara zināmus Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai, kas apsver, vai ir vajadzīgs vienots novērtējuma ziņojums par visām tirdzniecības atļaujām zālēm ar vienu un to pašu aktīvo vielu, un attiecīgi informē koordinācijas grupu vai Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju, lai piemērotu 107.c panta 4. punktā un 107. e pantā paredzēto procedūru.

107.c pants

1. Tirdzniecības atļaujā norāda, cik bieži iesniedz periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu.

Iesniegšanas dienas saskaņā ar noteikto periodiskums sāk rēķināt no atļaujas piešķiršanas dienas.

2. Tirdzniecības atļauju turētāji, kuriem atļaujas ir piešķirtas līdz 2012. gada 21. jūlijam un kurām periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu iesniegšanas biežums un datumi nav izvirzīti kā tirdzniecības atļaujas nosacījums, iesniedz periodiski atjauninātos drošuma ziņojumus saskaņā ar šā punkta otro daļu, kamēr saskaņā ar 4., 5., vai 6. punktu tirdzniecības atļaujā tiek noteikts cits ziņojumu iesniegšanas biežums vai citi datumi.

Periodiski atjauninātos drošuma ziņojumus iesniedz kompetentajām iestādēm tūlīt pēc pieprasījuma vai saskaņā ar šādiem nosacījumiem:

a) ja zāles vēl nav laistas tirgū – vismaz reizi sešos mēnešos pēc atļaujas piešķiršanas un līdz to laišanai tirgū;

b) ja zāles ir laistas tirgū – pirmajos divos gados pēc sākotnējās laišanas tirgū vismaz reizi sešos mēnešos, nākamajos divos gados – reizi gadā un pēc tam ik pēc trim gadiem.

3. Šā panta 2. punktu piemēro arī zālēm, kuras atļautas tikai vienā dalībvalstī un kurām nepiemēro 4. punktu.

4. Ja zāles, kurām piešķir atšķirīgas tirdzniecības atļaujas, satur vienu un to pašu aktīvo vielu vai vienu un to pašu aktīvo vielu salikumu, atbilstīgi 1. un 2. punktam var grozīt un saskaņot periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu iesniegšanas biežumu un datumus, lai nodrošinātu vienotu novērtējumu saistībā ar darba dalīšanas kārtību attiecībā uz periodiski atjauninātajiem drošuma ziņojumiem un noteikt Savienības termiņu, pēc kura aprēķina ziņojumu iesniegšanas datumu.

▼**M10**

Šādu ziņojumu iesniegšanas vienoto saskaņoto biežumu un Savienības termiņu, apspriežoties ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju, var noteikt vai nu:

a) Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, ja vismaz viena tirdzniecības atļauja zālēm, kuras satur attiecīgo aktīvo vielu, ir piešķirta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 II sadaļas 1. nodaļā paredzēto centralizēto procedūru; vai arī

b) koordinācijas grupa pārējos gadījumos, kas nav minēti a) apakšpunktā.

Aģentūra publisko saskaņoto biežumu, kas ziņojumu iesniegšanai noteikts saskaņā ar pirmo un otro daļu. Tirdzniecības atļauju turētāji attiecīgi iesniedz pieteikumu par tirdzniecības atļaujas izmaiņām.

5. Panta 4. punkta nolūkā zālēm, kuras satur vienu un to pašu aktīvo vielu vai vienu un to pašu aktīvo vielu salikumu, Savienības termiņš ir vai nu:

a) datums, kad Savienībā zālēm, kuras satur minēto aktīvo vielu vai minēto aktīvo vielu salikumu, piešķirta pirmā tirdzniecības atļauja, vai arī,

b) ja nevar noskaidrot a) punktā minēto datumu, agrākais zināmais datums, kad tirdzniecības atļaujas piešķirtas zālēm, kuras satur minēto aktīvo vielu vai minēto aktīvo vielu salikumu.

6. Tirdzniecības atļauju turētājiem ļauj iesniegt pieprasījumus attiecīgi Cilvēkiem paredzētu zāļu komitejai vai koordinācijas grupai, lai noteiktu Savienības termiņus vai mainītu periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu iesniegšanas biežumu kāda no turpmāko apsvērumu dēļ:

a) saistībā ar sabiedrības veselību;

b) ar mērķi izvairīties no divkārša novērtējuma;

c) ar mērķi panākt starptautisku saskaņošanu.

Šādus pieprasījumus iesniedz rakstiski un pienācīgi pamato. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja vai koordinācijas grupa pēc apspriešanās ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteju šādus pieprasījumus vai nu apstiprina, vai noraida. Gadījumā, ja mainās periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu iesniegšanas datumi vai biežums, Aģentūra šo izmaiņu publisko. Tirdzniecības atļauju turētāji attiecīgi iesniedz pieteikumu par tirdzniecības atļaujas izmaiņām.

7. Aģentūra Eiropas zāļu tīmekļa portālā publisko Savienības termiņu un periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstu.

Visas periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu iesniegšanas datumu un biežuma izmaiņas, kas norādītas tirdzniecības atļaujā, piemērojot 4., 5. un 6. punktu, stājas spēkā sešus mēnešus pēc šādas publikācijas datuma.

▼**M10**

107.d pants

Valsts kompetentās iestādes novērtē periodiski atjauninātos drošuma ziņojumus, lai noteiktu, vai ir jauni riski vai riski ir mainījušies, vai ir mainījies riska un ieguvuma samērs.

107.e pants

1. Vienoti novērtē periodiski atjauninātos drošuma ziņojumus tādām zālēm, kuras atļautas vairāk nekā vienā dalībvalstī, un 107.c panta 4. līdz 6. punktā minētajos gadījumos tādām zālēm, kuras satur vienu un to pašu aktīvo vielu vai vienu un to pašu aktīvo vielu salikumu un kurām noteikts Savienības termiņš un periodiski atjauninātu drošuma ziņojumu iesniegšanas biežums.

Vienotu novērtējumu veic vai nu:

a) koordinācijas grupas norādītā dalībvalsts, ja neviena no attiecīgajām tirdzniecības atļaujām nav piešķirta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 II sadaļas 1. nodaļā paredzēto centralizēto procedūru; vai arī

b) Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas iecelts referents, ja vismaz viena no attiecīgajām tirdzniecības atļaujām piešķirta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 II sadaļas 1. nodaļā paredzēto centralizēto procedūru.

Koordinācijas grupa, izraugoties dalībvalsti saskaņā ar otrās daļas a) apakšpunktu, ņem vērā to, vai kāda no dalībvalstīm darbojas kā atsauces dalībvalsts saskaņā ar 28. panta 1. punktu.

2. Attiecīgi dalībvalsts vai referents 60 dienās pēc periodiski atjauninātā drošuma ziņojuma saņemšanas sagatavo novērtējuma ziņojumu un to nosūta Aģentūrai un attiecīgajām dalībvalstīm. Aģentūra nosūta ziņojumu tirdzniecības atļaujas turētājam.

Dalībvalstis un tirdzniecības atļaujas turētājs 30 dienās pēc novērtējuma ziņojuma saņemšanas var iesniegt Aģentūrai un referentam vai dalībvalstij savas atsauksmes.

3. Pēc 2. punktā minēto atsauksmju saņemšanas referents vai dalībvalsts 15 dienās atjaunina novērtējuma ziņojumu, ņemot vērā visas iesniegtās atsauksmes, un nosūta to Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja nākamajā sanāksmē pieņem novērtējuma ziņojumu ar vai bez turpmākām izmaiņām un sniedz ieteikumu. Ieteikumā norāda atšķirīgās nostājas un to pamatojumu. Aģentūra pieņemto novērtējuma ziņojumu un ieteikumu iekļauj repozitorijā, kas izveidots saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 25.a pantu, un nosūta tos tirdzniecības atļaujas turētājam.

107.f pants

Valsts kompetentās iestādes pēc tam, kad novērtēti periodiski atjauninātie drošuma ziņojumi, apsver, vai nepieciešami kādi pasākumi saistībā ar attiecīgo zāļu tirdzniecības atļauju.

▼**M10**

Tās attiecīgi saglabā, izmaina, aptur vai anulē tirdzniecības atļauju.

107.g pants

1. Ja vienotā novērtējumā par periodiski atjauninātajiem drošuma ziņojumiem saskaņā ar 107. e panta 1. punktu ir ieteikta jebkāda rīcība, kas attiecas uz vairāk nekā vienu tirdzniecības atļauju, un starp tām nav nevienas tirdzniecības atļaujas, kas piešķirta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 II sadaļas 1. nodaļā paredzēto centralizēto procedūru, koordinācijas grupa 30 dienās pēc Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ziņojuma saņemšanas to izskata un vienojas par nostāju attiecībā uz attiecīgo tirdzniecības atļauju saglabāšanu, izmainīšanu, apturēšanu vai anulēšanu, tostarp saskaņotās nostājas īstenošanas grafiku.

2. Ja koordinācijas grupā pārstāvētās dalībvalstis par veicamo rīcību vienojas vienprātīgi, priekšsēdētājs šo vienošanos dokumentē un nosūta tirdzniecības atļaujas turētājam un dalībvalstīm. Dalībvalstis pieņem vajadzīgos pasākumus, lai saglabātu, izmainītu, apturētu vai anulētu attiecīgās tirdzniecības atļaujas saskaņā ar īstenošanas grafiku, kas noteikts vienojoties.

Izmaiņu gadījumā tirdzniecības atļaujas turētājs saskaņā ar noteikto īstenošanas grafiku iesniedz valsts kompetentajām iestādēm atbilstīgu iesniegumu par izmaiņām, pievienojot atjauninātu zāļu apraksta kopsavilkumu un zāļu lietošanas instrukciju.

Ja vienošanos nevar panākt vienprātīgi, koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu vairākuma nostāju nosūta Komisijai, kura piemēro 33. un 34. pantā noteikto procedūru.

Ja koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu panāktā vienošanās vai dalībvalstu vairākuma nostāja nesaskan ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu, koordinācijas grupa pievieno vienošanās vai vairākuma nostājai sīki izklāstītu, zinātniski pamatotu paskaidrojumu par atšķirībām kopā ar ieteikumu.

3. Ja vienotā novērtējumā par periodiski atjauninātajiem drošuma ziņojumiem saskaņā ar 107. e panta 1. punktu ir ieteikta jebkāda rīcība, kas attiecas uz vairāk nekā vienu tirdzniecības atļauju, un starp tām ir vismaz viena tirdzniecības atļauja, kas piešķirta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 II sadaļas 1. nodaļā paredzēto centralizēto procedūru, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja 30 dienās pēc Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ziņojuma saņemšanas to izskata un pieņem atzinumu par attiecīgo tirdzniecības atļauju saglabāšanu, izmainīšanu, apturēšanu vai anulēšanu, tostarp arī atzinuma īstenošanas grafiku.

Ja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums nesaskan ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja pievieno atzinumam sīki izklātītu, zinātniski pamatotu paskaidrojumu par atšķirībām kopā ar ieteikumu.

▼**M10**

4. Komisija, pamatojoties uz 3. punktā minēto Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinumu:

a) pieņem dalībvalstīm adresētu lēmumu par pasākumiem, kas veicami saistībā ar dalībvalstu piešķirtajām tirdzniecības atļaujām, uz kurām attiecas šīs sadaļas procedūra; un

b) ja atzinumā noteikts, ka attiecībā uz tirdzniecības atļauju ir nepieciešama regulatīva darbība, pieņem lēmumu, lai izmainītu, apturētu vai anulētu tirdzniecības atļaujas, kuras piešķirtas saskaņā ar Regulā (EK) Nr. 726/2004 paredzēto centralizēto procedūru un uz kurām attiecas šīs sadaļas procedūra.

Šīs direktīvas 33. un 34. pantu piemēro, lai pieņemtu šā punkta pirmās daļas a) apakšpunktā minēto lēmumu un lai to īstenotu dalībvalstīs.

Regulas (EK) Nr. 726/2004 10. pantu piemēro šā punkta pirmās daļas b) apakšpunktā minētajam lēmumam. Ja Komisija šādu lēmumu pieņem, tā var arī pieņemt lēmumus, kuri adresēti dalībvalstīm atbilstīgi šīs direktīvas 127.a pantam.

3. iedaļa

Signālu atklāšana

107.h pants

1. Saistībā ar zālēm, kuras atļautas saskaņā ar šo direktīvu, valsts kompetentās iestādes sadarbībā ar Aģentūru veic šādus pasākumus:

a) uzrauga riska pārvaldības plānos iekļauto riska samazināšanas pasākumu un 21.a, 22. vai 22.a pantā minēto nosacījumu rezultātus;

b) novērtē riska pārvaldības sistēmas atjauninājumus;

c) uzrauga datubāzes *Eudravigilance* datus, lai noteiktu, vai ir jauni riski vai riski ir mainījušies, un vai šie riski ietekmē riska un ieguvuma samēru.

2. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja veic sākotnējo analīzi un atbilstīgi prioritātēm sakārto signālus par jauniem vai mainītiem riskiem vai izmaiņām riska un ieguvuma samērā. Ja komiteja uzskata, ka varētu būt nepieciešama pēckontrole, minēto signālu novērtējumu un vienošanos par jebkādām turpmākām darbībām attiecībā uz tirdzniecības atļauju veic, ievērojot grafiku, kas ir samērīgs ar jautājuma mērogu un būtiskumu.

3. Aģentūra un valsts kompetentās iestādes un tirdzniecības atļaujas turētājs informē vien otru, ja ir jauni riski vai ir mainījušies riski vai ir atklātas riska un ieguvuma samēra izmaiņas.

Dalībvalstis nodrošina, lai tirdzniecības atļaujas turētāji informē Aģentūru un valsts kompetentās iestādes, ja ir jauni riski vai ir mainījušies riski vai ir atklātas riska un ieguvuma samēra izmaiņas.

▼**M10**

4. iedaļa

Steidzama Savienības procedūra

107.i pants

▼**M12**

1. Pamatojoties uz bažām, kas radušās, izvērtējot farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūtus datus, šajā iedaļā minēto procedūru uzsāk attiecīgi dalībvalsts vai Komisija, informējot dalībvalstis, Aģentūru un Komisiju, ja:

a) tā lemj par tirdzniecības atļaujas apturēšanu vai anulēšanu;

b) tā lemj par zāļu piegādes aizliegšanu;

c) tā lemj nepagarināt tirdzniecības atļauju; vai

d) to informējis tirdzniecības atļaujas turētājs par to, ka drošības apsvērumu dēļ tas pārtraucis zāļu laišanu tirgū vai ir rīkojies, lai panāktu tirdzniecības atļaujas atsaukšanu, vai ir nodomājis šādi rīkoties, vai nav pieteicies tirdzniecības atļaujas atjaunošanai.

1.a Pamatojoties uz bažām, kas radušās, izvērtējot farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūtus datus, attiecīgi dalībvalsts vai Komisija informē pārējās dalībvalstis, Aģentūru un Komisiju, ja tā uzskata, ka zālēm ir nepieciešama jauna kontrindikācija, ieteicamās devas samazināšana vai indikāciju sašaurināšana. Sniedzot informāciju, izklāsta piedāvāto rīcību un tās pamatojumu.

Ja ir jārīkojas steidzami, attiecīgi dalībvalsts vai Komisija uzsāk šajā iedaļā minēto procedūru jebkurā no šajā punktā minētajiem gadījumiem.

Ja šajā iedaļā minētā procedūra netiek uzsākta, attiecībā uz zālēm, kas reģistrētas saskaņā ar III sadaļas 4. nodaļā noteiktajām procedūrām, jautājumu nodod izskatīšanai koordinācijas grupā.

Ja tas ir saistīts ar Savienības interesēm, piemēro 31. pantu.

1.b Ja šajā iedaļā minētā procedūra tiek uzsākta, Aģentūra pārbauda, vai bažas par drošumu ir saistītas ar citām zālēm, ne tikai ar tām, uz kurām attiecas informācija, vai arī ir kopīgas visām zālēm, kas pieder pie viena un tā paša zāļu klāsta vai terapeitiskās grupas.

Ja attiecīgās zāles ir atļautas vairāk nekā vienā dalībvalstī, Aģentūra par šīs pārbaudes rezultātu nekavējoties informē procedūras uzsācēju un piemēro 107.j un 107.k panta procedūru. Pretējā gadījumā drošuma problēmu risina attiecīgā dalībvalsts. Attiecīgi Aģentūra vai dalībvalsts tirdzniecības atļauju turētājiem dara pieejamu informāciju, ka ir uzsākta procedūra.

▼**M10**

2. Neskarot ►**M12** šā panta 1. un 1.a punkta ◄, 107.j panta un 107.k panta noteikumus, ja ir steidzami jārīkojas, lai aizsargātu sabiedrības veselību, dalībvalsts līdz galīgā lēmuma pieņemšanai var apturēt tirdzniecības atļauju un aizliegt attiecīgo zāļu lietošanu tās teritorijā. Par savas rīcības iemesliem tā ne vēlāk kā nākamajā darba dienā informē Komisiju, Aģentūru un citas dalībvalstis.

3. Jebkurā no 107.j līdz 107.k pantā paredzētās procedūras posmiem Komisija var pieprasīt dalībvalstīm, kurās zāles ir atļautas, nekavējoties veikt pagaidu pasākumus.

Ja procedūras darbības joma, kas noteikta ►**M12** saskaņā ar 107.i panta 1. un 1.a punktu ◄, skar zāles, kuras atļautas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, atbilstīgi šai iedaļai sāktās procedūras jebkurā posmā Komisija var nekavējoties veikt pagaidu pasākumus attiecībā uz minētajām tirdzniecības atļaujām.

4. Šajā pantā minētā informācija var attiekties uz atsevišķām zālēm, zāļu klāstu vai terapeitisko grupu.

Ja Aģentūra konstatē, ka drošuma problēmaskar lielāku zāļu skaitu, nekā norādītas minētajā informācijā, vai ka tā ir kopīga visām viena klāsta vai terapeitiskās grupas zālēm, tā attiecīgi paplašina procedūras darbības jomu.

Ja atbilstīgi šim pantam sāktās procedūras darbības joma skar zāļu klāstu vai terapeitisko grupu, minēto procedūru arī attiecina uz zālēm, kuras atļautas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 un kuras ietilpst minētajā klāstā vai grupā.

5. Saņemot ►**M12** 1. un 1.a punktā ◄ minēto informāciju, dalībvalstis sniedz Aģentūrai visus tai pieejamos svarīgos zinātniskos datus un visus novērtējumus, ko dalībvalsts veikusi.

107.j pants

1. Saņēmusi ►**M12** 107.i panta 1. un 1.a punktā ◄ minēto informāciju, Aģentūra par procedūras sākšanu paziņo Eiropas zāļu tīmekļa portālā. Dalībvalstis procedūras sākšanu vienlaikus var publiskot savās zāļu tīmekļa portālos.

Paziņojumā norāda tematu, kas iesniegts Aģentūrai saskaņā ar 107.i pantu, attiecīgās zāles un vajadzības gadījumā attiecīgās aktīvās vielas. Tajā ietver informāciju par to, kādas ir tirdzniecības atļaujas turētāju, veselības aprūpes speciālistu un sabiedrības tiesības Aģentūrai iesniegt procedūrai būtiskus datus un to, kā šādi dati iesniedzami.

2. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja izvērtē Aģentūrai saskaņā ar 107.i pantu iesniegto procedūras tematu. Referents cieši sadarbojas ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas un attiecīgo zāļu atsauces dalībvalsts iecelto referentu.

▼M10

Šā novērtējuma vajadzībām tirgus atļaujas turētājs var iesniegt rakstiskas atsauksmes.

Ja lietas steidzamība to ļauj, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja var rīkot sabiedrisku uzklausīšanu gadījumos, ko tā uzskata par atbilstīgi pamatotiem, jo īpaši ņemot vērā drošuma problēmas mērogu un būtiskumu. Uzklausīšanu rīko atbilstīgi Aģentūras noteiktajai kārtībai un izsludina Eiropas zāļu tīmekļa portālā. Paziņojumā norāda dalības kārtību.

Sabiedriskajā uzklausīšanā pienācīgi jāņem vērā zāļu terapeitiskā iedarbība.

Aģentūra, apspriežoties ar iesaistītajām personām, saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 78. pantu izstrādā sabiedrisko uzklausīšanu organizēšanas un vadīšanas reglamentu.

Ja tirdzniecības atļaujas turētājam vai citai personai, kura paredzējusi sniegt informāciju, ir ar procedūras tematu saistīti konfidenciāli dati, tā var pieprasīt atļauju iesniegt minētos datus Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai slēgtā uzklausīšanā.

3. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja 60 dienās pēc informācijas iesniegšanas izstrādā ieteikumu, sniedzot tā pamatojumu un pienācīgi ņemot vērā zāļu terapeitisko iedarbību. Ieteikumā norāda atšķirīgos viedokļus un to pamatojumu. Steidzamības gadījumā un pamatojoties uz priekšsēdētāja priekšlikumu, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja var vienoties par īsāku termiņu. Ieteikumā ir viens vai vairāki no šādiem secinājumiem:

a) Savienības mērogā nav nepieciešams papildu novērtējums vai pasākums;

b) tirdzniecības atļaujas turētājam papildus būtu jāveic datu novērtējums, kā arī minētā novērtējuma rezultātu pēckontrole;

c) tirdzniecības atļaujas turētājam būtu jāfinansē pēcreģistrācijas drošuma pētījums, kā arī šī pētījuma rezultātu pēcnovērtējums;

d) dalībvalstīm vai tirdzniecības atļaujas turētājam būtu jāīsteno pasākumi riska samazināšanai;

e) tirdzniecības atļauja būtu jāaptur, jāanulē vai tā nav jāpagarina;

f) tirdzniecības atļaujā būtu jāveic izmaiņas.

Pirmās daļas d) apakšpunkta nolūkos ieteikumā norāda ieteicamos pasākumus riska samazināšanai un nosacījumus vai ierobežojumus, kas būtu jāiekļauj tirdzniecības atļaujā.

Ja pirmās daļas f) apakšpunktā minētajos gadījumos ir ieteicams mainīt vai papildināt informāciju zāļu aprakstā vai marķējumā vai lietošanas instrukcijā, ieteikumā iesaka šīs mainītās vai papildinātās informācijas tekstu un to, kur šis teksts būtu norādāms zāļu aprakstā, marķējumā vai lietošanas instrukcijā.

▼**M10**

107.k pants

1. Ja procedūras darbības jomā, kā noteikts saskaņā ar 107.i panta 4. punktu, nav iekļautas tirdzniecības atļaujas, kuras piešķirtas saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 II sadaļas 1. nodaļā paredzēto centralizēto procedūru, koordinācijas grupa 30 dienās pēc Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikuma saņemšanas to izskata un vienojas par nostāju attiecībā uz attiecīgās tirdzniecības atļaujas saglabāšanu, izmainīšanu, apturēšanu, anulēšanu vai atteikumu to atjaunot, kā arī par saskaņotās nostājas īstenošanas grafiku. Steidzamības gadījumā un pamatojoties uz priekšsēdētāja priekšlikumu, koordinācijas grupa var vienoties par īsāku termiņu.

2. Ja koordinācijas grupā pārstāvētās dalībvalstis vienojas par veicamo rīcību vienprātīgi, priekšsēdētājs šo vienošanos dokumentē un nosūta tirdzniecības atļaujas turētājam un dalībvalstīm. Dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus, lai saglabātu, izmainītu, apturētu, anulētu vai atteiktu atjaunot attiecīgās tirdzniecības atļaujas saskaņā ar īstenošanas grafiku, kas noteikts vienojoties.

Gadījumā, ja ir panākta vienošanās par izmaiņām, tirdzniecības atļaujas turētājs saskaņā ar noteikto īstenošanas grafiku iesniedz valsts kompetentajām iestādēm atbilstīgu iesniegumu par izmaiņām, pievienojot atjaunināto zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju.

Ja vienošanos nevar panākt vienprātīgi, koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu vairākuma nostāju nosūta Komisijai, kura piemēro 33. un 34. pantā noteikto procedūru. Tomēr, atkāpjoties no 34. panta 1. punkta, piemēro 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

Ja koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu panāktā vienošanās vai koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu vairākuma nostāja nesaskan ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu, koordinācijas grupa pievieno vienošanās vai vairākuma nostājai sīki izklāstītu, zinātniski pamatotu paskaidrojumu par atšķirībām kopā ar ieteikumu.

3. Ja procedūras darbības jomā, kā noteikts 107.i panta 4. punktā, ir vismaz viena tirdzniecības atļauja, kas piešķirta saskaņā ar saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 II sadaļas 1. nodaļā paredzēto centralizēto procedūru, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja 30 dienās pēc Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikuma saņemšanas to izskata un pieņem atzinumu par attiecīgo tirdzniecības atļauju saglabāšanu, izmainīšanu, apturēšanu, anulēšanu vai atteikumu tās atjaunot. Steidzamības gadījumā un pamatojoties uz priekšsēdētāja priekšlikumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja var vienoties par īsāku termiņu.

Ja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums nesaskan ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja savam atzinumam pievieno sīki izklāstītu zinātniski pamatotu paskaidrojumu par atšķirībām kopā ar ieteikumu.

▼**M10**

4. Komisija, pamatojoties uz Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinumu, kas minēts 3. punktā:

a) pieņem dalībvalstīm adresētu lēmumu par pasākumiem, kas veicami saistībā ar dalībvalstu piešķirtajām tirdzniecības atļaujām, uz kurām attiecas šajā iedaļā minētā procedūra; un

b) ja atzinumā noteikts, ka ir nepieciešama regulatīva darbība, pieņem lēmumu izmainīt, apturēt, anulētu vai atteikt atjaunot tirdzniecības atļaujas, kuras piešķirtas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 un uz kurām attiecas šajā iedaļā minētā procedūra.

Šīs direktīvas 33. un 34. pantu piemēro, lai pieņemtu šā punkta pirmās daļas a) apakšpunktā minēto lēmumu un lai to īstenotu dalībvalstīs. Tomēr, atkāpjoties no šīs direktīvas 34. panta 1. punkta, piemēro tās 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

Regulas (EK) Nr. 726/2004 10. pantu piemēro šā punkta pirmās daļas b) apakšpunktā minētajam lēmumam. Tomēr, atkāpjoties no minētās regulas 10. panta 2. punkta, piemēro tās 87. panta 2. punktā minēto procedūru. Ja Komisija šādu lēmumu pieņem, tā var arī pieņemt lēmumus, kurš adresēts dalībvalstīm atbilstīgi šīs direktīvas 127.a pantam.

5. iedaļa

Novērtējumu publicēšana

107.l pants

Aģentūra 107.b līdz 107.k pantā minētos galanovērtējuma secinājumus, ieteikumus, atzinumus un lēmumus publisko Eiropas zāļu tīmekļa portālā.

4. NODAĻA

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumu pārraudzība

107.m pants

1. Šo nodaļu piemēro neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem, kurus sāk, vada vai finansē tirdzniecības atļaujas turētājs brīvprātīgi vai, pildot pienākumu, kas uzlikts saskaņā ar 21.a vai 22.a pantu, un kuros no pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem vāc datus par drošumu.

2. Šī nodaļa neskar dalībvalstu un Savienības prasības nodrošināt to dalībnieku labklājību un tiesības, kuri piedalās neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījumos.

3. Pētījumus neveic, ja pati pētījuma veikšana sekmētu zāļu lietošanu.

4. Par piedalīšanos neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījumos veselības aprūpes speciālistiem piešķir tikai kompensāciju par laiku un izdevumiem, kas radušies.

▼**M10**

5. Valsts kompetentā iestāde var prasīt tirdzniecības atļaujas turētājam iesniegt protokolu un darba pārskatus kompetentajām iestādēm dalībvalstīs, kurās pētījums tiek īstenots.

6. Tirdzniecības atļaujas turētājs 12 mēnešos pēc datu vākšanas beigām nosūta galaziņojumu to dalībvalstu kompetentajām iestādēm, kur pētījums ticis veikts.

7. Pētījuma veikšanas laikā tirdzniecības atļaujas turētājs uzrauga iegūtos datus un ņem vērā to ietekmi uz attiecīgo zāļu riska un ieguvuma samēru.

Visus jaunos datus, kas varētu ietekmēt zāļu riska un ieguvuma samēra vērtējumu, paziņo to dalībvalstu kompetentajām iestādēm, kurās zāles ir atļautas saskaņā ar 23. pantu.

Otrajā daļā noteiktais pienākums neskar informāciju par to pētījumu rezultātiem, kuru tirdzniecības atļaujas turētājs dara pieejamu ar periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu starpniecību, kā paredzēts 107. pantā.

8. Direktīvas 107.n līdz 107.q pants tiek piemērots tikai 1. punktā minētajiem pētījumiem, kas veikti, pildot pienākumu, kas uzlikts saskaņā ar 21.a vai 22.a pantu.

107.n pants

1. Pirms pētījuma tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai protokola projektu, izņemot pētījumus, kuri tiks veikti tikai vienā dalībvalstī, kura ir pieprasījusi to veikt saskaņā ar 22.a pantu. Saistībā ar šādiem pētījumiem tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz protokola projektu tās dalībvalsts kompetentajai iestādei, kurā pētījums tiek veikts.

2. Attiecīgi Valsts kompetentā iestāde vai Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja 60 dienās pēc protokola projekta iesniegšanas sagatavo:

a) vēstuli ar protokola projekta apstiprinājumu;

b) vēstuli ar iebildumiem, kurā sīki izklāstīts iebildumu pamatojums, kādā no šādiem gadījumiem:

   i) ja tā uzskata, ka pētījuma veikšana sekmēs zāļu lietošanu;

   ii) ja tā uzskata, ka veids, kādā pētījums veikts, neatbilst pētījuma uzdevumiem; vai

c) vēstuli, ar kuru tirdzniecības atļaujas turētājam paziņo, ka pētījums ir klīniska izpēte, uz kuru attiecas Direktīvas 2001/20/EK darbības joma;

3. Pētījumu var sākt tikai tad, kad attiecīgi valsts kompetentās iestādes vai Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja ir izsniegusi rakstisku apstiprinājumu.

▼**M10**

Ja ir sagatavota 2. punkta a) apakšpunktā minētā apstiprinājuma vēstule, tirdzniecības atļaujas turētājs nosūta protokolu to dalībvalstu kompetentajām iestādēm, kurās pētījums tiks veikts, un pēc tam var sākt pētījumu saskaņā ar apstiprināto protokolu.

107.o pants

Kad sākts pētījums, jebkādus būtiskus protokola grozījumus pirms to īstenošanas iesniedz attiecīgi valsts kompetentajai iestādei vai Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai. Attiecīgi valsts kompetentā iestāde vai Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja izvērtē labojumus un informē tirdzniecības atļaujas turētāju par apstiprinājumu vai iebildumiem. Attiecīgos gadījumos tirdzniecības atļaujas turētājs informē dalībvalstis, kurās tiek veikts pētījums.

107.p pants

1. Kad pētījums ir noslēdzies, 12 mēnešos pēc datu vākšanas beigām valsts kompetentajai iestādei vai Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai iesniedz pētījuma galaziņojumu, ja vien rakstisku atbrīvojumu nav piešķīrusi attiecīgi valsts kompetentā iestāde vai Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs novērtē, vai pētījuma rezultāti ietekmē tirdzniecības atļauju, un vajadzības gadījumā iesniedz valsts kompetentajām iestādēm pieteikumu par tirdzniecības atļaujas izmaiņšanu.

3. Tirdzniecības atļaujas turētājs valsts kompetentajai iestādei vai Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai elektroniski iesniedz pētījuma rezultātu kopsavilkumu kopā ar pētījuma galaziņojumu.

107.q pants

1. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja, pamatojoties uz pētījuma rezultātiem un pēc apspriešanās ar tirdzniecības atļaujas turētāju, var sniegt ieteikumus par tirdzniecības atļauju, sniedzot to pamatojumu. Ieteikumos norāda atšķirīgos viedokļus un to pamatojumu.

2. Ja ir sniegti ieteikumi izmainīt, apturēt vai anulēt tirdzniecības atļauju, kas piešķirta zālēm, kuras dalībvalstis atļāvušas atbilstīgi šai direktīvai, koordinācijas grupā pārstāvētās dalībvalstis vienojas par nostāju šajā jautājumā, ņemot vērā 1. punktā minēto ieteikumu un iekļaujot saskaņotās nostājas īstenošanas termiņu.

Ja koordinācijas grupā pārstāvētās dalībvalstis vienojas par veicamo rīcību vienprātīgi, priekšsēdētājs šo vienošanos dokumentē un nosūta tirdzniecības atļaujas turētājam un dalībvalstīm. Dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus, lai saglabātu, izmainītu, apturētu vai anulētu attiecīgās tirdzniecības atļaujas saskaņā ar īstenošanas grafiku, kas noteikts vienojoties.

▼M10

Gadījumā, ja ir panākta vienošanās par izmaiņām, tirdzniecības atļaujas turētājs saskaņā ar noteikto īstenošanas grafiku iesniedz valsts kompetentajām iestādēm atbilstīgu iesniegumu par izmaiņām, pievienojot atjauninātu zāļu aprakstu un lietošanas izstrukciju.

Vienošanos publisko Eiropas zāļu tīmekļa portālā, kas izveidots saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 26. pantu.

Ja vienošanos nevar panākt vienprātīgi, koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu vairākuma nostāju nosūta Komisijai, kura piemēro 33. un 34. pantā noteikto procedūru.

Ja koordinācijas grupā pārstāvēto dalībvalstu panāktā vienošanās vai dalībvalstu vairākuma nostāja nesaskan ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu, koordinācijas grupa vienošanās vai vairākuma nostājai pievieno sīki izklāstītu zinātniski pamatotu paskaidrojumu par atšķirībām kopā ar ieteikumu.

5. NODAĻA

Īstenošana, deleģēšana un norādījumi

108. pants

Lai saskaņotu šajā direktīvā noteikto farmakovigilances darbību veikšanu, Komisija pieņem īstenošanas pasākumus, kas attiecas uz šādām jomām, kurās ir paredzētas farmakovigilances darbības 8. panta 3. punktā, 101., 104., 104.a, 107., 107.a, 107.b, 107.h, 107.n un 107.p pantā:

a) farmakovigilances sistēmas pamatlietas saturs un uzturēšana, ko glabā tirdzniecības atļaujas turētājs;

b) kvalitātes sistēmas prasību minimums valsts kompetento iestāžu un tirdzniecības atļaujas turētāja farmakovigilances darbību veikšanai;

c) starptautiski saskaņotas terminoloģijas, formu un standartu izmantošana farmakovigilances darbību veikšanai;

d) prasību minimums attiecībā uz datu uzraudzības metodiku datubāzē *Eudravigilance*, lai noteiktu, vai ir jauni riski vai arī riski ir mainījušies;

e) forma un saturs, kādā dalībvalstu un tirdzniecības atļaujas turētājs elektroniski ziņo par varbūtējām blakusparādībām;

f) elektronisko periodiski atjaunināto drošuma ziņojumu un riska pārvaldības plānu forma un saturs;

g) protokolu, kopsavilkumu un galīgo pētījumu ziņojumu par pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem forma.

▼M10

Minētajos pasākumos ņem vērā farmakovigilances jomā veikto darbu starptautiskajā saskaņošanā, un vajadzības gadījumā tos pārskata, lai pielāgotu un tehnikas zinātnes attīstībai. Minētos pasākumus pieņem saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto regulatīvo procedūru.

108.a pants

Lai veicinātu farmakovigilances pasākumu veikšanu Savienībā, Aģentūra sadarbībā ar kompetentajām iestādēm un citām ieinteresētajām personām izstrādā:

a) norādījumus par labu farmakovigilances praksi gan kompetentajām iestādēm, gan tirdzniecības atļaujas turētājiem;

b) zinātniskos norādījumus pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumiem.

108.b pants

Komisija publisko ziņojumu par to, kā dalībvalstis pilda farmakovigilances uzdevumus, vēlākais 2015. gada 21. jūlijā un pēc tam reizi trīs gados.

▼B

X SADAĻA

ĪPAŠI NOTEIKUMI ZĀLĒM, KAS IEGŪTAS NO CILVĒKA ASINS UN PLAZMAS

▼M1

109. pants

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

▼B

110. pants

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

([1]) OV L 33, 8.2.2003., 30. lpp.

▼B

XI SADAĻA

UZRAUDZĪBA UN SANKCIJAS

111. pants

▼M11

1. Sadarbībā ar Aģentūru attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde nodrošina atbilstību tiesību akti prasībām ievērošanu, kuri reglamentē zāles, veicot pārbaudes un vajadzības gadījumā nepieteiktas pārbaudes, un attiecīgā gadījumā pieprasot oficiālajai zāļu kontroles laboratorijai vai šādam mērķim izraudzītai laboratorijai veikt paraugu pārbaudes. Šī sadarbība izpaužas kā informācijas apmaiņa ar Aģentūru gan par plānotajām, gan veiktajām pārbaudēm. Dalībvalstis un Aģentūra sadarbojoties koordinē pārbaudes trešajās valstīs. Dažas no pārbaudēm ir arī šā panta 1.a un 1.f punktā minētās pārbaudes, bet ne tikai.

1.a Ražotājus, kas atrodas Savienībā vai trešās valstīs, un zāļu izplatītājus vairumtirdzniecībā pārbauda atkārtoti.

1.b Attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei ir uzraudzības sistēma, tostarp tā veic tās teritorijā esošo aktīvo vielu ražotāju, importētāju vai izplatītāju telpās pārbaudes ar riskam atbilstošu regularitāti un efektīvas pēcpārbaudes.

Ja tai ir aizdomas par šajā direktīvā noteikto likumīgo prasību neievērošanu, tostarp 46. panta f) apakšpunktā un 47. pantā minēto labas ražošanas prakses un labas izplatīšanas prakses principu un pamatnostādņu neievērošanu, kompetentā iestāde var veikt pārbaudes:

a) aktīvo vielu ražotāju vai izplatītāju, kas atrodas trešās valstīs, telpās;

b) palīgvielu ražotāju vai importētāju telpās.

1.c Šā panta 1.a un 1.b punktā minētās pārbaudes pēc dalībvalsts, Komisijas vai Aģentūras pieprasījuma var veikt arī Savienībā un trešās valstīs.

1.d Pārbaudes var veikt arī tirdzniecības atļaujas turētāju un zāļu izplatīšanas starpnieku telpās.

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

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

▼M11

1.g Šīs pārbaudes veic kompetentās iestādes amatpersonas, kas ir pilnvarotas:

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

b) ņemt paraugus, tostarp, lai veiktu neatkarīgus testus oficiālajā zāļu kontroles laboratorijā vai laboratorijā, kuru dalībvalsts izraudzījusi šādam mērķim;

c) izskatīt visus dokumentus attiecībā uz pārbaudāmo objektu, ievērojot 1975. gada 21. maijā dalībvalstīs spēkā esošos noteikumus, kuros noteikti šo pilnvaru ierobežojumi attiecībā uz ražošanas metodes aprakstu;

d) pārbaudīt tirdzniecības atļaujas turētāju vai visu tādu uzņēmumu, ko nodarbina tirdzniecības atļaujas turētājs, telpas, uzskaiti, dokumentus un farmakovigilances sistēmas pamatlietu, lai veiktu IX sadaļā aprakstītās darbības.

1.h Pārbaudes veic saskaņā ar 111.a pantā minētajām pamatnostādnēm.

▼B

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

▼M11

3. Kompetentā iestāde pēc katras 1. punktā minētās pārbaudes ziņo, vai pārbaudītā struktūra attiecīgos gadījumos ievēro 47. un 84. pantā minētos labas izplatīšanas prakses principus un vadlīnijas un to, vai tirdzniecības atļaujas turētājs pilda IX sadaļā noteiktās prasības.

Kompetentā iestāde, kura veikusi pārbaudi, minētos ziņojumus nosūta pārbaudītajai struktūrai.

Kompetentā iestāde pirms ziņojuma pieņemšanas sniedz pārbaudītajai struktūrai iespēju iesniegt komentārus.

4. Neierobežojot jebkādas vienošanās, kas var būt noslēgtas starp Savienību un trešām valstīm, dalībvalsts, Komisija vai Aģentūra var pieprasīt, lai attiecībā uz trešā valstī reģistrētu ražotāju veic šajā pantā minēto pārbaudi.

5. Ja pārbaudes rezultāti liecina, ka pārbaudītā struktūra ievēro Savienības tiesību aktos paredzētās labas ražošanas prakses vai labas izplatīšanas prakses principus un pamatnostādnes, tad 90 dienās pēc 1. punktā minētās pārbaudes attiecīgos gadījumos tai izdod labas ražošanas prakses vai labas izplatīšanas prakses sertifikātu.

Ja pārbaudes veic kā Eiropas Farmakopejas monogrāfiju sertifikācijas procedūras daļu, sagatavo atbilstības sertifikātu.

▼M11

6. Dalībvalstis iekļauj to izsniegtos labas ražošanas prakses un labas izplatīšanas prakses sertifikātus Savienības datubāzē, ko Savienības vārdā pārvalda Aģentūra. Saskaņā ar 52.a panta 7. punktu dalībvalstis šajā datubāzē ievada arī informāciju par aktīvo vielu importētāju, ražotāju un izplatītāju reģistrāciju. Datubāze ir publiska.

▼M10

7. Ja ►M11 1.g punkta ◄ a), b) un c) apakšpunktā minētās pārbaudes vai zāļu vai aktīvu vielu izplatītāja, vai ►M11 ———— ◄ palīgvielu ražotāja pārbaudes rezultāts liecina, ka pārbaudītā struktūra neatbilst tiesību aktu prasībām un/vai tajā nav ievēroti labas ražošanas prakses vai labas izplatīšanas prakses principi un norādījumi, kas noteikti Savienības tiesību aktos, informāciju ievada Savienības datubāzē, kā minēts 6. punktā.

8. Ja ►M11 1.g punkta d) apakšpunktā ◄ minētās pārbaudes rezultāts liecina, ka tirdzniecības atļaujas turētājs neatbilst farmakovigilances sistēmai, kā tā aprakstīta farmakovigilances sistēmas pamatlietā un IX sadaļā, attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde tirdzniecības atļaujas turētājam norāda uz nepilnībām un dod viņam iespēju iesniegt apsvērumus.

Šādā gadījumā attiecīgā dalībvalsts informē pārējās dalībvalstis, Aģentūru un Komisiju.

Vajadzības gadījumā attiecīgā dalībvalsts veic nepieciešamos pasākumus, lai nodrošinātu, ka tirdzniecības atļaujas turētājam piemēro iedarbīgu, samērīgu un atturošu sodu.

▼M11

111.a pants

Komisija pieņem sīki izstrādātas pamatnostādnes, kurās nosaka pārbaužu principus, kas minētas 111. pantā.

Dalībvalstis sadarbībā ar Aģentūru nosaka 40. panta 1. punktā un 77. panta 1. punktā minētās atļaujas, 111. panta 3. punktā minēto ziņojumu un 111. panta 5. punktā minēto labas ražošanas prakses un labas izplatīšanas prakses sertifikātu saturu un formu.

111.b pants

1. Pēc trešās valsts pieprasījuma Komisija izvērtē, vai minētās valsts regulējums, ko piemēro aktīvajām vielām, kuras eksportē uz Savienību, un attiecīgās kontroles un izpildes darbības nodrošina sabiedrības veselības aizsardzības līmeni, kas līdzvērtīgs Savienības līmenim. Ja vērtējums apstiprina līdzvērtīgumu, Komisija pieņem lēmumu par trešās valsts iekļaušanu sarakstā. Vērtējumu īsteno kā attiecīgo dokumentu

▼M11

pārskatīšanu un, ja nav panāktas ar šo darbības jomu saistītās 51. panta 2. punktā minētās vienošanās, vērtējumā ietver trešās valsts regulatīvās sistēmas pārbaudi uz vietas un vajadzības gadījumā arī trešās valsts vienas vai vairāku aktīvo vielu ražotņu uzraudzītu pārbaudi. Veicot vērtējumu, jo īpaši ņem vērā:

a) valsts noteikumus par labu ražošanas praksi;

b) pārbaužu regularitāti, ko veic, lai pārbaudītu atbilstību labas ražošanas praksei;

c) labas ražošanas prakses izpildes efektivitāti;

d) regularitāte un ātrums, ar kādu trešā valsts sniedz informāciju par neatbilstīgiem aktīvo vielu ražotājiem.

2. Komisija pieņem nepieciešamos īstenošanas aktus, lai piemērotu prasības, kuras noteiktas šā panta 1. punkta a) līdz d) apakšpunktā. Minētos īstenošanas aktus pieņem saskaņā ar Līguma 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

3. Komisija regulāri pārbauda, vai ir izpildīti 1. punktā paredzētie nosacījumi. Pirmā pārbaude notiek ne vēlāk kā trīs gadus pēc tam, kad valsts iekļauta 1. punktā minētajā sarakstā.

4. Komisija sadarbībā ar Aģentūru un dalībvalstu kompetentajām iestādēm veic šā panta 1. un 3. punktā minēto vērtējumu un pārbaudi.

▼M16

111.c pants

1. Komisija pastāvīgi uzrauga notikumu gaitu Apvienotajā Karalistē, kas varētu ietekmēt aizsardzības līmeni attiecībā uz 8. panta 2.a punktā, 8. panta 2.b punktā, 20. panta otrajā daļā, 40. panta 1.a punktā, 40. panta 3.a punktā, 48. panta 3. punktā, 104. panta 3. punktā un 126.c pantā minētajām regulatīvajām funkcijām, kuras veic Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija, jo īpaši ņemot vērā šādus elementus:

a) noteikumus, kas reglamentē tirdzniecības atļauju piešķiršanu, tirdzniecības atļaujas turētāja pienākumus, ražošanas atļauju piešķiršanu, ražošanas atļaujas turētāja pienākumus, kvalificētās personas un viņu pienākumus, kvalitātes kontroles testēšanu, partiju izlaišanu un farmakovigilanci, kā noteikts Apvienotās Karalistes tiesību aktos;

b) to, vai Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes savā teritorijā nodrošina a) apakšpunktā minēto noteikumu efektīvu izpildi, cita starpā veicot to teritorijā esošo tirdzniecības atļauju turētāju, ražošanas atļauju turētāju un vairumtirgotāju pārbaudes un revīzijas, kā arī pārbaudes uz vietas to telpās attiecībā uz a) apakšpunktā minēto regulatīvo funkciju izpildi.

▼M16

2. Ja Komisija konstatē, ka sabiedrības veselības aizsardzības līmenis, ko Apvienotā Karaliste nodrošina ar noteikumiem, kuri reglamentē zāļu ražošanu, izplatīšanu un lietošanu, kā arī šo noteikumu efektīvu izpildi, pēc būtības vairs nav līdzvērtīgs Savienībā garantētajam līmenim, vai ja Komisijai nav pieejama pietiekama informācija, lai tā varētu noteikt, vai Apvienotā Karaliste nodrošina pēc būtības līdzvērtīgu sabiedrības veselības aizsardzības līmeni, Komisija informē Apvienoto Karalisti, nosūtot rakstisku paziņojumu par šo konstatējumu un tā detalizētu iemeslu izklāstu.

Sešu mēnešu laikposmā pēc rakstiskā paziņojuma, kas sniegts, ievērojot pirmo daļu, Komisija sāk apspriešanos ar Apvienoto Karalisti, lai labotu situāciju, kas ir bijusi par iemeslu minētajam rakstiskajam paziņojumam. Pamatotos gadījumos Komisija var pagarināt minēto termiņu par trim mēnešiem.

3. Ja 2. punkta otrajā daļā minētajā termiņā netiek novērsta situācija, kas ir par iemeslu saskaņā ar 2. punkta pirmo daļu sniegtajam rakstiskajam paziņojumam, Komisija ir pilnvarota pieņemt deleģēto aktu, kurā precizē 1. punktā minētos noteikumus, kuru piemērošanu aptur.

4. Ja ir pieņemts deleģētais akts, ievērojot 3. punktu, 1. punkta ievadteikumā minētos noteikumus, kā tie precizēti deleģētajā aktā, pārtrauc piemērot nākamā mēneša pirmajā dienā pēc deleģētā akta stāšanās spēkā.

5. Ja situācija, kas bija par pamatu deleģētā akta pieņemšanai, ievērojot 3. punktu, ir novērsta, Komisija pieņem deleģēto aktu, kurā precizē minētos apturētos noteikumus, kurus atkal piemēro. Šādā gadījumā noteikumus, kas precizēti deleģētajā aktā, kurš pieņemts, ievērojot šo punktu, atkal piemēro no nākamā mēneša pirmās dienas pēc šajā punktā minētā deleģētā akta stāšanās spēkā.

▼B

112. pants

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

113. pants

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

114. pants

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

— dzīvās vakcīnas,

▼B

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

— imūnpreparātus, ko izmanto sabiedrības veselības imunizācijas programmās,

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

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

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

115. pants

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

▼M10

116. pants

Kompetentās iestādes aptur, anulē vai izmaina tirdzniecības atļauju, ja tiek uzskatīts, ka zāles ir kaitīgas vai tām nav ārstnieciskas iedarbības vai riska un ieguvuma samērs nav labvēlīgs, vai to kvalitatīvais un kvantitatīvais salikums nav atbilstošs deklarētajam. Uzskata, ka ārstnieciskas iedarbības nav, ja secina, ka, lietojot zāles, nevar iegūt ārstniecisku rezultātu.

▼M10

►C2 Tirdzniecības atļauju var apturēt, anulēt vai izmainīt arī tad, ja dati, kas apliecina pieteikumu, kā paredzēts 8., 10., 10.a, 10.b, 10.c vai 11. pantā, ◄ ir nepareizi vai nav grozīti saskaņā ar 23. pantu, vai ja nav izpildīti 21.a, 22. vai 22.a pantā minētie nosacījumi, vai arī nav veiktas 112. pantā minētās kontroles.

▼M11

Šā panta otro daļu piemēro arī gadījumos, kad zāles neražo atbilstīgi 8. panta 3. punkta d) apakšpunktā minētajam ražošanas metodes aprakstam vai kontroli neveic atbilstīgi 8. panta 3. punkta h) apakšpunktā minētajam kontroles metožu aprakstam.

▼B

117. pants

▼M4

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

▼M10

a) zāles ir kaitīgas; vai

▼M4

b) tām nav ārstnieciskas labvērtības vai

▼M10

c) riska un ieguvuma samērs nav labvēlīgs; vai

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

3. Attiecībā uz zālēm, kuru piegāde ir aizliegta vai kuras ir atsauktas no tirgus saskaņā ar 1. un 2. punktu, ārkārtas apstākļos pārejas periodā kompetentā iestāde var atļaut piegādāt zāles pacientiem, kas ar tām jau tiek ārstēti.

▼M11

117.a pants

1. Dalībvalstis izveido sistēmu, kuras mērķis ir nepieļaut tādu zāļu nonākšanu pie pacientiem, par kurām pastāv aizdomas, ka tās var kaitēt veselībai.

▼M11

2. Panta 1. punktā minētā sistēma attiecas uz paziņojumu par iespējami viltotajām zālēm un iespējami nekvalitatīvām zālēm saņemšanu un apstrādi. Sistēma arī attiecas uz tirdzniecības atļauju turētāju veiktiem zāļu atsaukumiem vai tiem zāļu atsaukumiem no tirgus, kurus gan parastajā darba laikā, gan ārpus tā kompetentās dalībvalstu iestādes ir pieprasījušas no visiem attiecīgajiem piegādes ķēdes dalībniekiem. Sistēma dod iespēju šādas zāles atsaukt no pacientiem, kuri tās saņēmuši, vajadzības gadījumā ar veselības aprūpes speciālistu palīdzību.

3. Ja pastāv aizdomas, ka konkrētās zāles būtiski apdraud sabiedrības veselību, tās dalībvalsts kompetentās iestādes, kurā minētās zāles identificētas vispirms, nekavējoties nosūta ātros brīdinājuma paziņojumus visām pārējām dalībvalstīm un visiem minētajā valstī esošajiem piegādes ķēdes dalībniekiem. Ja tiek uzskatīts, ka šādas zāles ir nonākušas pie pacientiem, 24 stundās tiek izsludināti steidzami publiski paziņojumi par minēto zāļu atsaukšanu no pacientiem. Minētajos paziņojumos ir pietiekama informācija par iespējamām zāļu kvalitātes trūkumiem vai to viltojumiem un ar tiem saistīto risku.

4. Dalībvalstis līdz 2013. gada 22. jūlijam sīkāk informē Komisiju par savām attiecīgajām valsts sistēmām, kas minētas šajā pantā.

▼B

118. pants

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

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

▼M11

118.a pants

1. Dalībvalstis paredz noteikumus par sodiem, kas piemērojami, ja pārkāpti valsts tiesību akti, kuri pieņemti saskaņā ar šo direktīvu, un veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu šo sodu īstenošanu. Sodiem jābūt iedarbīgiem, samērīgiem un atturošiem.

Sodi nav mazāki par sodiem, kuros piemēro līdzīga rakstura un smaguma valstu tiesību aktu pārkāpumiem.

2. Panta 1. punktā minētie noteikumi, *inter alia*, attiecas arī uz šādām darbībām:

a) viltotu zāļu ražošanu, izplatīšanu, starpniecību to izplatīšanā, importu un eksportu, kā arī viltoto zāļu pārdošanu iedzīvotājiem tālpārdošanā, izmantojot informācijas sabiedrības pakalpojumus;

▼M11

b) neatbilstība šajā direktīvā paredzētajiem noteikumiem par aktīvo vielu ražošanu, izplatīšanu, importu un eksportu;

c) neatbilstība šajā direktīvā paredzētajiem noteikumiem par palīgvielu izmantošanu.

Attiecīgos gadījumos, nosakot sodus, ņem vērā viltoto zāļu radīto apdraudējumu sabiedrības veselībai.

3. Dalībvalstis līdz 2013. gada 2. janvārim dara zināmus Komisijai minētos valstu noteikumus, kas pieņemti saskaņā ar šo direktīvu, un nekavējoties dara zināmus visus minēto noteikumu turpmākos grozījumus.

Komisija līdz 2018. gada 2. janvārim Eiropas Parlamentam un Padomei iesniedz ziņojumu, kurā sniedz pārskatu par dalībvalstu transponēšanas pasākumiem attiecībā uz šo pantu un vērtējumu par minēto pasākumu efektivitāti.

118.b pants

Dalībvalstis organizē sanāksmes, kurās piedalās pacientu un patērētāju organizācijas un vajadzības gadījumā dalībvalstu izpildes amatpersonas, lai publiskotu informāciju par profilakses un izpildes jomā veiktajiem pasākumiem pret zāļu viltošanu.

118.c pants

Dalībvalstis, piemērojot šo direktīvu, veic pasākumus, kas vajadzīgi, lai nodrošinātu par zālēm kompetento iestāžu un muitas iestāžu sadarbību.

▼M4

119. pants

Šīs sadaļas noteikumi attiecas uz homeopātiskām zālēm.

▼B

XII SADAĻA

PASTĀVĪGĀ KOMITEJA

▼M15

120. pants

Komisija tiek pilnvarota pieņemt deleģētos aktus saskaņā ar 121.a pantu, lai grozītu I pielikumu nolūkā ņemt vērā zinātnes un tehnikas attīstību.

▼M4

121. pants

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

▼M4

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

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

▼M15

_____

▼M4

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

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

▼M7

4. Pastāvīgās komitejas reglamentu dara publiski pieejamu.

▼M15

121.a pants

1. Pilnvaras pieņemt deleģētos aktus Komisijai piešķir, ievērojot šajā pantā izklāstītos nosacījumus.

2. Pilnvaras pieņemt 14. panta 1. punktā, 22.b pantā, 23.b pantā 46.a pantā, 47. pantā, 52.b pantā, 54.a pantā un 120. pantā minētos deleģētos aktus Komisijai piešķir uz piecu gadu laikposmu no 2019. gada 26. jūlija. Komisija sagatavo ziņojumu par pilnvaru deleģēšanu vēlākais deviņus mēnešus pirms piecu gadu laikposma beigām. Pilnvaru deleģēšana tiek automātiski pagarināta uz tāda paša ilguma laikposmiem, ja vien Eiropas Parlaments vai Padome neiebilst pret šādu pagarinājumu vēlākais trīs mēnešus pirms katra laikposma beigām.

▼M16

Pilnvaras pieņemt 111.c panta 3. un 5. punktā minētos deleģētos aktus Komisijai piešķir uz nenoteiktu laiku no 2022. gada 20. aprīļa.

3. Eiropas Parlaments vai Padome jebkurā laikā var atsaukt 14. panta 1. punktā, 22.b, 23.b, 46.a, 47., 52.b, 54.a pantā, 111.c panta 3. un 5. punktā un 120. pantā minēto pilnvaru deleģēšanu. Ar lēmumu par atsaukšanu izbeidz tajā norādīto pilnvaru deleģēšanu. Lēmums stājas spēkā nākamajā dienā pēc tā publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī* vai vēlākā dienā, kas tajā norādīta. Tas neskar jau spēkā esošos deleģētos aktus.

▼M15

4. Pirms deleģētā akta pieņemšanas Komisija apspriežas ar ekspertiem, kurus katra dalībvalsts iecēlusi saskaņā ar principiem, kas noteikti 2016. gada 13. aprīļa Iestāžu nolīgumā par labāku likumdošanas procesu ([1]).

5. Tiklīdz Komisija pieņem deleģētu aktu, tā par to paziņo vienlaikus Eiropas Parlamentam un Padomei.

([1]) OV L 123, 12.5.2016., 1. lpp.

▼M16

6. Saskaņā ar 14. panta 1. punktu, 22.b, 23.b, 46.a, 47., 52.b, 54.a pantu, 111.c panta 3. vai 5. punktu vai 120. pantu pieņemts deleģētais akts stājas spēkā tikai tad, ja divu mēnešu laikā no dienas, kad minētais akts paziņots Eiropas Parlamentam un Padomei, ne Eiropas Parlaments, ne Padome nav izteikuši iebildumus, vai ja pirms minētā laikposma beigām gan Eiropas Parlaments, gan Padome ir informējuši Komisiju par savu nodomu neizteikt iebildumus. Pēc Eiropas Parlamenta vai Padomes iniciatīvas šo laikposmu pagarina par diviem mēnešiem.

▼B

XIII SADAĻA

VISPĀRĪGI NOTEIKUMI

▼M4

122. pants

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

▼M10

2. Pēc pamatota pieprasījuma dalībvalstis elektroniski nosūta citas dalībvalsts kompetentajām iestādēm vai Aģentūrai 111. panta 3. punktā minētos ziņojumus.

▼M4

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

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

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

▼B

123. pants

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

▼M12

2. Tirdzniecības atļaujas turētāja pienākums ir nekavējoties informēt attiecīgās dalībvalstis par jebkuru rīcību, ko tas veic, lai apturētu zāļu tirgošanu, atsauktu zāles no tirgus, pieprasītu tirdzniecības atļaujas atsaukšanu vai nepieteiktos tirdzniecības atļaujas atjaunošanai, un par attiecīgās rīcības iemesliem. Tirdzniecības atļaujas turētājs jo īpaši ziņo par to, vai šādas rīcības pamatā ir kāds no 116. vai 117. panta 1. punktā izklāstītajiem apsvērumiem.

2.a Informāciju, ievērojot šā panta 2. punkta prasības, tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz arī tad, ja tas noticis trešā valstī un ja šādas rīcības pamatā ir kāds no 116. pantā vai 117. panta 1. punktā minētajiem iemesliem.

2.b Ja šā panta 2. vai 2.a punktā minēto rīcību pamato kāds no 116. pantā vai 117. panta 1. punktā minētajiem iemesliem, tirdzniecības atļaujas turētājs informē arī Aģentūru.

2.c Saskaņā ar 2.b punktu saņemto informāciju Aģentūra nekavējoties nosūta visām dalībvalstīm.

▼B

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

▼M12

4. Aģentūra katru gadu publicē sarakstu ar zālēm, kurām tirdzniecības atļaujas ir atteiktas, atsauktas vai anulētas, kuru piegāde ir aizliegta vai kuras ir atsauktas no tirgus, ietverot arī šādas rīcības iemeslus.

▼B

124. pants

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

125. pants

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

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

▼M4

Lēmumi par tirdzniecības atļauju piešķiršanu vai anulēšanu jādara publiski pieejami.

▼B

126. pants

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

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

▼M4

126.a pants

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

▼M10

2. Kad dalībvalsts izmanto šo iespēju, tā pieņem nepieciešamos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka ir ievērotas šīs direktīvas prasības, jo īpaši tās, kuras minētas V, VI, VIII, IX un XI sadaļā. Dalībvalstis var lemt, ka V nodaļas 63. panta 1. un 2. punktu nepiemēro zālēm, kas atļautas saskaņā ar 1. punktu.

3. Dalībvalsts pirms šādas tirdzniecības atļaujas piešķiršanas:

a) informē tirdzniecības atļaujas turētāju tajā dalībvalstī, kurā attiecīgās zāles ir atļautas, par priekšlikumu atbilstīgi šim pantam piešķirt tirdzniecības atļauju saistībā ar attiecīgajām zālēm;

b) var pieprasīt, lai attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde iesniedz 21. panta 4. punktā minētā novērtējuma ziņojuma kopiju un spēkā esošu attiecīgo zāļu tirdzniecības atļauju. Ja ir iesniegts šāds pieprasījums, attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde 30 dienās no pieprasījuma saņemšanas iesniedz novērtējuma ziņojuma kopiju un attiecīgo zāļu tirdzniecības atļauju.

▼M4

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

▼M4

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

126.b pants

Neatkarības un caurskatāmības garantēšanas nolūkā dalībvalstis nodrošina, ka kompetentās iestādes personāla darbinieki, kuri ir atbildīgi par atļauju piešķiršanu, referenti un eksperti un kuri saistīti ar zāļu atļaušanu un uzraudzību, nav finansiāli vai citādi ieinteresēti farmācijas nozarē, jo tas varētu ietekmēt to objektivitāti. Šīs personas sniedz savu finansiālo interešu gada deklarācijas.

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

▼M16

126.c pants

1. Atkāpjoties no 126.a panta, ja nav tirdzniecības atļaujas vai nav iesniegts pieteikums tirdzniecības atļaujas saņemšanai, Kipras un Maltas kompetentās iestādes pamatotu sabiedrības veselības apsvērumu dēļ līdz 2024. gada 31. decembrim var atļaut laist savas valsts tirgū zāles, kuras atļautas citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija.

Kipras un Maltas kompetentās iestādes drīkst arī atstāt spēkā vai līdz 2024. gada 31. decembrim pagarināt tirdzniecības atļaujas, kas piešķirtas pirms 2022. gada 20. aprīļa saskaņā ar 126.a pantu un kas atļauj laist valsts tirgū zāles, kuras ir atļautas citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija.

Atļaujas, kas piešķirtas, pagarinātas vai atstātas spēkā saskaņā ar pirmo un otro daļu, nav derīgas pēc 2026. gada 31. decembra.

2. Atkāpjoties no 8. panta 2. punkta, Maltas un Kipras kompetentās iestādes drīkst piešķirt šā panta 1. punktā minētās tirdzniecības atļaujas tirdzniecības atļauju turētājiem, kas reģistrēti citās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija.

3. Ja Kipras vai Maltas kompetentās iestādes piešķir vai pagarina 1. punktā minēto tirdzniecības atļauju, tās nodrošina atbilstību šīs direktīvas prasībām.

4. Pirms tirdzniecības atļaujas piešķiršanas saskaņā ar 1. punktu Kipras vai Maltas kompetentās iestādes:

a) paziņo tirdzniecības atļaujas turētājam tajās Apvienotās Karalistes daļās, kas nav Ziemeļīrija, par priekšlikumu piešķirt tirdzniecības atļauju vai pagarināt tirdzniecības atļauju saskaņā ar šo pantu saistībā ar attiecīgajām zālēm;

b) drīkst pieprasīt, lai Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde iesniedz atbilstošu informāciju par attiecīgo zāļu tirdzniecības atļauju.

▼B

127. pants

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

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

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

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

▼M10

127.a pants

Ja zālēm piešķirama atļauja saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004 un Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja savā atzinumā atsaucas uz ieteiktajiem nosacījumiem vai ierobežojumiem, kā noteikts tās 9. panta 4. punkta c), ca), cb) vai cc) apakšpunktā, Komisija var pieņemt dalībvalstīm adresētu lēmumu saskaņā ar šīs direktīvas 33. un 34. pantu, lai īstenotu minētos nosacījumus vai ierobežojumus.

▼M4

127.b pants

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

▼M16

127.c pants

Atkāpes, kas noteiktas 8. panta 2.a un 2.b punktā, 18.a pantā, 20. panta otrajā daļā, 40. panta 1.a un 3.a punktā, 48. panta 3. punktā, 104. panta 3.a punktā un 126.c pantā, neietekmē šajā direktīvā noteiktos tirdzniecības atļaujas turētāja pienākumus nodrošināt Kipras, Īrijas, Maltas vai Ziemeļīrijas tirgū laisto zāļu kvalitāti, drošumu un efektivitāti.

127.d pants

1. Līdz 2022. gada 20. maijam Kipras, Īrijas, Maltas un Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju izveido, paziņo Komisijai un savā tīmekļa vietnē publicē to zāļu sarakstu, kurām tās ir piemērojušas vai plāno piemērot šajā direktīvā noteiktās atkāpes.

2. Kipras, Īrijas, Maltas un Apvienotās Karalistes kompetentās iestādes attiecībā uz Ziemeļīriju nodrošina, ka 1. punktā minētais saraksts tiek atjaunināts un neatkarīgi pārvaldīts vismaz reizi sešos mēnešos.

▼B

XIV SADAĻA

NOBEIGUMA NOTEIKUMI

128. pants

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

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

129. pants

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

130. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

▼M2

I PIELIKUMS

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

SATURA RĀDĪTĀJS

Ievads un vispārīgie principi

I daļa: Standartizētas tirdzniecības atļaujas dokumentācijas prasības

1. 1.modulis: Administratīva informācija

1.1. Satura rādītājs

1.2. Pieteikuma veidlapa

1.3. Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija

1.3.1. Zāļu apraksts

1.3.2. Marķējums un lietošanas instrukcija

1.3.3. Maketi un paraugi

1.3.4. Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti

1.4. Informācija par ekspertiem

1.5. Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem

1.6. Vides riska novērtējums

2. 2.modulis: Kopsavilkumi

2.1. Kopējais satura rādītājs

2.2. Ievads

2.3. Vispārējais kvalitātes kopsavilkums

2.4. Pirmsklīniskās izpētes pārskats

2.5. Klīniskās izpētes pārskats

2.6. Pirmsklīniskās izpētes kopsavilkums

2.7. Klīniskās izpētes kopsavilkums

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

3.1. Forma un noformējums

3.2. Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības

3.2.1. Aktīvā(–ās) viela(–as) …

3.2.1.1. Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām

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

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

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

3.2.1.5. References standarti vai materiāli

3.2.1.6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

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

3.2.2. Gatavās zāles

3.2.2.1. Gatavo zāļu apraksts un sastāvs

3.2.2.2. Farmaceitiskā izstrāde

3.2.2.3. Gatavo zāļu ražošanas process

3.2.2.4. Palīgvielu pārbaude

3.2.2.5. Gatavo zāļu pārbaude

3.2.2.6. References standarti vai materiāli

3.2.2.7. Gatavo zāļu iepakojums un noslēgšanas sistēma

3.2.2.8. Gatavo zāļu stabilitāte

4. 4. modulis: Ziņojumi par pirmsklīnisko izpēti

4.1. Forma un noformējums

4.2. Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības

4.2.1. Farmakoloģija

▼**M2**

4.2.2. Farmakokinētika

4.2.3. Toksikoloģija

5. 5.modulis: Ziņojumi par klīnisko izpēti

5.1. Forma un noformējums

5.2. Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības

5.2.1. Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem

5.2.2. Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kuros izmanto cilvēka biomateriālus

5.2.3. Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem

5.2.4. Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem

5.2.5. Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem

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

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

5.2.6. Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū

5.2.7. Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti

II. daļa: Īpašas tirdzniecības atļaujas dokumentācija un prasības

1. Plaša lietošana medicīnā

2. Ļoti līdzīgas zāles

3. Īpašos gadījumos vajadzīgie papildu dati

4. Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles

5. Zāles ar nemainīgu sastāvu

6. Dokumentācija pieteikumiem ārkārtas apstākļos

7. Jauktie tirdzniecības atļaujas apstākļos

III. daļa: Specifiskas zāles

1. Bioloģiskas izcelsmes zāles

1.1. No plazmas iegūtās zāles

1.2. Vakcīnas

2. Radiofarmaceitiskie produkti un prekursori

2.1. Radiofarmaceitiskie produkti

2.2. Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai

3. Homeopātiskās zāles

4. Augu izcelsmes zāles

5. Zāles reti sastopamu slimību ārstēšanai

IV. daļa: Jaunievestās terapijas zāles

1. Ievads

2. Definīcijas

2.1. Gēnu terapijas zāles

2.2. Somatisko šūnu terapijas zāles

3. Īpašas prasības attiecībā uz 3. moduli

3.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunievestās terapijas zālēm

3.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

3.2.1. Ievads. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas

3.2.1.1. Gēnu terapijas zāles, kas satur rekombinētās nukleīnskābes sekvenci(-es) vai ģenētiski modificētu(-s) mikroorganismu(-s) vai vīrusu(-s)

3.2.1.2. Gēnu terapijas zāles, kas satur ģenētiski modificētas šūnas

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Īpašas prasības

3.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem

3.3.1. Ievads. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas

3.3.2. Īpašas prasības

3.3.2.1. Attiecībā uz izejvielām

3.3.2.2. Ražošanas process

3.3.2.3. Raksturojums un kontroles stratēģija

3.3.2.4. Palīgvielas

3.3.2.5. Izstrādes pētījumi

3.3.2.6. Atsauces materiāli

3.4. Īpašas prasības attiecībā uz jaunieviestās terapijas zālēm, kas ietver ierīces

3.4.1. Jaunieviestās terapijas zāles, kas ietver ierīces, kā minēts Regulas Nr. 1394/2007 7. pantā

3.4.2. Kombinētas jaunieviestās terapijas zāles, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta d) apakšpunktā

4. Īpašas prasības attiecībā uz 4. moduli

4.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm

4.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

4.2.1. Farmakoloģija

4.2.2. Farmakokinētika

4.2.3. Toksikoloģija

4.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem

4.3.1. Farmakoloģija

4.3.2. Farmakokinētika

4.3.3. Toksikoloģija

5. Īpašas prasības attiecībā uz 5. moduli

5.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm

5.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

5.2.1. Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem

5.2.2. Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem

5.2.3. Nekaitīguma pētījumi

5.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm

5.3.1. Somatisko šūnu terapijas zāles ir zāles, kuru iedarbības veids balstīts uz noteiktu aktīvo biomolekulu ražošanu

5.3.2. Bioizkliede, noturība un ilgtermiņa saikne ar somatisko šūnu terapijas zāļu komponentiem

5.3.3. Nekaitīguma pētījumi

5.4. Īpašas prasības attiecībā uz audu inženierijas produktiem

5.4.1. Farmakokinētikas pētījumi

5.4.2. Farmakodinamikas pētījumi

5.4.3. Nekaitīguma pētījumi

▼M2

Ievads un vispārīgie principi

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

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

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

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

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

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

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

([1]) Starptautiskā konference par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto farmaceitisko produktu reģistrācijai.

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

▼M2

8) Eiropas Kopienā veiktajai klīniskajai izpētei jāatbilst prasībām, kas noteiktas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm ([1]). Lai, izskatot pieteikumu, ņemtu vērā klīnisko izpēti, kas veikta ārpus Eiropas Kopienas zālēm, kuras paredzēts izmantot Eiropas Kopienā, to plāno, veic un par to ziņo atbilstoši labas klīniskās prakses un ētikas principiem, pamatojoties uz principiem, kas ir līdzvērtīgi Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem. Tos veic saskaņā ar ētiskajiem principiem, kas ir noteikti, piemēram, Helsinku Deklarācijā.

9) Pirmsklīniskos (farmakotoksikoloģiskos) pētījumus veic saskaņā ar labas laboratorijas prakses noteikumiem, kas noteikti Padomes Direktīvā 87/18/EEK par normatīvo un administratīvo aktu saskaņošanu attiecībā uz labas laboratorijas prakses piemērošanas principiem un pārbaudēm saistībā ar to piemērošanu ķīmisko vielu testos ([2]) un Padomes Direktīvā 88/320/EEK par labas laboratoriju prakses (LLP) pārbaudi un apstiprināšanu ([3]).

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

11) Lai pārraudzītu ieguvumu un riska novērtējumu, visu jauno informāciju, kas nav sākotnējā pieteikumā, kā arī visu farmakoloģiskās uzraudzības informāciju iesniedz kompetentajai iestādei. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas visas izmaiņas dokumentācijas datos iesniedz kompetentajām iestādēm saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 1084/2003 ([4]) un (EK) Nr. 1085/2003 ([5]) prasībām vai, attiecīgā gadījumā, saskaņā ar valsts noteikumiem, kā arī ar prasībām, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 9. sējumā.

Šo pielikumu sadala četrās dažādās daļās:

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

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

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

([1]) OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.
([2]) OV L 15, 17.1.1987., 29. lpp.
([3]) OV L 145, 11.6.1988., 35. lpp.
([4]) OV L 159, 27.6.2003., 1. lpp.
([5]) OV L 159, 27.6.2003., 24. lpp.

▼M2

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

I DAĻA

STANDARTIZĒTAS TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJAS PRASĪBAS

1. 1. MODULIS. ADMINISTRATĪVA INFORMĀCIJA

1.1. **Satura rādītājs**

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

1.2. **Pieteikuma veidlapa**

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

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

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

Administratīvo datu pielikumā iekļauj 40. pantā noteiktās ražošanas atļaujas kopijas un to valstu sarakstu, kuras piešķīrušas atļauju, dalībvalstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. pantu, un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums.

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

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

1.3.1. *Zāļu apraksts*

Pieteikuma iesniedzējs piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar 11. pantu.

1.3.2. *Marķējums un lietošanas instrukcija*

Sniedz piedāvāto marķējuma tekstu tiešajam un ārējam iepakojumam, kā arī lietošanas instrukcijai. Teksts ir saskaņā ar visiem obligātajiem punktiem, kas uzskaitīti V sadaļā par cilvēkiem paredzēto zāļu marķēšanu (63. pants) un par lietošanas instrukcijām (59. pants).

1.3.3. *Maketi un paraugi*

Pieteikuma iesniedzējs sniedz attiecīgo zāļu tiešā un ārējā iepakojuma, etiķešu un lietošanas instrukciju paraugus un/vai maketus.

▼M2

1.3.4. *Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti*

Pieteikuma veidlapas administratīvo datu pielikumā attiecīgā gadījumā iekļauj dalībvalstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. un 21. pantu, un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums, ja tādas ir.

1.4. **Informācija par ekspertiem**

Saskaņā ar 12. panta 2. punktu ekspertiem jāsniedz sīki izstrādāti novērojumu ziņojumi par dokumentiem un datiem, kuri veido tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, un jo īpaši par 3., 4. un 5. moduli (attiecīgi ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija, pirmsklīniskās izpētes dokumentācija un klīniskās izpētes dokumentācija). Ekspertiem jāpievērš uzmanība kritiskajiem punktiem, kas saistīti ar zāļu kvalitāti un pētījumiem, kuri veikti ar dzīvniekiem un cilvēkiem, kā arī jānorāda visi novērtējumam svarīgie dati.

Šīs prasības izpilda, sniedzot vispārēju kvalitātes kopsavilkumu, pirmsklīniskās izpētes pārskatu (dati no pētījumiem, kas veikti ar dzīvniekiem) un klīniskās izpētes pārskatu, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 2. modulim. Ekspertu parakstītu deklarāciju kopā ar īsu informāciju par viņu izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi sniedz 1. modulī. Ekspertiem vajadzīga piemērota tehniskā vai profesionālā kvalifikācija. Jāatspoguļo eksperta un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

1.5. **Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem**

Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem ir sniegtas šā pielikuma II daļā.

1.6. **Vides riska novērtējums**

Attiecīgā gadījumā tirdzniecības atļauju pieteikumos iekļauj riska novērtējuma pārskatu, kurā novērtēts iespējamais vides risks zāļu lietošanas un/vai apglabāšanas dēļ, un sniedz priekšlikumus attiecīga marķējuma noteikumiem. Jāpievērš uzmanība vides riskam, kas saistīts ar tādu zāļu izlaišanu vidē, kas satur ĢMO (ģenētiski modificētus organismus) tādā nozīmē, kāda noteikta 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/18/EK (2001. gada 12. marts) par ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē un Padomes Direktīvas 90/220/EEK atcelšanu ([1]), vai kas no tiem sastāv.

Informāciju, kas attiecas uz vides risku, pievieno 1. moduļa papildinājumā.

Informāciju sniedz saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK noteikumiem, ņemot vērā visas Komisijas publicētās metodiskas norādes saistībā ar minētās direktīvas īstenošanu.

Informācijā ietilpst:

— ievads;

— rakstveida piekrišanas vai piekrišanu kopijas par ĢMO apzinātu izplatīšanu vidē izpētes un attīstības nolūkā saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK B daļu;

— Direktīvas 2001/18/EK II līdz IV pielikumā noteiktā informācija, arī ĢMO atklāšanas un identificēšanas metodes un kods, un visa vides riska novērtēšanai svarīgā papildu informācija par ĢMO vai produktu;

([1]) OV L 106, 17.4.2001., 1. lpp.

▼M2

— vides risku novērtējuma (VRN) ziņojums, kas sagatavots, pamatojoties uz Direktīvas 2001/18/EK III un IV pielikumā noteikto informāciju un saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK II pielikumu;

— ņemot vērā iepriekšminēto informāciju un VRN, slēdziens, kurā ieteikta atbilstoša riska pārvaldības stratēģija, kurā ietverts plāns attiecīgo ĢMO un produktu uzraudzībai pēc laišanas tirgū un norādīti visi īpašie dati, kuriem jābūt iekļautiem zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā;

— attiecīgi sabiedrības informēšanas pasākumi.

Ietver arī autora parakstu ar datumu, informāciju par autora izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi, un paziņojumu par autora attiecībām ar pieteikuma iesniedzēju.

2. MODULIS: KOPSAVILKUMI

Šī moduļa mērķis ir apkopot ķīmiskos, farmaceitiskos un bioloģiskos datus, pirmsklīniskās izpētes datus un klīniskās izpētes datus, kas sniegti tirdzniecības atļaujas dokumentācijas 3., 4. un 5. modulī, kā arī sniegt šīs direktīvas 12. pantā aprakstītos ziņojumus/pārskatus.

Uzmanību pievērš kritiskajiem punktiem un analizē tos. Sniedz faktu kopsavilkumus, arī tabulas veidā. Ziņojumos sniedz savstarpējas norādes uz tabulām vai uz informāciju, kas ietverta 3. moduļa galvenajā dokumentācijā (ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija), 4. moduļa galvenajā dokumentācijā (pirmsklīniskās izpētes dokumentācija) un 5. moduļa galvenajā dokumentācijā (klīniskās izpētes dokumentācija).

Informāciju, kas ietverta 2. modulī, sniedz, ievērojot formu, saturu un numerācijas sistēmu, kas norādīta 2. sējumā Paziņojumā pieteikumu iesniedzējiem. Pārskati un kopsavilkumi atbilst turpmāk norādītajiem pamatprincipiem un pamatprasībām.

2.1. **Kopējais satura rādītājs**

2. modulī iekļauj 2. līdz 5. modulī iesniegtās zinātniskās dokumentācijas satura rādītāju.

2.2. **Ievads**

Sniedz informācija par to zāļu farmakoloģisko klasi, darbības veidu un paredzēto klīnisko izmantošanu, kurām pieprasa tirdzniecības atļauju.

2.3. **Vispārējais kvalitātes kopsavilkums**

Vispārējā kvalitātes kopsavilkumā sniedz pārskatu par ķīmiskajiem, farmaceitiskajiem un bioloģiskajiem datiem.

Uzsver galvenos kritiskos parametrus un ar kvalitāti saistītos jautājumus, kā arī pamatojumu gadījumos, kad netiek ievērotas attiecīgās pamatnostādnes. Šajā dokumentā ievērota attiecīgo 3. modulī sniegto detalizēto datu joma un izklāsts.

2.4. **Pirmsklīniskās izpētes pārskats**

Nepieciešams integrēts un kritisks zāļu pirmsklīniskās izpētes ar dzīvniekiem/*in vitro* novērtējums. Iekļauj testēšanas stratēģijas un atkāpju no attiecīgajām pamatnostādnēm izklāstu un pamatojumu.

Izņemot bioloģiskas izcelsmes zālēm, iekļauj piemaisījumu un sadalīšanās produktu un to iespējamās farmakoloģiskās un toksikoloģiskās iedarbības novērtējumu. Jāizskata visas hilaritātes, ķīmiskās formas un piemaisījumu sastāva atšķirības starp pirmsklīniskajā izpētē izmantoto savienojumu un tirgū laižamajām zālēm.

▼M2

Jānovērtē bioloģiskas izcelsmes zāļu pirmsklīniskajā izpētē un klīniskajā izpētē izmantotā materiāla un pārdodamo zāļu salīdzināmība.

Visas jaunās palīgvielas ir īpaši jānovērtē drošības ziņā.

Nosaka zāļu īpašības atbilstoši pirmsklīniskajai izpētei, kā arī izskata iegūtos datus par zāļu drošību paredzētajā klīniskajā izmantojumā cilvēkiem.

2.5. **Klīniskās izpētes pārskats**

Klīniskās izpētes pārskats paredzēts, lai sniegtu klīniskajā kopsavilkumā un 5. modulī iekļauto klīnisko datu kritisku analīzi. Paredz zāļu klīniskās izstrādes metodi, arī kritisku pētījuma plānu, un ar pētījumiem saistītos lēmumus un pētījumu veikšanu.

Sniedz īsu pārskatu par iegūtajiem klīniskajiem datiem, tostarp par būtiskiem ierobežojumiem, kā arī ieguvumu un risku novērtējumu, pamatojoties uz klīnisko pētījumu secinājumiem. Vajadzīgs skaidrojums par to, kā iegūtie dati par iedarbīgumu un drošību pamato paredzēto devu un mērķindikācijas, kā arī novērtējums par to, kā zāļu apraksts un citi paņēmieni optimizēs ieguvumus un pārvaldīs riskus.

Izskata iedarbīguma un drošības jautājumus, kas radušies zāļu izstrādes laikā, kā arī neatrisinātos jautājumus.

2.6. **Pirmsklīniskās izpētes kopsavilkums**

Ar dzīvniekiem/*in vitro* veikto farmakoloģijas, farmakokinētikas un toksikoloģijas pētījumu rezultātus sniedz kā faktu rakstveida un tabulas veida kopsavilkumus, ko iesniedz šādā secībā:

— ievads,

— rakstveida kopsavilkums par farmakoloģiju,

— kopsavilkums par farmakoloģiju tabulas veidā,

— rakstveida kopsavilkums par farmakokinētiku,

— kopsavilkums par farmakokinētiku tabulas veidā,

— rakstveida kopsavilkums par toksikoloģiju,

— kopsavilkums par toksikoloģiju tabulas veidā.

2.7. **Klīniskās izpētes kopsavilkums**

Sniedz detalizētu faktu kopsavilkumu par zāļu klīnisko informāciju, kas iekļauta 5. modulī. Tajā iekļauj visu biofarmaceitisko pētījumu, klīniskās farmakoloģijas pētījumu un klīniskā iedarbīguma un drošības pētījumu rezultātus. Vajadzīgs atsevišķo pētījumu konspekts.

Apkopoto informāciju par klīnisko izpēti iesniedz šādā secībā:

— kopsavilkums par biofarmaceitiskajiem pētījumiem un saistītajām analīzes metodēm,

— klīnisko farmakoloģijas pētījumu kopsavilkums,

— kopsavilkums par klīnisko iedarbīgumu,

— kopsavilkums par klīnisko drošību,

— atsevišķo pētījumu konspekts.

▼M2

3. MODULIS: ĶĪMISKĀ, FARMACEITISKĀ UN BIOLOĢISKĀ INFORMĀCIJA PAR ZĀLĒM, KAS SATUR ĶĪMISKI UN/VAI BIOLOĢISKI AKTĪVAS VIELAS

3.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 3. moduļa izklāsts ir šāds.

— Satura rādītājs

— Datu kopums

— *Aktīvā viela*

Vispārīga informācija

— Nomenklatūra

— Struktūra

— Vispārīgas īpašības

Ražošana

— Ražotājs(–i)

— Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts

— Izejvielu kontrole

— Kritisko posmu un starpposmu kontrole

— Procesa validācija un/vai novērtējums

— Ražošanas procesa uzlabošana

Raksturojums

— Struktūras un citu raksturīgo pazīmju izskaidrojums

— Piemaisījumi

Aktīvās vielas kontrole

— Specifikācija

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Sēriju analīzes

— Specifikācijas pamatojums

References standarti vai materiāli

Iepakojuma noslēgšanas sistēma

Stabilitāte

— Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti

— Pēcapstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības

— Dati par stabilitāti

— *Gatavās zāles*

Zāļu apraksts un sastāvs

Farmaceitiskā izstrāde

— Zāļu sastāvdaļas

— Aktīvā viela

— Palīgvielas

— Zāles

— Preparāta izstrāde

— Devas palielināšana

— Fizikālķīmiskās un bioloģiskās īpašības

— Ražošanas procesa uzlabošana

— Iepakojuma noslēgšanas sistēma

— Mikrobioloģiskās īpašības

— Saderība

▼**M2**

Ražošana

— Ražotājs(–i)

— Sērijas sastāvs

— Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts

— Kritisko posmu un starpposmu kontrole

— Procesa validācija un/vai novērtējums

Palīgvielu kontrole

— Specifikācijas

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Specifikāciju pamatojums

— Cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielas

— Jaunas palīgvielas

Gatavo zāļu kontrole

— Specifikācija(–as)

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Sēriju analīzes

— Piemaisījumu raksturojums

— Specifikācijas(–u) pamatojums

References standarti vai materiāli

Iepakojuma noslēgšanas sistēma

Stabilitāte

— Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti

— Pēcapstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības

— Dati par stabilitāti

— *Papildinājumi*

— Aprīkojums un iekārtas (tikai bioloģiskas izcelsmes zālēm)

— Iespējamā ierosinātāja drošības novērtējums

— Palīgvielas

— *Eiropas Kopienas papildu informācija*

— Zāļu procesa validācijas shēma

— Medicīnas ierīce

▼M2

— Atbilstības

— Zāles, kuras satur vai kuru ražošanas procesā izmanto dzīvnieku un/vai cilvēka izcelsmes izejvielas (TSE procedūra)

— Literatūras atsauces

3.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

1) Sniedzamajos ķīmiskajos, farmaceitiskajos un bioloģiskajos datos iekļauj šādu attiecīgo informāciju par aktīvo(–ajām) vielu(–ām) un par gatavajām zālēm: izstrāde, ražošanas process, raksturojums un īpašības, kvalitātes kontroles darbības un prasības, stabilitāte, kā arī gatavo zāļu sastāva un noformējuma apraksts.

2) Sniedz divas galvenās informācijas paketes attiecīgi par aktīvo(–ajām) vielu(–ām) un par gatavajām zālēm.

3) Šajā modulī papildus sniedz detalizētu informāciju par izejvielām un jēlvielām, kuras izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanā, un par palīgvielām, kuras iekļauj gatavajās zālēs.

4) Visas procedūras un metodes, kuras izmanto aktīvās vielas un gatavo zāļu ražošanā un kontrolē, sīki apraksta, lai tās varētu atkārtot testos, kurus veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma. Visas testa procedūras atbilst jaunākajām zinātnes atziņām un ir validētas. Tiek sniegti validācijas pētījumu rezultāti. Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās testu procedūras, šo aprakstu aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(–ām) un vispārējo(–ējām) nodaļu(–ām).

5) Eiropas Farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visām tajā iekļautajām vielām, preparātiem un zāļu formām. Attiecībā uz citām vielām katra dalībvalsts var prasīt, lai tiktu ievērota tās nacionālā farmakopeja.

Tomēr tad, ja Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā minētais materiāls ir pagatavots ar tādu metodi, kuras dēļ tajā var palikt piemaisījumi, uz kuriem neattiecas farmakopejas monogrāfija, jābūt norādītiem šiem piemaisījumiem un to maksimālajiem pieļaujamajiem daudzumiem un jābūt aprakstītai piemērotai testa procedūrai. Ja specifikācija, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, varētu nebūt pietiekama, lai nodrošinātu vielas kvalitāti, kompetentās iestādes var pieprasīt no tirdzniecības atļaujas turētāja piemērotākas specifikācijas. Kompetentās iestādes informē iestādes, kas ir atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepilnību un par papildus izmantotajām specifikācijām.

Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās analītiskās procedūras, šo aprakstu katrā attiecīgajā sadaļā aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(–ām) un vispārējo(–ām) nodaļu(–ām).

▼M2

6) Ja izejvielas un jēlvielas, aktīvā(–ās) viela(–as) vai palīgviela(–as) nav aprakstītas ne Eiropas Farmakopejā, ne dalībvalsts farmakopejā, var akceptēt atbilstību monogrāfijai kādas trešās valsts farmakopejā. Šādos gadījumos pieteikuma iesniedzējs iesniedz monogrāfijas eksemplāru kopā ar monogrāfijā ietverto analītisko procedūru validējumu un attiecīgā gadījumā – tulkojumu.

7) Ja aktīvā viela un/vai jēlviela un izejviela(–as) vai palīgviela(–as) ir iekļauta(–as) kādā Eiropas Farmakopejas monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt atbilstības sertifikātu, kuru uzrāda attiecīgajā šā moduļa sadaļā, ja to piešķīris Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts. Jāuzskata, ka šie Eiropas Farmakopejas monogrāfijas atbilstības sertifikāti aizstāj attiecīgos atbilstošo šajā modulī aprakstīto iedaļu datus. Ražotājs pieteikuma iesniedzējam sniedz rakstveida apstiprinājumu, ka ražošanas process nav mainīts kopš Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts izdevis atbilstības sertifikātu.

8) Par noteiktu aktīvo vielu aktīvās vielas ražotājs vai pieteikuma iesniedzējs var vienoties, ka informāciju par:

i) ražošanas procesa sīku aprakstu;

ii) kvalitātes kontroli ražošanas laikā; un

iii) procesa validāciju,

ko aktīvās vielas ražotājs iesniedz atsevišķā dokumentā kā aktīvās vielas pamatlietu tieši kompetentajām iestādēm.

Tomēr šajā gadījumā ražotājs sniedz pieteikuma iesniedzējam visas ziņas, kas iesniedzējam var būt vajadzīgas, lai varētu uzņemties atbildību par attiecīgajām zālēm. Ražotājs rakstiski apstiprina pieteikuma iesniedzējam to, ka viņš nodrošina visu sēriju atbilstību paraugam un ka viņš bez pieteikuma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifikācijas. Kompetentajām iestādēm iesniedz dokumentus un ziņas, kas pamato pieteikumu attiecībā uz šādām izmaiņām; minētos dokumentus un ziņas iesniedz arī pieteikuma iesniedzējam, izskatot aktīvās vielas pamatlietas atklāto daļu.

9) Īpaši pasākumi, kas saistīti ar dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas nepieļaušanu (atgremotāju izcelsmes materiāli): pieteikuma iesniedzējam jāpierāda katrā ražošanas procesa posmā izmantoto materiālu atbilstība "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*. Atbilstību minētajiem Norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot Eiropas Zāļu kvalitātes direktorātā sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai, vai arī sniedzot zinātniskus datus, kas šo atbilstību pamato.

10) Par iespējamajiem ierosinātājiem sniedz informāciju, kurā novērtēts iespējamo vīrusu vai nevīrusu ierosinātāju piemaisījumu risks, kā noteikts attiecīgajās pamatnostādnēs, kā arī attiecīgajā Eiropas Farmakopejas vispārīgajā monogrāfijā un vispārīgajā nodaļā.

11) Pietiekami sīki apraksta zāļu ražošanas procesa posmos un pārbaudēs izmantojamās speciālās iekārtas un aprīkojumu.

▼M13

12) Ja saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (ES) 2017/745 ([1]) 1. panta 8. punkta otro daļu vai 1. panta 9. punkta otro daļu kādu izstrādājumu reglamentē šī direktīva, tirdzniecības atļaujas dokumentācijā iekļauj, ja tādi pieejami, vai nu rezultātus ierīces atbilstības novērtējumam attiecīgajām minētās regulas I pielikumā izklāstītajām vispārīgajām drošuma un veiktspējas prasībām, kas ietilpst ražotāja ES atbilstības deklarācijā, vai arī attiecīgo sertifikātu, ko izdevusi pilnvarotā iestāde un kas ražotājam ļauj medicīniskajai ierīcei piestiprināt *CE* zīmi.

Ja pirmajā daļā minētie atbilstības novērtējuma rezultāti dokumentācijā neietilpst un ja saskaņā ar Regulu (ES) 2017/745 attiecībā uz atsevišķi izmantotas ierīces atbilstības novērtēšanu ir prasīts iesaistīt pilnvaroto iestādi, iestāde pieprasa, lai pieteikuma iesniedzējs par ierīces daļas atbilstību attiecīgajām minētās regulas I pielikumā izklāstītajām vispārīgajām drošuma un veiktspējas prasībām iesniegtu atzinumu, ko devusi pilnvarotā iestāde, kura saskaņā ar minēto regulu ir iecelta attiecīgajam ierīces tipam.

▼M2

3.2.1. *Aktīvā(–ās) viela(–as)*

3.2.1.1. Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām

a) Sniedz informāciju par aktīvās vielas nomenklatūru, arī ieteikto starptautisko nepatentēto nosaukumu (SNN), Eiropas Farmakopejas nosaukumu, attiecīgā gadījumā ķīmisko(–os) nosaukumu(–us).

Norāda struktūrformulu, arī relatīvo un absolūto stereoķīmiju, molekulformulu un relatīvo molekulmasu. Biotehnoloģiskām zālēm piemērotos gadījumos norāda shematisko aminoskābju sekvenci un relatīvo molekulmasu.

Sniedz sarakstu ar aktīvās vielas fizikālķīmiskajām un citām attiecīgām īpašībām, kā arī bioloģiskas izcelsmes zālēm norāda bioloģisko aktivitāti.

b) Šajā pielikumā "izejvielas" nozīmē visus materiālus, no kā ražo vai ekstrahē aktīvo vielu.

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm "izejvielas" nozīmē visas bioloģiskas izcelsmes vielas, piemēram, mikroorganismus, vai nu augu vai dzīvnieku izcelsmes orgānus un audus, cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes šūnas vai šķidrumus (arī asins vai plazmu), un šūnu biotehnoloģisko uzbūvi (šūnu substrāti, kas ir rekombinanti vai nav, arī cilmes šūnas).

Bioloģiskās izcelsmes zāles ir preparāts, kurā aktīvā viela ir bioloģiska viela. Bioloģiskas izcelsmes viela ir tāda, kuru ražo vai ekstrahē no bioloģiska avota un kuras raksturojumam un kvalitātes noteikšanai jāveic fizikālos, ķīmiskos un bioloģiskos testus, kā arī jākontrolē ražošanas process. Par bioloģiskas izcelsmes zālēm uzskata: imunoloģiskas zāles un no cilvēka asins un plazmas iegūtas zāles, kas definētas attiecīgi 1. panta 4. un 10. punktā; zāles, uz kurām attiecas Regulas (EEK) Nr. 2309/93 pielikuma A daļa; šā pielikuma IV daļā definētās uzlabotās terapeitiskās iedarbības zāles.

([1]) Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) 2017/745 (2017. gada 5. aprīlis), kas attiecas uz medicīniskām ierīcēm, ar ko groza Direktīvu 2001/83/EK, Regulu (EK) Nr. 178/2002 un Regulu (EK) Nr. 1223/2009 un atceļ Padomes Direktīvas 90/385/EK un 93/42/EEK (OV L 117, 5.5.2017., 1. lpp.).

▼**M2**

Citas vielas, ko izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanā vai ekstrahēšanā, bet no kurām tieši šo aktīvo vielu neiegūst, piemēram, reaģenti, barotnes, teļu embrionālais serums, piedevas, hromatogrāfijā izmantojamās bufervielas utt., sauc par jēlvielām.

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

a) Aktīvās vielas ražošanas procesa apraksts nosaka pieteikuma iesniedzēja saistības attiecībā uz aktīvās vielas ražošanu. Lai pienācīgi aprakstītu ražošanas procesu un procesa vadību, sniedz atbilstošu informāciju, kas noteikta Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.

b) Uzskaita visus aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Uzskaita jēlvielas, kā arī dokumentē to kvalitāti un kontroli.

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

c) Uz bioloģiskas izcelsmes zālēm attiecas šādas papildu prasības.

Tiek aprakstīta un dokumentēta izejmateriālu izcelsme un vēsture.

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas novēršanai pieteikuma iesniedzējam jāpierāda, ka aktīvā viela atbilst "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Ja izmanto šūnu bankas, tad jāatspoguļo tas, ka šūnu īpašības palikušas nemainītas pirms un pēc ražošanā lietotās pasāžas.

Ar testiem pārbauda, vai sējmateriālos, šūnu bankās, serumu vai plazmas fondos un citos bioloģiskas izcelsmes materiālos un, ja iespējams, materiālos, no kuriem tie iegūti, nav iespējamo slimības ierosinātāju.

Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, ja papildu apstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija.

Vakcīnas ražošanu cik iespējams balsta uz sējmateriālu sēriju sistēmu un uz izveidotajām šūnu bankām. Bakteriālajām un vīrusu vakcīnām infekcijas izraisītāja raksturīgās pazīmes pierāda sējmateriālā. Dzīvām vakcīnām sējmateriālā papildus pierāda vājināšanās raksturīgo pazīmju stabilitāti; ja ar šo pierādījumu nepietiek, vājināšanās raksturīgās pazīmes pierāda arī ražošanas posmā.

Zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, saskaņā ar šī pielikuma III daļas noteikumiem apraksta un dokumentē izejvielas izcelsmi, kritērijus un savākšanas, transportēšanas un uzglabāšanas procedūras.

Apraksta ražošanas iekārtas un aprīkojumu.

▼M2

d) Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par katrā kritiskajā posmā veiktajiem testiem un pieņemšanas kritērijiem, par starpsavienojumu kvalitāti un kontroli un procesa validāciju un/vai novērtējumu.

e) Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, kad turpmāka pārstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija iedaļā par vīrusu drošības novērtējumu.

f) Apraksta un izskaidro tās nozīmīgās izmaiņas, kas aktīvās vielas izstrādes laikā izdarītas attiecībā uz ražošanas procesu un/vai ražošanas vietu.

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

Sniedz datus par aktīvās(–o) vielas(–u) struktūru un citām raksturīgajām pazīmēm.

Sniedz apstiprinājumu par aktīvās(–o) vielas(–u) struktūru, pamatojoties uz fizikālķīmiskajām un/vai imūnķīmiskajām un/vai bioloģiskajām metodēm, un sniedz arī informāciju par piemaisījumiem.

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

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām, ko izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) regulārai kontrolei, pamatojot šo specifikāciju izvēli, kā arī par analīzes metodēm un to validāciju.

Atspoguļo atsevišķu izstrādes laikā ražotu sēriju pārbaužu rezultātus.

3.2.1.5. References standarti vai materiāli

Nosaka un sīki apraksta references preparātus un references standartus. Attiecīgā gadījumā izmanto Eiropas Farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu.

3.2.1.6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(–u) aprakstu un to specifikācijas.

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

a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.

b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju.

c) Iesniedz pēcatļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

3.2.2. *Gatavās zāles*

3.2.2.1. Gatavo zāļu apraksts un sastāvs

Iesniedz gatavo zāļu aprakstu un norāda to sastāvu. Informācijā ietver zāļu formas un sastāva aprakstu, norādot visus gatavo zāļu komponentus, to daudzumu vienībā, to, kādas ir funkcijas šādiem komponentiem:

— kas veido aktīvo(–ās) vielu(–as),

— palīgvielu komponentiem neatkarīgi no to īpašībām vai lietotā daudzuma, tostarp krāsvielām, konservantiem, palīgvielām, stabilizatoriem, biezinātājiem, emulgatoriem, aromatizētājiem un aromātiskajām vielām utt.,

▼M2

— tādu zāļu ārējā apvalka komponentiem, kas paredzētas pacientam norīšanai vai citādai lietošanai, (cietās kapsulas, mīkstās kapsulas, supozitoriji, apvalkātas tabletes, tabletes plēves iepakojumā u. c.),

— šīm ziņām pievieno visus attiecīgos datus par iepakojuma veidu un, attiecīgā gadījumā, par tā aizvēršanas veidu, kopā ar datiem par zāļu lietošanas un ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar zālēm.

Neatkarīgi no citu 8. panta 3. punkta c) apakšpunkta noteikumu piemērošanas "parastā terminoloģija" zāļu komponentu aprakstīšanai ir:

— attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas Farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, –galvenais nosaukums attiecīgās monogrāfijas augšdaļā, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju,

— attiecībā uz citām vielām – Pasaules Veselības organizācijas ieteiktais starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN) vai, ja tā nav, zinātniskais nosaukums; vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām,

— attiecībā uz krāsvielām – apzīmējums ar kodu E, kas tam piešķirts Padomes Direktīvā 78/25/EEK (1977. gada 12. decembris) par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz zālēm pievienojamām krāsvielām ([1]) un/vai Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 94/36/EK (1994. gada 30. jūnijs) par krāsvielām, kuras lieto pārtikas produktos ([2]).

Lai norādītu gatavo zāļu aktīvās(–o) vielas(–u) "kvantitatīvo sastāvu", atkarībā no attiecīgās zāļu formas jāprecizē katras aktīvās vielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits – vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.

Aktīvās vielas savienojumu vai atvasinājumu veidā apzīmē kvantitatīvi, norādot kopējo masu un vajadzības gadījumā – molekulas aktīvās vienības vai vienību masu.

Zālēm, kurās ir tāda aktīvā viela, uz kuru pirmo reizi attiecas tirdzniecības atļaujas pieteikums jebkurā dalībvalstī, tādas aktīvās vielas kvantitatīvo novērtējumu, kas ir sāls vai hidrāts, sistemātiski izsaka ar molekulas aktīvās vienības vai vienību masu. Visām vēlāk atļautajām zālēm dalībvalstīs to kvantitatīvo sastāvu attiecībā uz vienu un to pašu aktīvo vielu norāda vienā un tajā pašā veidā.

Bioloģiskās aktivitātes vienības izmanto vielām, kam nevar definēt molekulāro formulu. Ja Pasaules veselības organizācija ir noteikusi starptautisku bioloģiskās aktivitātes vienību, tad lieto to. Ja nav noteikta Starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, tad bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti, attiecīgā gadījumā izmantojot Eiropas Farmakopejas vienības.

([1]) OV L 11, 14.1.1978., 18. lpp.
([2]) OV L 237, 10.9.1994., 13. lpp.

▼M2

3.2.2.2. Farmaceitiskā izstrāde

Šajā nodaļā sniedz informāciju par zāļu izstrādes pētījumiem, kas veikti, lai noteiktu, ka dozējuma veids, sastāvs, ražošanas process, iepakojuma noslēgšanas sistēma, mikrobioloģiskās īpašības un lietošanas instrukcija atbilst paredzētajam lietojumam, kas norādīts tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā.

Šajā nodaļā aprakstītie pētījumi atšķiras no regulārajiem kontroles testiem, kas veikti saskaņā ar specifikācijām. Nosaka un apraksta preparāta un procesa īpašību kritiskos parametrus, kas var ietekmēt sērijas reproducējamību, zāļu darbību un zāļu kvalitāti. Attiecīgā gadījumā par papildu datiem atsaucas uz attiecīgajām tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 4. moduļa (ziņojumi par pirmsklīnisko izpēti) un 5. moduļa (ziņojumi par klīnisko izpēti) nodaļām.

a) Dokumentē aktīvās vielas saderību ar palīgvielām, kā arī aktīvās vielas galvenos fizikālķīmiskos rādītājus, kas var ietekmēt gatavā produkta darbību vai dažādu aktīvo vielu saderību savienojumos.

b) Dokumentē palīgvielu izvēli, jo sevišķi attiecībā uz to attiecīgajām funkcijām un koncentrāciju.

c) Sniedz gatavā produkta izstrādes aprakstu, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu.

d) Devas palielināšana vienmēr jāpamato.

e) Raksturo un dokumentē visus parametrus, kas attiecas uz gatavā produkta darbību, ciktāl tas attiecas uz fizikālķīmiskajām un bioloģiskajām īpašībām.

f) Norāda ražošanas procesa izvēli un optimizāciju, kā arī atšķirības starp ražošanas procesu(–iem), ko izmanto, ražojot galvenās klīniskās sērijas, un procesu, kuru izmanto, ražojot paredzētās gatavās zāles.

g) Dokumentē iepakojuma un noslēgšanas sistēmas piemērotību gatavā produkta glabāšanai, pārvadāšanai un izmantošanai. Var būt vajadzība apsvērt zāļu un iepakojuma iespējamo mijiedarbību.

h) Nesterilo un sterilo produktu dozējuma veida mikrobioloģiskās īpašības atbilst Eiropas Farmakopejai, un tās dokumentē, kā noteikts Eiropas Farmakopejā.

i) Lai sniegtu lietderīgu informāciju par marķējumu, dokumentē gatavā produkta saderību ar atjaunošanas šķīdinātāju(–iem) vai dozatoriem.

3.2.2.3. Gatavo zāļu ražošanas process

a) Ražošanas metodes aprakstu, kas atbilstīgi 8. panta 3. punkta d) apakšpunktam jāpievieno tirdzniecības atļaujas saņemšanas pieteikumam, sagatavo tādu, lai tas sniegtu pietiekamu pārskatu par izmantoto operāciju būtību.

▼M2

Tālab tajā iekļauj vismaz:

— norādi uz dažādiem ražošanas posmiem, tostarp procesa vadību un attiecīgajiem pieņemšanas kritērijiem, lai varētu veikt novērtējumu attiecībā uz to, vai zāļu formas ražošanā lietotais process varētu izraisīt nevēlamas pārmaiņas komponentos,

— ja ražošana ir nepārtraukta – pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu gatavā produkta vienadabīgumu,

— ražošanas procesa validācijai izmantoto eksperimentālo pētījumu rezultātus, ja izmanto nestandarta ražošanas metodi vai ja tiem ir izšķirīga nozīme attiecībā uz zālēm,

— sterilām zālēm – informāciju par izmantotajiem sterilizēšanas procesiem un/vai aseptiskām procedūrām,

— sīku informāciju par sērijas sastāvu.

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

b) Iekļauj datus par produkta kontroles testiem, kas var tikt veikti ražošanas procesa starpposmā, lai nodrošinātu ražošanas procesa atbilstību.

Šiem testiem ir svarīga nozīme, pārbaudot zāļu atbilstību formulai, ja izņēmuma kārtā pieteikuma iesniedzējs piedāvā pārbaudīt gatavās zāles ar analīzes metodi, kas neietver visu aktīvo vielu noteikšanu (vai visu palīgvielu komponentu pārbaudi, kam piemēro tādas pašas prasības kā aktīvajām vielām).

Tas pats attiecas uz gadījumiem, kad gatavo zāļu kvalitātes kontrole ir atkarīga no procesa kontroles testiem ražošanas gaitā, jo īpaši ja zāles galvenokārt definē pēc to izgatavošanas metodes.

c) Iesniedz validācijas pētījumu aprakstu, dokumentāciju un rezultātus par ražošanas procesā izmantotajiem kritiskajiem posmiem vai kritiskajām noteikšanām.

3.2.2.4. Palīgvielu kontrole

a) Uzskaita visus palīgvielas(–u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Krāsvielas visos gadījumos atbilst Direktīvu 78/25/EEK un/vai 94/36/EK prasībām. Krāsvielas turklāt atbilst grozītajā Direktīvā 95/45/EK noteiktajiem tīrības kritērijiem.

b) Sīki izklāsta katras palīgvielas specifikācijas un tās pamato. Apraksta un pienācīgi validē analītiskās procedūras.

c) Īpašu uzmanību pievērš cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielām.

▼M2

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas novēršanai pieteikuma iesniedzējam jāpierāda arī attiecībā uz palīgvielām, ka zāles tiek ražotas saskaņā ar "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Atbilstību minētajiem Norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai par transmisīvajām sūkļveida encefalopātijām, vai arī sniedzot zinātniskus datus, ar ko šo atbilstību pamato.

d) Jaunas palīgvielas

Par palīgvielu(–ām), ko zālēs izmanto pirmo reizi vai ja zāļu lietošanas veids ir jauns, atbilstoši iepriekš aprakstītajai formai, ko izmanto aktīvajai vielai, sniedz sīku informāciju par palīgvielu ražošanu, raksturojumu un kontroli, sniedzot savstarpējas norādes uz drošības datiem, kas iegūti gan pirmsklīniskajā, gan klīniskajā izpētē.

Iesniedz dokumentu ar sīku ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko informāciju. Šo informāciju noformē tāpat, kā 3. moduļa nodaļu par aktīvo(–ajām) vielu(–ām).

Informāciju par jaunu(–ām) palīgvielu(–ām) var iesniegt kā atsevišķu dokumentu atbilstoši iepriekšējās rindkopās aprakstītajai formai. Ja pieteikuma iesniedzējs nav jaunās palīgvielas ražotājs, minēto atsevišķo dokumentu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam, lai to iesniegtu kompetentajai iestādei.

Dokumentācijas 4. modulī sniedz papildu informāciju par toksicitātes pētījumiem ar jauno palīgvielu.

Informāciju par klīniskajiem pētījumiem sniedz 5. modulī.

3.2.2.5. Gatavo zāļu kontrole

Gatavo zāļu kontroles mērķiem zāļu sērijā ietilpst visas zāļu formas vienības, kas izgatavotas no vienāda sākotnējā materiāla daudzuma un ar ko ir veiktas vienādas ražošanas un/vai sterilizēšanas darbības, vai – ja ražošanas process ir nepārtraukts – visas vienības ir ražotas noteiktā laikā.

Ja nav attiecīga pamatojuma, tad gatavās produkcijas aktīvās vielas satura maksimālā pieļaujamā novirze ražošanas laikā nepārsniedz ± 5 %.

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām, (izlaide un glabāšanas laiks) pamatojumu par to izvēli, norāda analīzes metodes un to validāciju.

3.2.2.6. References standarti vai materiāli

Nosaka un sīki apraksta references preparātus un references standartus, kas izmantoti gatavo zāļu testēšanā, ja šī informācija nav sniegta iedaļā par aktīvo vielu.

▼M2

3.2.2.7. Gatavo zāļu iepakojums un noslēgšanas sistēma

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(–u) aprakstu un to specifikācijas, identificējot arī visus primārā iepakojuma materiālus. Specifikācijās iekļauj aprakstu un identifikāciju. Attiecīgā gadījumā iekļauj farmakopejā neiekļautas metodes (ar validāciju).

Par nefunkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz tikai īsu aprakstu. Par funkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz papildu informāciju.

3.2.2.8. Gatavo zāļu stabilitāte

a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.

b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju; attiecībā uz vakcīnām vajadzības gadījumā sniedz informāciju par kopējo stabilitāti.

c) Iesniedz pēcatļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

4. 4. MODULIS: ZIŅOJUMI PAR PIRMSKLĪNISKO IZPĒTI

4.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 4. moduļa izklāsts ir šāds:

— Satura rādītājs

— Ziņojumi par pētījumiem

— Farmakoloģija

  — *Primārā farmakodinamika*

    — Sekundārā farmakodinamika

    — Farmakodrošība

    — Farmakodinamiskā mijiedarbība

  — *Farmakokinētika*

    — Analīzes metodes un validācijas ziņojumi

    — Absorbcija

    — Izplatīšanās

    — Vielmaiņa

    — Izvadīšana no organisma

    — Farmakokinētiskā mijiedarbība (pirmsklīniskā izpēte)

    — Citi farmakokinētiskie pētījumi

  — *Toksikoloģija*

    — Vienas devas toksicitāte

    — Atkārtotas devas toksicitāte

    — Genotoksicitāte

      — In vitro

      — In vivo (iekļaujot toksikokinētikas novērtējumus)

    — Kancerogenitāte

      — Ilglaicīgi pētījumi

      — Īslaicīgi vai vidēji ilgi pētījumi

▼M2

— Citi pētījumi

— Reproduktīvā toksicitāte un toksicitātes ontoģenēze

— Auglība un agrīnā embrionālā attīstība

— Embrija/augļa attīstība

— Prenatālā un postnatālā attīstība

— Pētījumi, kuros zāļu deva tiek dota pēcnācējiem (dzīvnieku mazuļiem) un/vai tie tiek novērtēti papildus

— *Vietējā panesamība*

— *Citi toksicitātes pētījumi*

— Antigenitāte

— Imūntoksicitāte

— Mehānismu izpēte

— Atkarība

— Metabolīti

— Piemaisījumi

— Pārējie

— Literatūras atsauces

4.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem atsevišķajiem elementiem.

1) Farmakoloģiskajiem un toksikoloģiskajiem testiem jāparāda:

a) zāļu potenciālā toksicitāte un jebkura bīstamā vai nevēlamā toksiskā iedarbība, kas var rasties, cilvēkiem tās lietojot saskaņā ar ieteiktajiem nosacījumiem; tā jānovērtē saistībā ar attiecīgo patoloģisko stāvokli;

b) zāļu farmakoloģiskās īpašības gan kvalitatīvā, gan kvantitatīvā saistībā ar lietojumu, kāds ieteikts cilvēkiem. Visiem rezultātiem jābūt ticamiem un vispārēji piemērojamiem. Ja vien iespējams, eksperimenta metodes izstrādāšanā un rezultātu novērtēšanā attiecīgā gadījumā lieto matemātikas un statistikas metodes.

Turklāt informācija par zāļu ārstniecisko un toksikoloģisko potenciālu jāsniedz klīnicistiem.

2) Šā moduļa prasības var pielāgot atsevišķām bioloģiskām zālēm, piemēram, imunoloģiskām zālēm un no cilvēka asins vai plazmas iegūtām zālēm; tādēļ pieteikuma iesniedzējs pamato izdarīto testu programmu.

Izstrādājot testu programmu, ņem vērā šādas prasības:

plāno visus testus, kam vajadzīga zāļu atkārtota lietošana, ņemot vērā antivielu iespējamo indukciju un mijietekmi;

paredz reproduktīvo funkcijas, embrija/augļa un perinatālās toksicitātes, mutagēnu potenciāla un kancerogēnu potenciāla pārbaudi. Ja par iemeslu uzskata citus komponentus, kas nav aktīvā viela(–as), šo vielu izņemšanas validācija var aizstāt izpēti.

▼M2

3) Pēta pirmo reizi farmācijā lietotas palīgvielas toksikoloģiju un farmakokinētiku.

4) Ja zāļu glabāšanas laikā iespējama ievērojama sadalīšanās, izskata sadalīšanās produktu toksikoloģiju.

4.2.1. *Farmakoloģija*

Farmakoloģijas pētījumā izmanto divas atšķirīgas pieejas.

— Pirmkārt, pienācīgi pēta un apraksta ar iecerēto terapeitisko lietošanu saistītās darbības. Ja iespējams, izmanto atzītas un validētas noteikšanas gan *in vivo*, gan *in vitro*. Jaunas eksperimentālas metodes jāapraksta tik sīki, lai tās varētu atkārtot. Rezultātus izsaka kvantitatīvi, izmantojot, piemēram, devas – iedarbības līknes, laika – iedarbības līknes u. c. Ja vien iespējams, tos salīdzina ar datiem, kas attiecas uz vielu vai vielām, kuru terapeitiskā iedarbība ir līdzīga.

— Otrkārt, pieteikuma iesniedzējs pēta vielas iespējamo nevēlamo farmakodinamisko iedarbību uz fizioloģiskajām funkcijām. Šos pētījumus veic ar paredzēto un lielāku terapeitiskās devas iedarbību. Eksperimentālās metodes, ja vien tās nav standarta procedūras, jāraksturo tik sīki, lai tās varētu atkārtot, un pētniekam jānosaka, vai tās ir derīgas. Pēta visas tādu reakciju iespējamās pārmaiņas, kas varētu rasties, vielu atkārtoti lietojot.

Farmakoloģisko pieņēmumu vai terapeitiskās iedarbības indikāciju dēļ var būt vajadzīgi steidzami aktīvo vielu kombināciju testi attiecībā uz zāļu farmakodinamisko mijiedarbību. Pirmajā gadījumā farmakodinamikas pētījums parāda mijiedarbības, kuru dēļ kombināciju ir vērts izmantot ārstēšanā. Otrajā gadījumā, ja kombinācijas zinātnisko pamatojumu meklē terapeitisko eksperimentu ceļā, izpētē nosaka, vai sagaidāmo kombinācijas iedarbību var parādīt ar dzīvniekiem, un ir vismaz jāizpēta visu ►C3 blakusparādību ◄ nozīmīgums.

4.2.2. *Farmakokinētika*

Farmakokinētika nozīmē aktīvās vielas un tās metabolītu darbības organismā izpēti un attiecas uz šo vielu absorbcijas, izplatīšanās, vielmaiņas (biotransformācijas) un izdalīšanas pētījumiem.

Minēto dažādo posmu izpēti var veikt galvenokārt ar fizikālām, ķīmiskām vai, iespējams, bioloģiskām metodēm, kā arī novērojot pašas vielas faktisko farmakodinamisko darbību.

Informācija par izplatīšanos un izvadīšanu ir vajadzīga visos gadījumos, kad minētie dati ir obligāti vajadzīgi, lai noteiktu devas cilvēkiem, kā arī attiecībā uz ķīmijterapeitiskām vielām (antibiotikas u. c.) un vielām, kuru lietojums atkarīgs no to nefarmakodinamiskās iedarbības (piem., vairāki diagnostikas reaģenti u. c.).

Var veikt arī *in vitro* pētījumus ar tādu priekšrocību, ka salīdzinājumam ar dzīvnieku materiālu tiek izmantots cilvēku materiāls (t. i., olbaltumvielu saistīšana, vielmaiņa, zāļu mijiedarbība).

▼**M2**

Vajadzīga visu farmakoloģiski aktīvo vielu farmakokinētiskā izpēte. Gadījumos, kad veido jaunas kombinācijas no zināmām vielām, kas ir pētītas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, farmakokinētiskie pētījumi var nebūt vajadzīgi, ja toksicitātes testi un terapeitiskie eksperimenti pamato šo pētījumu neveikšanu.

Farmakokinētisko programmu plāno, lai varētu salīdzināt datus par dzīvniekiem un cilvēkiem un to attiecīgi ekstrapolēt.

4.2.3. *Toksikoloģija*

a) Vienas devas toksicitāte

Vienas devas toksicitātes tests ir tādu toksisko reakciju kvalitatīvs un kvantitatīvs pētījums, ko var izraisīt zālēs ietilpstošās aktīvās vielas vai vielu vienreizēja lietošana tādās proporcijās un tādā fizikālķīmiskajā stāvoklī, kādā tās faktiski sastopamas zālēs.

Vienas devas toksiskuma tests jāveic saskaņā ar attiecīgajām Aģentūras publicētajām pamatnostādnēm.

b) Atkārtotas devas toksicitāte

Atkārtotas devas toksicitātes testi paredzēti tādu fizioloģisku un/vai anatomopatoloģisku pārmaiņu atklāšanai, ko rada pārbaudāmās aktīvās vielas vai aktīvo vielu kombinācijas atkārtota lietošana, un lai noteiktu, kā šīs pārmaiņas ir saistītas ar devām.

Vispār ir vēlams veikt divus testus: īslaicīgu, kas ilgst divas līdz četras nedēļas, un ilglaicīgu. Ilglaicīgā testa ilgums ir atkarīgs no klīniskās izmantošanas nosacījumiem. Tās nolūks ir aprakstīt iespējamo kaitīgo ietekmi, kam klīniskajos pētījumos jāpievērš uzmanība. Ilgums ir noteikts attiecīgajās Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.

c) Genotoksicitāte

Mutagēnā un klastogēnā potenciāla izpētes nolūks ir atklāt izmaiņas, kādas viela var izraisīt indivīdu vai šūnu ģenētiskajā materiālā. Mutagēnas vielas var apdraudēt veselību, jo mutagēna iedarbība rada risku, kas ierosina cilmes šūnu līnijas mutāciju ar iespējamiem pārmantotiem traucējumiem, kā arī somatisku mutāciju risku, arī tādu, kas izraisa vēzi. Visām jaunām vielām šie pētījumi ir obligāti.

d) Kancerogenitāte

Parasti ir vajadzīgi testi, kas atklāj kancerogēnu iedarbību.

1. Šādus pētījumus veic ar visām zālēm, kuras pacientam paredzēts klīniski lietot ilgāku laiku vai nu nepārtraukti, vai atkārtoti ik pa laikam.

2. Šādus pētījumus ieteicams veikt ar zālēm, ja to iedarbība, iespējams, ir kancerogēna, piem., preparātiem no tās pašas klases vai ar līdzīgu struktūru, vai ja kancerogenitāte pierādīta atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

▼M2

3. Ar nepārprotami genotoksiskiem savienojumiem pētījumi nav jāveic, jo tos uzskata par starpsugu kancerogēniem, kas apdraud cilvēkus. Ja šādas zāles ir paredzēts lietot cilvēkiem pastāvīgi, var būt nepieciešams veikt ilglaicīgu pētījumu, lai noteiktu agrīno tumorogēno iedarbību.

e) Reproduktīvā toksicitāte un toksicitātes ontoģenēze

Ar attiecīgiem testiem veic iespējamās vīriešu un sieviešu reproduktīvās funkcijas pasliktināšanās, kā arī kaitīgās ietekmes uz pēcnācējiem izpēti.

Šajos testos ietilpst pētījumi par iedarbību uz pieaugušu vīriešu un sieviešu reproduktīvo funkciju, toksiskās un teratogēnās iedarbības pētījumi visās cilvēka attīstības stadijās no ieņemšanas līdz dzimumgatavībai, kā arī pētījumi par attiecīgo zāļu latento iedarbību, sievietei tās lietojot grūtniecības laikā.

Ja šos testus neveic, tas pienācīgi jāpamato.

Atkarībā no zāļu paredzētā lietojuma attiecībā uz lietošanu bērniem var būt nepieciešami papildu pētījumi par bērnu attīstību.

Embrija/augļa toksicitātes pētījumus parasti veic divām zīdītāju sugām, no tām viena nav grauzēju suga. Vismaz vienai sugai veic perinatālos un postnatālos pētījumus. Ja zināms, ka zāļu metabolisms konkrētā sugā ir līdzīgs kā cilvēkam, vēlams izvēlēties šo sugu. Vēlams arī, lai viena suga būtu tā pati, kas izmantota atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

Plānojot pētījumu, ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniedz pieteikumu.

f) Vietējā panesamība

Vietējās panesamības pētījumu mērķis ir noteikt, vai tās ķermeņa vietas, kas var saskarties ar zālēm, tās lietojot klīniski, panes zāles (gan aktīvās vielas, gan palīgvielas). Testu stratēģija ir tāda, ka jebkuru mehānisko iedarbību, kas ir zāļu lietošanai, vai tikai fizikālķīmisko darbību nodala no toksikoloģiskās vai farmakodinamiskās iedarbības.

Vietējās panesamības pētījumus veic ar preparātu, ko izstrādā lietošanai cilvēkiem, kontroles grupas(–u) ārstēšanā izmantojot saistvielas un/vai palīgvielas. Vajadzības gadījumā izmanto pozitīvas kontroles/references vielas.

Vietējās panesamības testu plāns (sugu izvēle, ilgums, lietošanas biežums un veids, devas) ir atkarīgs no pētāmās problēmas un klīniskās lietošanas paredzētajiem apstākļiem. Attiecīgā gadījumā novērš lokālus bojājumus.

Pētījumus ar dzīvniekiem var aizstāt ar validētiem *in vitro* testiem ar nosacījumu, ka testu rezultātu kvalitāte un drošības novērtējuma lietderīgums ir salīdzināmi.

▼M2

Ķīmiskajām vielām, ko aplicē uz ādas (piem., dermāli, rektāli, vagināli), novērtē iespējamo jutīgumu veicinošo aspektu vismaz pēc vienas no pašlaik pieejamajām testu sistēmām (jūrascūciņām vai limfmezglos).

5. MODULIS: ZIŅOJUMI PAR KLĪNISKO IZPĒTI

5.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 5. moduļa izklāsts ir šāds.

— Klīnisko pētījumu ziņojumu satura rādītājs

— Visu klīnisko pētījumu uzskaitījums tabulā

— Ziņojumi par klīnisko izpēti

— Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem

— *Ziņojumi par biopieejamības pētījumiem*

— Salīdzinoši ziņojumi par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem

— Ziņojumi par *in vivo – in vitro* atbilstības pētījumiem

— Ziņojumi par bioanalīzes un analīzes metodēm

— *Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kuros izmanto cilvēka biomateriālus*

— Ziņojumi par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem

— Ziņojumi par aknu vielmaiņas un mijiedarbības pētījumiem

— Ziņojumi par pētījumiem, kuros izmanto citus cilvēka biomateriālus

— *Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem*

— Ziņojumi par veselu subjektu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību

— Ziņojumi par pacientu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību

— Ziņojumi par raksturīgo farmakokinētiku

— Ziņojumi par neraksturīgo farmakokinētiku

— Ziņojumi par populācijas farmakokinētiku

— *Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem*

— *Ziņojumi par veselu subjektu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem*

— Ziņojumi par pacientu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem

— *Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem*

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

▼M2

— Ziņojumi par nekontrolētiem klīniskajiem pētījumiem

— Ziņojumi par vairāk nekā viena pētījuma datu analīzi, iekļaujot visas oficiālās integrētās analīzes, metaanalīzes un laipošanas analīzes

— Ziņojumi par citiem pētījumiem

— *Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū*

— Literatūras atsauces

5.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem izraudzītajiem elementiem.

a) Klīniskajiem datiem, ko sniedz, ievērojot 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, jābūt pietiekamiem, lai varētu izveidot pietiekami labi pamatotu un zinātniski derīgu atzinumu par to, vai zāles atbilst kritērijiem, kuri reglamentē tirdzniecības atļaujas piešķiršanu. Tādējādi svarīga prasība ir, ka visi klīniskās izpētes rezultāti jādara zināmi – gan zālēm labvēlīgie, gan nelabvēlīgie.

b) Pirms klīniskās izpētes vienmēr veic farmakoloģiskus un toksikoloģiskus testus ar dzīvniekiem saskaņā ar šā pielikuma 4. moduļa prasībām. Pētniekam jāiepazīstas ar farmakoloģisko un toksikoloģisko pētījumu secinājumiem, un tāpēc pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz viņam vismaz pētnieka brošūra, kurā ir visa būtiskā informācija, kas zināma pirms klīniskās izpētes uzsākšanas, arī ķīmiskie, farmaceitiskie un bioloģiskie dati, toksikoloģiskie, farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati par dzīvniekiem un iepriekšējās klīniskās izpētes dati, kā arī atbilstīgi dati, kas pamato paredzētās izpētes raksturu, mērogu un ilgumu; pēc pieprasījuma sniedz pilnīgus farmakoloģiskos un toksikoloģiskos ziņojumus. Cilvēku un dzīvnieku izcelsmes materiāliem izmanto visus iespējamos līdzekļus, lai nodrošinātu aizsardzību pret infekcijas izraisītāju pārnešanu pirms izpētes sākuma.

c) Tirdzniecības atļaujas turētājiem jānodrošina, lai svarīgus klīniskās izpētes dokumentus (tostarp datu reģistrācijas veidlapas), kas nav subjekta slimības vēsture, datu īpašnieki glabātu:

— vismaz 15 gadus pēc izpētes pabeigšanas vai pārtraukšanas,

— vai vismaz divus gadus pēc pēdējās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas Eiropas Kopienā, ja Eiropas Kopienā vairs nav izskatāmu vai plānotu tirdzniecības atļaujas pieteikumu,

— vai vismaz divus gadus pēc pētāmā preparāta klīniskās izstrādes oficiālas pārtraukšanas.

Subjekta slimības vēsturi uzglabā saskaņā ar piemērojamajiem tiesību aktiem un maksimāli ilgi, cik to ļauj slimnīca, iestāde vai privātprakse.

Dokumentus var uzglabāt arī ilgāk, ja tas paredzēts piemērojamajās normatīvajās prasībās vai vienojoties ar sponsoru. Sponsora pienākums ir informēt slimnīcu, iestādi vai praksi par to, kad šie dokumenti vairs nav jāglabā.

▼M2

Sponsors vai cits datu īpašnieks glabā visu pārējo dokumentāciju, kas attiecas uz izpēti, kamēr zāles ir atļautas. Šajā dokumentācijā ietilpst protokols, kurā ietverts izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā koncepcija un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par pētāmo preparātu, lietotajām references zālēm un/vai placebo; darbības standartprocedūras; visi rakstiskie atzinumi par protokolu un procedūrām; pētnieka brošūra; datu reģistrācijas veidlapas par katru pētījuma subjektu; nobeiguma ziņojums; audita sertifikāts(–i), ja tāds(–i) ir. Sponsors vai turpmākais īpašnieks glabā nobeiguma ziņojumu piecus gadus pēc tam, kad zāles vairs nav atļautas.

Turklāt tirdzniecības atļaujas īpašnieks veic papildu pasākumus Eiropas Kopienā veiktu pētījumu dokumentācijas arhivēšanai saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem un īstenojot sīki izstrādātas pamatnostādnes.

Datu īpašnieka maiņu vienmēr dokumentē.

Visus datus un dokumentus dara pieejamus, ja to pieprasa attiecīgās iestādes.

d) Katras klīniskās izpētes datos jābūt pietiekamai informācijai, lai varētu veikt objektīvu novērtējumu:

— protokols, kurā ietverts izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā koncepcija un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par pētāmajām zālēm,

— audita sertifikāts(–i), ja tāds(–i) ir,

— pētnieka(–u) saraksts, un katrs pētnieks norāda savu vārdu, adresi, amatus, kvalifikāciju un klīniskos pienākumus, vietu, kur izpēte veikta, un apkopo informāciju par katru pacientu atsevišķi, iekļaujot datu reģistrācijas veidlapas par katru pētījuma subjektu,

— nobeiguma ziņojumu paraksta pētnieks, un, ja izpēte ir veikta vairākās vietās – visi pētnieki vai koordinators (atbildīgais pētnieks).

e) Iepriekšminētos klīniskās izpētes datus nosūta kompetentajām iestādēm. Tomēr pēc vienošanās ar kompetentajām iestādēm pieteikuma iesniedzējs var neiesniegt daļu šīs informācijas. Pēc pieprasījuma tūlīt iesniedz pilnīgu dokumentāciju.

Secinājumos par izpētē iegūtajiem pierādījumiem pētnieks izsaka atzinumu par zāļu drošību, ja tās lieto pareizi, to panesamību, iedarbīgumu un visu lietderīgo informāciju, kas attiecas uz indikācijām un kontrindikācijām, devām un vidējo ārstēšanas ilgumu, kā arī par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas veicami ārstēšanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajiem simptomiem. Ziņojot par daudzcentru izpētes rezultātiem, atbildīgais pētnieks secinājumos izsaka atzinumu par pētāmā preparāta drošību un iedarbību visu izpētes centru vārdā.

▼M2

f) Apkopo klīniskos novērojumus par katru izpēti, norādot:

1) ārstēto subjektu skaitu un dzimumu;

2) pētāmo pacientu grupu atlasi un sadalījumu pēc vecuma, un salīdzinošos testus;

3) to pacientu skaitu, kuri pirms laika izslēgti no izpētes, un šādas izslēgšanas iemeslus;

4) ja kontrolētā izpēte veikta saskaņā ar iepriekšminētajiem nosacījumiem – vai kontroles grupa:

— nav ārstēta,

— ir saņēmusi placebo,

— ir saņēmusi citas zāles, kura iedarbība ir zināma,

— ir ārstēta kā citādi – nevis ar zālēm,

5) novēroto ►C3 blakusparādību ◄ biežumu;

6) informāciju par palielināta riska grupas pacientiem, piem., veciem ļaudīm, bērniem, sievietēm grūtniecības vai menstruāciju laikā, vai pacientiem, kuru fizioloģiskais vai patoloģiskais stāvoklis prasa īpašu uzmanību;

7) iedarbības parametrus vai novērtēšanas kritērijus un rezultātus, ko izsaka ar minētajiem parametriem;

8) rezultātu statistisko novērtējumu, ja tas paredzēts izpētes plānā, un ar to saistītos mainīgos faktorus.

g) Turklāt pētnieks vienmēr sniedz savus novērojumus par:

1) pieraduma vai atkarības pazīmēm vai grūtībām, ko sagādā zāļu lietošanas pārtraukšana pacientiem;

2) jebkuru mijiedarbību, kas novērota ar citām zālēm, kuras lieto vienlaikus;

3) kritērijiem, kas nosaka zināmu pacientu izslēgšanu no izpētes;

4) nāves gadījumiem izpētes laikā vai tās turpmākās uzraudzības laikā.

h) Datiem, kas attiecas uz zāļu jaunu kombināciju, jābūt identiskiem tiem datiem, kas jāsniedz par jaunām zālēm, un ir jāpamato kombinācijas drošība un iedarbīgums.

i) Ja datu nav nemaz vai tie ir daļēji, tas jāizskaidro. Ja izpētes gaitā iegūst negaidītus rezultātus, jāveic un jāpārskata papildu pirmsklīniskie toksikoloģiskie un farmakoloģiskie pētījumi.

j) Ja zāles paredzēts lietot ilgstoši, sniedz datus par visām farmakoloģiskās iedarbības pārmaiņām pēc atkārtotas lietošanas, kā arī par devas noteikšanu ilgstošai lietošanai.

5.2.1. *Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem*

Iesniedz ziņojumus par biopieejamības pētījumiem, salīdzinošus ziņojumus par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem, ziņojumus par *in vitro* un *in vivo* atbilstības pētījumiem, kā arī par bioanalīzes un analīzes metodēm.

Turklāt biopieejamības novērtējumu veic, ja jāpierāda 10. panta 1. punkta a) apakšpunktā minēto zāļu bioekvivalence.

▼M2

5.2.2. *Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kur tiek izmantoti cilvēka biomateriāli*

Šajā pielikumā cilvēka biomateriāli nozīmē cilvēka izcelsmes olbaltumvielas, šūnas, audus un saistītos materiālus, ko izmanto *in vivo* vai *ex vivo*, lai novērtētu zāļu farmakokinētiskās īpašības.

Tādēļ sniedz ziņojumus par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem, aknu vielmaiņas un aktīvās vielas mijiedarbības pētījumiem un par pētījumiem, kuros izmanto citus cilvēka biomateriālus.

5.2.3. *Ziņojumi par cilvēku farmakokinētikas pētījumiem*

a) Apraksta šādus farmakokinētikas rādītājus:

— absorbcija (līmenis un pakāpe),

— izplatīšanās,

— vielmaiņa,

— izdalīšana.

Apraksta klīniski nozīmīgas pazīmes, tostarp kinētisko datu saistību ar devām, jo īpaši riska grupas pacientiem, kā arī atšķirības starp pirmsklīniskajos pētījumos izmantotajiem cilvēkiem un dzīvnieku sugām.

Papildus standarta farmakokinētikas pētījumiem ar daudziem eksemplāriem, populācijas farmakokinētikas analīze, kuras pamatā ir retu eksemplāru atlase, klīniskā izpēte var arī attiekties uz jautājumiem par to, kā raksturīgie un neraksturīgie faktori var ietekmēt devas un farmakokinētikas attiecību. Sniedz ziņojumus par farmakokinētikas un sākotnējās panesamības pētījumiem veseliem subjektiem un pacientiem, ziņojumus par farmakokinētikas pētījumiem, lai novērtētu raksturīgo un neraksturīgo faktoru iedarbību, un ziņojumus par populācijas farmakokinētikas pētījumiem.

b) Ja zāles parasti paredzēts lietot kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem lietošanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakokinētisko mijiedarbību.

5.2.4. *Ziņojumi par cilvēku farmakodinamikas pētījumiem*

a) Parāda farmakodinamisko darbību saistībā ar iedarbību, ieskaitot:

— devas un reakcijas attiecību, kā arī tās izmaiņas laikā,

— devas un lietošanas nosacījumu pamatojumu,

— ja iespējams, darbības veidu.

Apraksta farmakodinamisko darbību, kas nav saistīta ar iedarbīgumu.

Lai pamatotu secinājumus par jebkuru konkrētu potenciālo terapeitisko iedarbību, nepietiek parādīt farmakodinamisko iedarbību uz cilvēkiem.

b) Ja zāles parasti paredzēts lietot kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem lietošanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

▼M2

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakodinamisko mijiedarbību.

5.2.5. *Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem*

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

Parasti klīnisko izpēti veic kā "kontrolētu klīnisko izpēti", ja iespējams, izmanto nejaušības metodi un attiecīgi salīdzinot ar placebo un ar apstiprinātām zālēm, kam ir pierādīta terapeitiskā vērtība; visus citus plānus pamato. Kontroles grupu ārstēšana katrā ziņā būs atšķirīga un būs atkarīga arī no ētiskiem apsvērumiem un terapijas nozares; tādējādi dažos gadījumos var būt noderīgi salīdzināt jauno zāļu iedarbīgumu ar tādu apstiprinātu zāļu iedarbīgumu, kurām ir pierādīta terapeitiskā vērtība, nevis ar placebo iedarbīgumu.

1) Ciktāl iespējams un jo īpaši izpētē, kur zāļu iedarbīgumu nevar objektīvi izmērīt, attiecīgi rīkojas, lai nepieļautu neobjektivitāti – izmanto arī nejaušības metodi un aklo metodi.

2) Izpētes protokolā jāietver izmantojamo statistikas metožu sīks apraksts, pacientu skaits un viņu iesaistīšanas iemesli (tostarp aprēķini par izpētes apjomu), nozīmīgums un statistiskās vienības apraksts. Pasākumus, ko veic, lai nepieļautu neobjektivitāti, jo īpaši nejaušības metodi, dokumentē. Ja izpētē iesaistīti daudzi subjekti, nedrīkst uzskatīt, ka tas pietiekami aizstāj kontrolētu izpēti.

Datus par drošību izskata, ņemot vērā Komisijas publicētās pamatnostādnes, īpašu uzmanību pievēršot gadījumiem, kuru dēļ mainīta deva vai bijis nepieciešams vienlaikus lietot citas zāles, novēroti nopietni nevēlami notikumi, pacients izslēgts no pētījuma vai nomiris. Norāda visus palielināta riska grupas pacientus vai pacientu grupas un īpašu uzmanību pievērš potenciāli mazāk aizsargātiem pacientiem, kuru skaits var būt neliels, piem., bērni, grūtnieces, slimīgi vecāka gadagājuma cilvēki, cilvēki, kuriem ir izteikti vielmaiņas vai ekskrēcijas traucējumi utt. Apraksta drošības novērtējuma saistību ar zāļu iespējamo lietošanu.

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

Iesniedz šos ziņojumus.

5.2.6. *Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū*

Ja zāles jau ir atļautas trešās valstīs, sniedz informāciju par attiecīgo zāļu un tādu(–as) pašu(–as) aktīvo(–ās) vielu(–as) saturošu zāļu ►C3 blakusparādībām ◄, ja iespējams – kopā ar datiem par lietojuma apmēriem minētajās valstīs.

▼M2

5.2.7. *Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti*

Datu reģistrācijas formas un sarakstus ar datiem par atsevišķiem pacientiem, tos iesniedzot saskaņā ar Aģentūras publicētajām attiecīgajām pamatnostādnēm, sniedz tādā pašā kārtībā kā klīnisko pētījumu ziņojumus, indeksējot pēc pētījumiem.

II DAĻA

ĪPAŠA TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJA UN ĪPAŠAS PRASĪBAS

Dažām zālēm ir tādas raksturīgas pazīmes, ka attiecīgi jāpielāgo visas šī pielikuma I daļā noteiktās tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas prasības. Lai ņemtu vērā šīs konkrētās situācijas, pieteikuma iesniedzēji ievēro atbilstīgu un pielāgotu dokumentācijas noformējumu.

1. PLAŠA LIETOŠANA MEDICĪNĀ

Uz zālēm, kuru aktīvā(–ās) viela(–as) tiek plaši lietota(–as) medicīnā atbilstīgi 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļai un kuru iedarbīgums ir atzīts un drošības līmenis ir pieņemams, attiecas šādi īpaši noteikumi.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedz šā pielikuma I daļā aprakstīto 1., 2. un 3. moduli.

4. un 5. modulī sīki izstrādātā zinātniskā bibliogrāfijā norāda pirmsklīniskos un klīniskos rādītājus.

Lai pierādītu plašo lietošanu medicīnā, piemēro šādus īpašus noteikumus.

a) Faktori, kas jāņem vērā, lai pierādītu zāļu komponentu plašu lietošanu medicīnā, ir šādi:

— laiks, cik ilgi viela ir lietota,

— vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti,

— zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota publicētā zinātniskajā literatūrā) un

— zinātnisko novērtējumu saskanība.

Tādēļ atšķirīgām vielām var būt vajadzīgi atšķirīgi laikposmi, lai noteiktu, ka tās tiek plaši lietotas. Tomēr katrā ziņā laiks, kas vajadzīgs, lai noteiktu, ka zāļu komponentu plaši lieto medicīnā, nedrīkst būt mazāks par desmit gadiem, sākot no pirmā sistemātiskā un dokumentētā minētās vielas kā zāļu lietojuma Kopienā.

b) Pieteikuma iesniedzēja iesniegtajai dokumentācijai jāattiecas uz visiem drošības un/vai iedarbīguma novērtējuma aspektiem un jāietver attiecīgās literatūras pārskats vai jāatsaucas uz to, ņemot vērā pētījumus pirms laišanas tirgū un pēc tās un publicēto zinātnisko literatūru par pieredzi epidemioloģiskos pētījumos un jo īpaši salīdzinošos epidemioloģiskos pētījumos. Jādara zināma visa dokumentācija neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Attiecībā uz noteikumiem par "plašu lietošanu medicīnā" jo īpaši ir jāprecizē, ka "bibliogrāfiskā atsauce" uz citiem pierādījumu avotiem (pētījumi pēc laišanas tirgū, epidemioloģiskie pētījumi utt.) un nevis tikai uz datiem, kas saistīti ar testiem un izpēti, var būt derīgs preparāta drošības un iedarbīguma apliecinājums, ja pieteikumā šo informācijas avotu izmantošana ir pietiekami paskaidrota un pamatota.

▼M2

c) Īpaša uzmanība jāpievērš visai trūkstošajai informācijai un jāsniedz pamatojums, kāpēc var uzskatīt, ka drošības un/vai iedarbīguma pakāpe ir pieņemama, kaut arī trūkst dažu pētījumu.

d) Pirmsklīniskās un/vai klīniskās izpētes pārskatos jāpaskaidro visu to iesniegto datu nozīme, kas attiecas uz produktu, kurš atšķiras no produkta, kas paredzēts tirdzniecībai. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgām zālēm, par ko iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums, kaut arī starp tām pastāv atšķirības.

e) Pieredzei, kas gūta pēc tam, kad laistas tirgū citas zāles, kuras satur tos pašus komponentus, ir īpaša nozīme, un pieteikuma iesniedzējiem īpaši jāizskata šis jautājums.

2. ĻOTI LĪDZĪGAS ZĀLES

a) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta i) daļa (ļoti līdzīgas zāles), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus ar nosacījumu, ka oriģinālās tirdzniecības atļaujas turētājs pieteikuma iesniedzējam ir piekritis izmantot savstarpējas norādes uz turētāja iesniegto 4. un 5. moduļa saturu.

b) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļa (ļoti līdzīgas zāles, t. i., patentētie medikamenti), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus un datus, kas parāda biopieejamību un bioekvivalenci ar oriģinālajām zālēm ar nosacījumu, ka oriģinālās zāles nav bioloģiskas izcelsmes zāles (sk. II daļas 4. punktu "Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles").

Attiecībā uz šiem produktiem pirmsklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos galveno uzmanību pievērš šādiem elementiem:

— pamatojums, kādēļ tiek pieprasīta ļoti liela līdzība;

— kopsavilkums par piemaisījumiem, kas atrodami tās (to) aktīvās (–o) vielas(–u), kā arī gatavo zāļu sērijās (un attiecīgā gadījumā sadalīšanās produkti, kas rodas glabāšanas laikā), kuras iecerēts izmantot tirgū laižamajā produktā, un šo piemaisījumu novērtējums;

— bioekvivalences pētījumu novērtējums vai pamatojums šādu pētījumu neveikšanai attiecībā uz pamatnostādnēm par "Biopieejamības un bioekvivalences izpēti";

— atjaunināta publicētā literatūra, kas attiecas uz vielu un konkrēto pieteikumu. Var būt pieņemami, ka šādā nolūkā anotē rakstus no profesionālajiem žurnāliem;

— jebkurš apgalvojums zāļu aprakstā, par ko nav zināms vai par ko nevar secināt no zāļu raksturīgajām pazīmēm un/vai to terapeitiskās grupas, jāaplūko pirmsklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos un jāpamato ar publicēto literatūrā un/vai papildu pētījumiem.

— attiecīgā gadījumā pieteikuma iesniedzējam, ja tā pieteikums attiecas uz ļoti lielu līdzību, jāsniedz papildu dati, lai pierādītu dažādu atļautās aktīvās vielas sāļu, esteru vai atvasinājumu drošības un iedarbīguma īpašību līdzvērtīgumu.

3. ĪPAŠĀS SITUĀCIJĀS VAJADZĪGIE PAPILDU DATI

Ja ļoti līdzīgu zāļu aktīvā viela satur vienu un to pašu ārstniecisko sastāvdaļu, ko oriģinālais atļautais produkts, kas saistīts ar atšķirīgu sāļa/estera kompleksu/atvasinājumu, pierāda, ka sastāvdaļu farmakokinētikā, farmakodinamikā un/vai toksicitātē nav izmaiņu, kas varētu mainīt drošības/iedarbīguma raksturojumu. Ja izmaiņas ir, šo savienojumu uzskata par jaunu aktīvo vielu.

▼M2

Ja zāles paredzētas citādai terapeitiskai lietošanai vai zāļu forma ir citāda vai tās paredzēts lietot citādos veidos un devās, vai zāļu devas ir atšķirīgas, sniedz attiecīgu toksikoloģisko un farmakoloģisko testu un/vai klīniskās izpētes rezultātus.

4. LĪDZĪGAS BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļas noteikumi var būt nepietiekami. Ja ar informāciju, kas vajadzīga par ļoti līdzīgiem produktiem (patentētie medikamenti), nevar pierādīt divu bioloģiskas izcelsmes zāļu līdzīgo būtību, sniedz papildu datus, jo īpaši toksikoloģisko un klīnisko raksturojumu.

Ja neatkarīgs pieteikuma iesniedzējs pēc datu aizsardzības perioda beigām iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikumu šā pielikuma I daļas 3.2 punktā noteiktām bioloģiskas izcelsmes zālēm, par ko ir dota atsauce uz oriģinālajām zālēm, kam Kopienā ir piešķirta tirdzniecības atļauja, piemēro šādu pieeju.

— Iesniedzamā informācija neierobežojas ar 1., 2. un 3. moduli (farmaceitiskie, ķīmiskie un bioloģiskie dati), ko papildina ar datiem par bioekvivalenci un biopieejamību. Papildu datu veidu un apjomu (t. i., toksikoloģiskie un citi pirmsklīniskās un attiecīgas klīniskās izpētes dati) nosaka katrā gadījumā atsevišķi saskaņā ar attiecīgajām zinātniskajām pamatnostādnēm.

— Bioloģiskas izcelsmes zāļu dažādības dēļ nepieciešamību pēc noteiktiem 4. un 5. modulī paredzētiem pētījumiem nosaka kompetentā iestāde, ņemot vērā katru atsevišķu zāļu īpašās raksturīgās pazīmes.

Vispārīgie piemērojamie principi, ņemot vērā konkrēto bioloģiskas izcelsmes zāļu raksturīgās pazīmes, ir norādīti pamatnostādnēs, ko publicējusi Aģentūra. Gadījumā, ja sākotnēji atļautajām zālēm ir vairāk par vienu indikāciju, to zāļu iedarbīgums un drošība, uz kurām attiecas pieteikums par līdzīgumu, ir jāpamato vai vajadzības gadījumā atsevišķi jāpierāda katra indikācija, uz kuru attiecas pieteikums.

5. ZĀLES AR NEMAINĪGU SASTĀVU

Pieteikumi, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta b) apakšpunkts, attiecas uz tādām jaunām zālēm, kas pagatavotas no vismaz divām aktīvajām vielām un kas nav iepriekš atļautas kā zāles ar nemainīgu sastāvu.

Attiecībā uz šādiem pieteikumiem iesniedz pilnīgu dokumentāciju (1. līdz 5. modulis) par zālēm ar nemainīgu sastāvu. Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par ražošanas vietu un iespējamo ierosinātāju drošības novērtējumu.

6. DOKUMENTĀCIJA PIETEIKUMIEM ĀRKĀRTAS APSTĀKĻOS

Ja pieteikuma iesniedzējs atbilstīgi 22. pantā norādītajam var pierādīt, ka nespēj sniegt visaptverošus datus par iedarbīgumu un drošību pareizas lietošanas apstākļos, tāpēc ka:

— indikācijas, kam attiecīgās zāles ir paredzētas, sastopamas tik reti, ka nevar gaidīt, lai pieteikuma iesniedzējs sniegtu visaptverošus pierādījumus, vai

— visaptverošu informāciju nevar sniegt pašlaik uzkrātās zinātniskās pieredzes dēļ, vai

— šādas informācijas vākšana būtu pretrunā vispārpieņemtiem medicīnas ētikas principiem,

▼M2

tirdzniecības atļaujas var piešķirt, ievērojot noteiktas īpašas saistības.

Šīs saistībās var iekļaut:

— kompetentās iestādes noteiktajā laikā pieteikuma iesniedzējs pabeidz noteikto pētījumu programmu, kuras rezultāti būs atkārtota ieguvumu/riska novērtējuma pamatā,

— attiecīgās zāles drīkst pārdot tikai ar ārsta recepti, un dažos gadījumos to var lietot tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā, iespējams, slimnīcā, un attiecībā uz radiofarmaceitisku preparātu uzraudzību veic pilnvarota persona,

— lietošanas instrukcija un visa medicīniska informācija vērš ārsta uzmanību uz to, ka par attiecīgajā zālēm pieejamie dati dažos precizētos aspektos vēl nav pietiekami.

7. JAUKTIE TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIETEIKUMI

Jaukti tirdzniecības atļaujas pieteikumi ir tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācija, ja 4. un/vai 5. modulis sastāv no ziņojumiem par ierobežotu pirmsklīnisko un/vai klīnisko izpēti, ko veicis pieteikuma iesniedzējs, un bibliogrāfiskām norādēm. Visi pārēji moduļi atbilst šā pielikuma I daļā aprakstītajai struktūrai. Kompetentā iestāde akceptē pieteikuma iesniedzēja piedāvāto formu, katru gadījumu izskatot atsevišķi.

III DAĻA

SPECIFISKAS ZĀLES

Šajā daļā ir noteiktas īpašas prasības attiecībā uz noteiktu zāļu īpašībām.

1. BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

1.1. **No plazmas iegūtās zāles**

Atkāpjoties no 3. moduļa noteikumiem, zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, dokumentācijas prasības, kas minētas daļā "Informācija par izejvielām un jēlvielām", attiecībā uz izejvielām, kuras ražotas no cilvēka asins/plazmas, var aizstāt ar plazmas pamatlietu, kas ir apstiprināta saskaņā ar šo daļu.

a) P r i n c i p i

Šajā pielikumā:

— plazmas pamatlieta ir no tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas atsevišķa dokumentācija, kurā sniegta sīka visa attiecīgā informācija par raksturīgajām pazīmēm cilvēka plazmai, kas kā izejviela un/vai jēlviela izmantota apakšfrakciju/starpfrakciju, palīgvielas(–u) un aktīvās(–o) vielas(–u) komponentu ražošanā, kas ir daļa zālēs vai medicīnas ierīcēs, kuras minētas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2000/70/EK (2000. gada 16. novembris), ar ko groza Padomes Direktīvu 93/42/EK par medicīniskām ierīcēm, kurās izmanto stabilus cilvēka asins vai cilvēka asins plazmas atvasinājumus ([1]),

([1]) OV L 313, 13.12.2000., 22. lpp.

▼M2

— katrs cilvēka plazmas frakcionēšanas/apstrādes centrs vai iestāde sagatavo un atjaunina plazmas pamatlietā minēto attiecīgās detalizētās informācijas kopumu,

— plazmas pamatlietu Aģentūrai vai kompetentajai iestādei iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs. Ja tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs nav plazmas pamatlietas turētājs, plazmas pamatlietu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam vai tirdzniecības atļaujas turētājam, lai varētu to iesniegt kompetentajai iestādei. Katrā ziņā pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs uzņemas atbildību par zālēm,

— kompetentā iestāde, kas novērtē tirdzniecības atļaujas pieteikumu, pirms lēmuma pieņemšanas sagaida, līdz Aģentūra izdod sertifikātu,

— tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas attiecas uz komponentu, kurš iegūs no cilvēka plazmas, vienmēr atsaucas uz plazmas pamatlietu par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela.

b) Saturs

Saskaņā ar 109. panta noteikumiem, kurā grozījumi izdarīti ar Direktīvu 2002/98/EK, ar ko nosaka prasības donoriem un donoru nodoto materiālu testēšanai, plazmas pamatlietā iekļauj informāciju par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela, un konkrēti par šādiem jautājumiem:

1) plazmas izcelsme:

i) informācija par centriem vai iestādēm, kur savāc asinis/plazmu, tostarp par inspekcijām un apstiprinājumu, kā arī epidemioloģiskie dati par infekcijām, ko pārnēsā ar asinīm,

ii) informācija par centriem vai iestādēm, kur veic donoru materiālu un plazmas fondu testēšanu, iekļaujot arī datus par inspekcijām un apstiprinājumu,

iii) asins/plazmas donoru izvēles/izslēgšanas kritēriji,

iv) izmantotā sistēma, kas nodrošina, ka var izsekot katra donora nodotā materiāla ceļu no asins/plazmas savākšanas līdz gatavajam produktam un otrādi;

2) plazmas kvalitāte un drošība:

i) atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijām,

ii) asins/plazmas materiālu un fondu testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, arī informācija par testa metodēm un attiecībā uz plazmas fondu – validācijas dati par izmantotajiem testiem,

iii) asins un plazmas savākšanai lietoto maisiņu tehniskais raksturojums, arī informācija par lietoto antikoagulanta šķīdumu,

iv) plazmas glabāšanas un transportēšanas apstākļi,

▼M2

v) veiktās inventarizācijas procedūras un/vai karantīnas periods,

vi) plazmas fonda raksturojums;

3) izmantotā sistēma, kas nosaka no plazmas iegūto zāļu ražotāja un/vai plazmas frakcionētāja/apstrādātāja, no vienas puses, un asins/plazmas savākšanas un testēšanas centru vai iestāžu, no otras puses, mijiedarbības nosacījumus un specifikācijas, par ko panākta vienošanās.

Papildus tam plazmas pamatlietā iekļauj to zāļu sarakstu, uz kurām plazmas pamatlieta attiecas, neatkarīgi no tā, vai zālēm ir piešķirta tirdzniecības atļauja vai arī šādas atļaujas piešķiršana ir procesā, arī par zālēm, kas minētās 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm.

c) Novērtēšana un sertificēšana

— Par vēl neatļautām zālēm tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs kompetentajai iestādei iesniedz pilnīgu dokumentāciju un atsevišķu plazmas pamatlietu, ja tāda jau nav iesniegta.

— Plazmas pamatlietu zinātniski un tehniski novērtē Aģentūra. Ja novērtējums ir pozitīvs, par plazmas pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem, un arī novērtējuma ziņojumu. Izdotais sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Plazmas pamatlietu atjaunina un katru gadu sertificē atkārtoti.

— Vēlāk veiktās izmaiņas plazmas pamatlietas noteikumos jānovērtē atbilstoši procedūrai, kas noteikta Komisijas Regula (EK) Nr. 542/95 ([1]) par izmaiņu izskatīšanu tirdzniecības atļaujas nosacījumos, uz ko attiecas Padomes Regula (EEK) Nr. 2309/93 (1993. gada 22. jūlijs), ar ko nosaka kārtību, kā Kopienā apstiprina un pārrauga cilvēkiem paredzētas zāles un veterinārās zāles, kā arī izveido Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūru ([2]). Šo izmaiņu novērtēšanas nosacījumi ir noteikti Regulā (EK) Nr. 1085/2003.

— Otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu plazmas pamatlietas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas.

([1]) OV L 55, 11.3.1995., 15. lpp.
([2]) OV L 214, 24.8.1993., 1. lpp.

▼M2

— Ja plazmas pamatlieta attiecas tikai uz tām no asins/plazmas iegūtajām zālēm, kuru tirdzniecības atļauja ir derīga tikai vienā dalībvalstī, tad, atkāpjoties no šā punkta (novērtēšana un sertifikācija) otrā ievilkuma noteikumiem, minētās plazmas pamatlietas zinātnisko un tehnisko novērtējumu veic šīs dalībvalsts kompetentā iestāde.

1.2. **Vakcīnas**

Attiecībā uz cilvēkiem paredzētām vakcīnām, atkāpjoties no 3. moduļa "Aktīvā(–ās) viela(–as)" noteikumiem, ja izmanto vakcīnas antigēnu pamatlietas sistēmu, piemēro šādas prasības.

Tādas vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas nav paredzēta cilvēkiem, jāiekļauj katra tā vakcīnas antigēna pamatlieta, kurš ir šīs vakcīnas aktīvā viela.

a) P r i n c i p i

Šajā pielikumā:

— vakcīnas antigēnu pamatlieta ir atsevišķa vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas daļa, kurā ietverta visa attiecīgā informācija par to aktīvo vielu bioloģiskajām, farmaceitiskajām un ķīmiskajām īpašībām, kas ir šo zāļu sastāvdaļa. Atsevišķā sastāvdaļa var attiekties uz vienu vai vairākām monovakcīnām un/vai kombinētajām vakcīnām, ko iesniedz viens un tas pats pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs.

— Vakcīna var saturēt vienu vai vairākus atšķirīgus vakcīnas antigēnus. Vakcīnā ir tikpat daudz aktīvās(–o) vielas(–u), cik vakcīnas antigēna(–u).

— Kombinēta vakcīna satur vismaz divus atšķirīgus vakcīnas antigēnus, kas aizsargā no vienas vai vairākām infekcijas slimībām.

— Monovakcīna ir tāda, kas satur vienu vakcīnas antigēnu, kas aizsargā no vienas infekcijas slimības.

b) S a t u r s

Vakcīnas antigēnu pamatlietā ietver šādu informāciju no 3. moduļa attiecīgās daļas (Aktīvā viela) par "Kvalitātes datiem", kā noteikts šā pielikuma I daļā.

Aktīvā viela

1. Vispārīga informācija, tostarp atbilstība attiecīgajai(–ajām) Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(–ām).

2. Informācija par aktīvās vielas ražošanu. Šajā sadaļā jāietver ražošanas procesa apraksts, informācija par izejvielām un jēlvielām, īpašiem pasākumiem saistībā ar TSE un iespējamo ierosinātāju drošības novērtējumu, kā arī iekārtām un aprīkojumu.

3. Aktīvās vielas raksturojums

4. Aktīvās vielas kvalitātes kontrole

5. References standarti un materiāli

6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

7. Aktīvās vielas stabilitāte

▼M2

c) Novērtēšana un sertificēšana

— Par jaunām vakcīnām, kas satur jaunu vakcīnas antigēnu, pieteikuma iesniedzējs kompetentai iestādei iesniedz pilnīgu tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, iekļaujot visas vakcīnas antigēnu pamatlietas par katru atsevišķu vakcīnas antigēnu, kas ir jaunās vakcīnas daļa, ja šāda atsevišķa vakcīnas antigēna pamatlieta jau nav iesniegta. Aģentūra veic visu vakcīnas antigēnu pamatlietu zinātnisko un tehnisko novērtējumu. Ja novērtējums ir pozitīvs, par katru vakcīnas antigēnu pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Eiropas tiesību aktiem, un arī novērtējuma ziņojumu. Sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Pirmā ievilkuma noteikumi attiecas arī uz visām vakcīnām, kas sastāv no jaunas vakcīnas antigēnu kombinācijas, neatkarīgi no tā, vai viens vai vairāki šie vakcīnas antigēni ir Kopienā jau atļautu vakcīnu daļa.

— Aģentūra saskaņā ar Komisijas Regulā (EK) Nr. 1085/2003 noteikto procedūru zinātniski un tehniski novērtē satura izmaiņas, kas veiktas Kopienā atļautas vakcīnas antigēnu pamatlietā. Ja novērtējums ir pozitīvs, Aģentūra par vakcīnas antigēnu pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem. Izdotais sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Ja vakcīnas antigēnu pamatlieta attiecas tikai uz vakcīnu, kam tirdzniecības atļauja nav/netiks piešķirta saskaņā ar Kopienas procedūru, tad, atkāpjoties no šā punkta (novērtēšana un sertificēšana) pirmā, otrā un trešā ievilkuma noteikumiem un ar nosacījumu, ka atļautajā vakcīnā ietilpst vakcīnas antigēni, kas nav novērtēti saskaņā ar Kopienas procedūru, minētās vakcīnas antigēnu pamatlietas un no tās izrietošo izmaiņu zinātnisko un tehnisko novērtējumu veic valsts kompetentā iestāde, kas piešķīrusi tirdzniecības atļauju.

— Otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu vakcīnas antigēnu pamatlietas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas.

2. RADIOFARMACEITISKIE PRODUKTI UN PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceitiskie produkti**

Šajā nodaļā pieteikumiem, kuru pamatā ir 6. panta 2. punkts un 9. pants, iesniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādu īpašu informāciju.

3. *modulis*

a) Attiecībā uz radiofarmaceitisko komplektu, kam ražotājs pēc piegādes veic radioaktīvo iezīmēšanu, aktīvo vielu uzskata par preparāta daļu, kurai paredzēts nest vai saistīt radionuklīdu. Radiofarmaceitisko komplektu ražošanas metodes aprakstā iekļauj informāciju par komplekta ražošanu un informāciju par ieteicamo galīgo apstrādi, kurā iegūst radiofarmaceitisko produktu. Vajadzīgās radionuklīda specifikācijas attiecīgā gadījumā apraksta saskaņā ar Eiropas Farmakopejas vispārīgo monogrāfiju vai īpašajām monogrāfijām. Turklāt apraksta visus savienojumus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā. Apraksta arī radioaktīvi iezīmētā savienojuma struktūru.

▼M2

Attiecībā uz radionuklīdiem apraksta attiecīgās kodolreakcijas.

Ģeneratorā par aktīvajām vielām uzskata gan primāros, gan sekundāros radionuklīdus.

b) Norāda radionuklīda īpašības, izotopa identitāti, iespējamos piemaisījumus, nesēju, lietošanu un konkrēto iedarbību.

c) Izejvielas ietver apstarošanas mērķa izejvielas.

d) Sniedz apsvērumus par ķīmisko/radioķīmisko tīrību un tās saistību ar bioloģisko sadalījumu.

e) Apraksta radionuklīda tīrību, radioķīmisko tīrību un īpašo aktivitāti

f) Attiecībā uz ģeneratoriem jānorāda informācija par primāro un sekundāro radionuklīdu testiem. Attiecībā uz ģeneratoru eluātiem sniedz informāciju par primāro radionuklīdu un citu ģeneratora sistēmas komponentu testiem.

g) Prasību izteikt aktīvo vielu saturu ar aktīvo vienību masu attiecina tikai uz radiofarmaceitisko preparātu iepakojumiem. Attiecībā uz radionuklīdiem radioaktivitāti izsaka bekerelos konkrētā dienā un vajadzības gadījumā – laikā, norādot laika zonu. Norāda radiācijas veidu.

h) Attiecībā uz komplektiem gatavo zāļu specifikācijās iekļauj zāļu iedarbīguma testus pēc radioaktīvās iezīmēšanas. Iekļauj atbilstīgas radioaktīvi iezīmētā savienojuma radioķīmiskās un radionuklīda tīrības pārbaudes. Identificē un nosaka visus materiālus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā.

i) Sniedz informāciju par radionuklīdu ģeneratoru, radionuklīdu komplektiem un radioaktīvi iezīmētu produktu stabilitāti. Dokumentē vairāku devu pudelītēs iepakotu radiofarmaceitisko produktu stabilitāti lietošanas laikā.

4. *modulis*

Toksicitāti vēlams saistīt ar radiācijas devu. Diagnozē tās ir radiofarmaceitisko produktu lietošanas sekas; terapijā – vēlamā īpašība. Tādēļ radiofarmaceitisko preparātu drošības un iedarbīguma novērtējumā pievēršas prasībām attiecībā uz zālēm un radiācijas dozimetrijas aspektiem. Dokumentē radiācijas iedarbību uz orgāniem/audiem. Absorbētās radiācijas devas novērtējumu aprēķina saskaņā ar konkrētu starptautiski atzītu sistēmu atbilstoši konkrētajam lietošanas veidam.

5. *modulis*

Attiecīgā gadījumā sniedz klīniskās izpētes rezultātus, kas citādi pamatoti klīniskās izpētes pārskatos.

2.2. **Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai**

Radiofarmaceitiskam prekursoram, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai, galvenais mērķis ir sniegt informāciju par iespējamām vājas radioaktīvās iezīmēšanas iedarbības sekām vai *in vivo* radioaktīvi iezīmēta konjugāta disociāciju, t. i., par jautājumiem, kas saistīti ar iedarbību, ko pacientam rada brīvie radionuklīdi. Turklāt jāsniedz arī attiecīgā informācija par arodapdraudējumu, t. i., radiācijas iedarbību uz slimnīcas personālu un vidi.

▼M2

Jo īpaši attiecīgā gadījumā norāda šādu informāciju.

3. *modulis*

Attiecīgā gadījumā 3. moduļa noteikumi atbilstīgi iepriekš noteiktajam (a) līdz i) ievilkums) attiecas uz radiofarmaceitisko prekursoru reģistrāciju.

4. *modulis*

Sniedz tādu pētījumu rezultātus par vienreizējas devas un atkārtotas devas toksicitāti, kas veikti saskaņā ar Padomes Direktīvu 87/18/EEK un 88/320/EEK noteikumiem par labu laboratorijas praksi, ja vien nav pamatoti rīkoties citādi.

Šajā konkrētajā gadījumā mutagenitātes pētījumi ar radionuklīdu nav uzskatāmi par derīgiem.

Sniedz informāciju par attiecīgā "aukstā" nuklīda ķīmisko toksicitāti un dispozīciju.

5. *modulis*

No paša prekursora klīniskās izpētes iegūtā klīniskā informācija nav uzskatāma par nozīmīgu attiecībā uz konkrēto prekursoru, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai.

Tomēr sniedz informāciju, kas pierāda radiofarmaceitiskā prekursora lietderību, ja tas ir piesaistīts attiecīgajām nesējmolekulām.

3. HOMEOPĀTISKĀS ZĀLES

Šajā iedaļā ietverti īpaši noteikumi par 3. un 4. moduļa piemērošanu 1. panta 5. punktā noteiktajām homeopātiskajām zālēm.

3. modulis

3. moduļa noteikumi attiecas uz dokumentiem, kas iesniegti saskaņā ar 15. pantu, 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotajai reģistrācijai, kā arī uz dokumentiem citu 16. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu reģistrācijai ar turpmākām izmaiņām.

a) Terminoloģija

Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā aprakstītās homeopātiskās izejvielas nosaukumam latīņu valodā jāsaskan ar Eiropas Farmakopejā lietoto nosaukumu latīņu valodā vai, ja tur tāda nav – dalībvalsts oficiālajā farmakopejā. Attiecīgā gadījumā sniedz katrā dalībvalstī izmantoto(–os) tradicionālo(–os) nosaukumu(–us).

b) Izejmateriālu kontrole

Ar pieteikumu kopā iesniegtos datus un dokumentus par izejvielām, t. i., par visiem materiāliem, tostarp jēlvielām un starpsavienojumiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, papildina ar datiem par homeopātisko izejvielu.

▼**M2**

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz visām izejvielām un jēlvielām, kā arī uz ražošanas procesa starpposmiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas iekļaujams gatavajās zālēs. Ja iespējams, ir vajadzīga iekļaujamā galīgā atšķaidījuma noteikšana, ja sastāvā ir toksiski komponenti un ja kvalitāti nevar kontrolēt augstās atšķaidījuma pakāpes dēļ. Katrs ražošanas procesa solis no izejvielām līdz galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, ir pilnībā jāapraksta.

Ja ir iekļauti atšķaidījumi, šie atšķaidīšanas soļi jāveic saskaņā ar homeopātiskās ražošanas metodēm, kas noteiktas Eiropas Farmakopejas attiecīgajā monogrāfijā vai, ja tur tādu nav –dalībvalsts oficiālajā farmakopejā.

c) Gatavo zāļu kontroles testi

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz gatavajām homeopātiskajām zālēm; jebkurš izņēmums pieteikuma iesniedzējam ir pienācīgi jāpamato.

Identificē un nosaka visus toksikoloģiski nozīmīgos komponentus. Ja var pamatot, ka visu toksikoloģiski nozīmīgo komponentu identificēšana un/vai noteikšana nav iespējama, piem., to atšķaidījuma gatavajās zālēs dēļ, kvalitāti pierāda ar ražošanas un atšķaidīšanas procesa pilnīgu validāciju.

d) Stabilitātes testi

Jāpierāda gatavo zāļu stabilitāte. Homeopātisko izejvielu stabilitātes dati parasti ir attiecināmi uz atšķaidījumiem/saberzto masu, ko no tām iegūst. Ja aktīvās vielas identifikācija vai noteikšana nav iespējama atšķaidījuma pakāpes dēļ, var ņemt vērā zāļu formas stabilitātes datus.

4. modulis

4. moduļa noteikumi attiecas uz 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotu reģistrāciju ar papildu specifikācijām.

Visa trūkstošā informācija jāpamato, piem., pamatojums jāsniedz par to, kādēļ pieņemama drošības līmeņa pierādījums ir pieņemams, kaut arī nav dažu pētījumu.

4. AUGU IZCELSMES ZĀLES

Augu izcelsmes zāļu reģistrācijas pieteikumos sniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādas konkrētas ziņas.

3. modulis

3. moduļa noteikumi, tostarp atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(–ām), attiecas uz augu izcelsmes zāļu reģistrāciju. Ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniegts pieteikums.

▼M2

Izskata šādus augu izcelsmes zālēm specifiskus aspektus.

1) Augu izcelsmes vielas un augu izcelsmes preparāti

Šajā pielikumā termini “augu izcelsmes vielas un preparāti” ir pielīdzināti terminiem “augu izcelsmes zāles un preparāti”, kas definēti Eiropas Farmakopejā.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes vielas definīciju, citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes preparāta definīciju, augu izcelsmes vielas attiecību pret augu izcelsmes preparātu, ekstrakcijas šķīdinātāju(–us), citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Lai attiecīgā gadījumā dokumentētu augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) struktūru, norāda fizikālo formu, to komponentu aprakstu, kuru terapeitiskā iedarbība ir zināma, vai marķieru (molekulformula, relatīvā molekulmasa, struktūrformula, arī relatīvā un absolūtā stereoķīmija, molekulformula un relatīvā molekulmasa) aprakstu, kā arī cita(–u) komponenta(–u) aprakstu.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes vielas ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu piegādātāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes vielas ražošanā/savākšanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes preparāta ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu ražotāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes preparāta ražošanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas ražošanas procesa un procesa vadības aprakstu sniedz informāciju, lai pienācīgi aprakstītu augu ražošanu un augu savākšanu, arī ārstniecības augu ģeogrāfisko izcelsmi un audzēšanas, novākšanas, kaltēšanas un glabāšanas apstākļus.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta ražošanas procesa un procesa kontroles aprakstu sniedz informāciju, kas pienācīgi apraksta augu izcelsmes preparāta ražošanas procesu, arī apstrādes, šķīdinātāju un reaģentu, attīrīšanas posmu un standartizācijas aprakstus.

Attiecībā uz ražošanas procesa uzlabošanu attiecīgā gadījumā sniedz konspektīvu pārskatu par augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) apstrādi, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) fitoķīmiskā sastāva salīdzināšanas rezultātus, kas izmantoti bibliogrāfiskajos datos, ar augu izcelsmes vielu(–ām) un augu izcelsmes preparātu(–iem), kas kā aktīvā(–ās) viela(–as) ietilpst augu izcelsmes zālēs, par ko iesniegts pieteikums.

▼M2

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas struktūras un citu raksturlielumu izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par botānisko, makroskopisko, mikroskopisko, fitoķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta struktūras un citu raksturlielumu izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par fitoķīmisko un fizikālķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) specifikācijas.

Attiecīgā gadījumā norāda augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) analītiskās procedūras.

Attiecībā uz analītisko procedūru validāciju attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par analītisko validāciju, iekļaujot augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) testēšanā izmantoto analītisko procedūru eksperimentālos datus.

Attiecībā uz sēriju analīzi attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) sēriju un sēriju analīžu rezultātu aprakstu, arī par farmakopejā iekļautajām vielām.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) specifikāciju pamatojumu.

Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par augu izcelsmes vielas(–u) un augu izcelsmes preparāta(–u) testēšanā izmantotajiem references standartiem vai materiāliem.

Ja augu izcelsmes viela vai augu izcelsmes preparāts ir iekļauts monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta izdotu atbilstības sertifikātu.

2) Augu izcelsmes zāles

Attiecībā uz zāļu formas izstrādi jāsniedz konspektīvs pārskats par augu izcelsmes zāļu izstrādi, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko produktu fitoķīmiskā sastāva salīdzināšanas rezultātus, kas izmantoti bibliogrāfiskajos datos, ar augu izcelsmes zālēm, par ko iesniegts pieteikums.

5. ZĀLES RETI SASTOPAMU SLIMĪBU ĀRSTĒŠANAI

— Attiecībā uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai Regulas (EK) Nr. 141/2000 nozīmē var piemērot II daļas 6. punkta vispārīgos noteikumus (ārkārtas apstākļi). Tādā gadījumā pieteikuma iesniedzējs pirmsklīniskās un klīniskās izpētes kopsavilkumos pamato iemeslus, kādēļ nav iespējams sniegt pilnīgu informāciju, un pamato attiecīgo zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai ieguvumu/riska attiecību.

— Ja tādas tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs, kas attiecas uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, atsaucas uz 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļas noteikumiem un šā pielikuma II daļas 1. punktu (plaša lietošana medicīnā), atkāpjoties no tiem saskaņā ar šīs direktīvas 5. panta noteikumiem sistemātisko un dokumentēto attiecīgās vielas lietošanu var attiecināt uz minētās vielas lietošanu.

▼M9

IV DAĻA

JAUNIEVIESTĀS TERAPIJAS ZĀLES

1. IEVADS

Jaunievestās terapijas zāļu, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta a) apakšpunktā, tirdzniecības atļaujas pieteikumi jāaizpilda atbilstīgi šā pielikuma I daļā aprakstītajām prasībām (1., 2., 3., 4. un 5. modulis).

Attiecībā uz bioloģiskajām zālēm ir spēkā 3., 4. un 5. moduļa tehniskās prasības, un tās aprakstītas šā pielikuma I daļā. Šīs daļas 3., 4. un 5. iedaļā aprakstītās īpašās prasības attiecībā uz jaunievestās terapijas zālēm paskaidro, kā I daļas prasības piemēro jaunievestās terapijas zālēm. Turklāt, vajadzības gadījumā un ņemot vērā jaunievestās terapijas zāļu specifiskās īpašības, ir noteiktas papildu prasības.

Tā kā jaunievestās terapijas zālēm piemīt specifiskas īpašības, var izmantot uz risku balstītu pieeju, lai noteiktu kvalitātes, pirmsklīnisko un klīnisko datu apjomu, kas jāiekļauj tirdzniecības atļaujas pieteikumā, ņemot vērā zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz zāļu kvalitāti, nekaitīgumu un efektivitāti un ir minētas sadaļas "Ievads un vispārīgie principi" 4. punktā.

Riska analīze var attiekties uz visu izstrādes gaitu. Riska faktori, kas būtu jāapsver, var būt, piemēram, šūnu izcelsme (autologas, alogēnas, ksenogēnas), vairošanās un/vai diferencēšanās spēja, spēja izraisīt imūnreakciju, šūnu manipulācijas līmenis, šūnu kombinēšana ar bioaktīvajām molekulām vai struktūrmateriāliem, gēnu terapijas zāļu veids, *in vivo* lietotu vīrusu vai mikroorganismu replikācijas spēja, nukleīnskābju sekvences vai gēnu integrācijas pakāpe genomā, ilgtermiņa iedarbība, onkoģenēzes risks un ievadīšanas vai lietošanas veids.

Riska analīzē var ņemt vērā arī attiecīgos pieejamos pirmsklīniskos un klīniskos datus vai pieredzi ar citām saistītām jaunievestās terapijas zālēm.

Visas atkāpes no šajā pielikumā minētajām prasībām ir zinātniski jāpamato pieteikuma dokumentācijas 2. modulī. Ja piemēro iepriekš aprakstīto riska analīzi, tā jāiekļauj un jāapraksta 2. modulī. Šajā gadījumā norāda izmantoto metodiku, konstatēto risku veidu un apraksta uz risku balstītas pieejas ietekmi uz izstrādes un vērtēšanas programmu, kā arī norāda tās atkāpes no šajā pielikumā paredzētajām prasībām, kuras izraisījusi riska analīze.

2. DEFINĪCIJAS

Šajā pielikumā papildus Regulā (EK) Nr. 1394/2007 noteiktajām definīcijām izmanto definīcijas, kas minētas 2.1. un 2.2. iedaļā.

2.1. **Gēnu terapijas zāles**

Gēnu terapijas zāles ir bioloģiskas zāles, kurām raksturīgas šādas īpašības:

a) to sastāvā ir aktīvā viela, kura satur rekombinēto nukleīnskābi vai sastāv no tās, kuru lieto vai ievada cilvēkiem, lai regulētu, labotu, aizstātu, pievienotu vai dzēstu gēnu sekvenci;

▼M9

b) to terapeitiskais, profilaktiskais vai diagnostikas efekts ir tieši saistīts ar tajās esošās rekombinētās nukleīnskābes sekvenci vai šīs sekvences ģenētiskās ekspresijas produktu.

Vakcīnas pret infekcijas slimībām nav gēnu terapijas zāles.

2.2. **Somatisko šūnu terapijas zāles**

Somatisko šūnu terapijas zāles ir bioloģiskas zāles, kurām raksturīgas šādas īpašības:

a) tās satur vai sastāv no šūnām vai audiem, ar kuriem ir veiktas būtiskas manipulācijas, lai mainītu bioloģiskos raksturlielumus, fizioloģiskās funkcijas vai struktūrīpašības, kas būtiskas saistībā ar paredzēto klīnisko izmantojumu, vai no šūnām un audiem, kurus nav paredzēts lietot tai(-tām) pašai(-ām) būtiskajai(-ām) funkcijai(-ām) saņēmēja un donora organismā;

b) tās tiek pozicionētas kā zāles, kurām piemīt tādas īpašības vai kuras lieto vai ievada cilvēkiem, slimības ārstēšanas, profilakses vai diagnosticēšanas nolūkā, izmantojot zāļu šūnu vai audu farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību.

Būtiskās manipulācijas, kas minētas a) apakšpunktā, nav manipulācijas, kas uzskaitītas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 I pielikumā.

3. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 3. MODULI

3.1. **Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunievestās terapijas zālēm**

Tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz aprakstu par izsekojamības sistēmu, kuru tas plāno izveidot un uzturēt, lai nodrošinātu atsevišķu zāļu un tā izejvielu un jēlvielu izsekojamību, tostarp visu vielu, kas nonāk saskarē ar šūnām vai audiem, ko tas var saturēt, izsekojamību iegūšanas, ražošanas, iepakošanas, uzglabāšanas, pārvadāšanas un piegādes slimnīcai, iestādei vai privātpraksei, kur produkts tiek izmantots, laikā.

Izsekojamības sistēma papildina un ir saskaņā ar nosacījumiem, ko attiecībā uz cilvēka šūnām un audiem, kas nav asins šūnas, paredz Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/23/EK ([1]) un ko attiecībā uz cilvēka asins šūnām paredz Direktīva 2002/98/EK.

3.2. **Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm**

3.2.1. *Ievads. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas*

3.2.1.1. Gēnu terapijas zāles, kas satur rekombinētās nukleīnskābes sekvenci(-es) vai ģenētiski modificētu(-s) mikroorganismu(-s) vai vīrusu(-s).

Gatavās zāles sastāv no nukleīnskābes sekvences(-ēm) vai ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem) vai vīrusa(-iem), un tās ir galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var kombinēt ar medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci.

([1]) OV L 102, 7.4.2004., 48. lpp.

▼M9

Aktīvā viela sastāv no nukleīnskābes sekvences(-ēm) vai ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem) vai vīrusa(-iem).

3.2.1.2. Gēnu terapijas zāles, kas satur ģenētiski modificētas šūnas

Gatavās zāles sastāv no ģenētiski modificētām šūnām, kas ir tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var būt kombinētas ar medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci.

Aktīvā viela sastāv no ģenētiski modificētām šūnām, kas modificētas ar kādu no 3.2.1.1. iedaļā minētajām zālēm.

3.2.1.3. Ja zāles sastāv no virālajiem vektoriem, izejvielas ir komponenti, no kuriem iegūts virālais vektors, proti, pamatvīrusa vektora sēkla vai plazmīdas, ko izmanto iesaiņojumšūnu transfekcijai, un iesaiņojumšūnu līnijas pamatšūnu banka.

3.2.1.4. Ja zāles sastāv no plazmīdām, nevirāliem vektoriem un ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem), kas nav vīrusi vai virālie vektori, izejvielas ir komponenti, ko lieto vīrusu ražojošo šūnu izveidei, proti, plazmīda, saimniekbaktērijas un rekombinēto mikrobiālo šūnu pamatšūnu banka.

3.2.1.5. Ģenētiski modificētu šūnu gadījumā izejvielas ir komponenti, ko izmanto, lai iegūtu ģenētiski modificētas šūnas, proti, izejvielas vektora ražošanai, vektors un cilvēku vai dzīvnieku šūnas. Labas ražošanas prakses principi ir spēkā no ražošanas etapa, kad bankas sistēmu izmanto, lai iegūtu vektoru.

3.2.2. *Īpašas prasības*

Papildus šā pielikuma I daļas 3.2.1. un 3.2.2. iedaļā noteiktajām prasībām ir spēkā šādas prasības:

a) sniedz informāciju par visām izejvielām, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā, tostarp produktiem, kas vajadzīgi cilvēku vai dzīvnieku šūnu ģenētiskajai modifikācijai un, vajadzības gadījumā, secīgai ģenētiski modificēto šūnu kultivēšanai un saglabāšanai, ņemot vērā to, ka attīrīšanas fāzes var nebūt;

b) attiecībā uz zālēm, kas satur mikroorganismu vai vīrusu, sniedz datus par ģenētisko modifikāciju, sekvences analīzi, virulences vājināšanos, tropismu attiecībā uz specifiskiem audiem un šūnu tipiem, šūnu cikla atkarību no mikroorganisma vai vīrusa un vecāku celma patogenitāti un raksturlielumiem;

c) dokumentācijas atbilstošajās iedaļās apraksta ar ražošanas procesu un zālēm saistītos piemaisījumus, jo īpaši replicēties spējīgu vīrusu piemaisījumus, ja vektors ir izveidots kā replicēties nespējīgs;

d) attiecībā uz plazmīdām visa zāļu uzglabāšanas termiņa laikā veic dažādu plazmīdu veidu kvantifikāciju;

e) attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām testē šūnu raksturlielumus pirms un pēc ģenētiskās modifikācijas, kā arī pirms un pēc tai sekojošas sasaldēšanas/uzglabāšanas procedūras.

Papildus īpašajām prasībām, kas attiecas uz gēnu terapijas zālēm, attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām ir spēkā kvalitātes prasības somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem (skatīt 3.3. iedaļu).

▼M9

3.3. **Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem**

3.3.1. *Ievads. Gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas*

Gatavās zāles sastāv no aktīvās vielas, un tās ir tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā un kombinēto jaunievieštās terapijas zāļu gadījumā – to galīgajā kombinācijā.

Aktīvā viela sastāv no inženierijas šūnām un/vai audiem.

Papildu vielas (piemēram, celulārie karkasi, matricas, ierīces, biomateriāli, biomolekulas un/vai citi komponenti), ko kombinē ar šūnām, kurām veiktas manipulācijas un kuras ir šo šūnu sastāvdaļa, uzskata par izejvielām, pat ja tām nav bioloģiskas izcelsmes.

Materiālus, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā (piemēram, barotnes, augšanas faktori) un kuri neveido aktīvās vielas daļu, uzskata par jēlvielām.

3.3.2. *Īpašas prasības*

Papildus šā pielikuma I daļas 3.2.1. un 3.2.2. iedaļā noteiktajām prasībām ir spēkā šādas prasības.

3.3.2.1. Attiecībā uz izejvielām:

a) sniedz kopsavilkumu par cilvēka audu un šūnu, kas izmantotas kā izejvielas, ziedošanu, ieguvi un testēšanu un to dara saskaņā ar Direktīvu 2004/23/EK. Ja izejmateriāli ir neveselas šūnas vai audi (piemēram, vēža audi), to lietošana ir jāpamato;

b) ja apvieno alogēnu šūnu populācijas, apraksta apvienošanas stratēģijas un pasākumus izsekojamības nodrošināšanai;

c) iespējamo mainīgumu, ko rada cilvēku vai dzīvnieku audi un šūnas, apraksta kā daļu no ražošanas procesa validācijas, sniedz aktīvās vielas un gatavo zāļu raksturojumu, izstrādā pārbaudes, nosakot specifikācijas un stabilitāti;

d) attiecībā uz zālēm, kas veidotas uz ksenogēno šūnu bāzes, sniedz informāciju par dzīvnieku ieguves avotu (piemēram, ģeogrāfisko izcelsmi, lopkopību, vecumu), īpašiem atlases kritērijiem, infekciju profilakses un uzraudzības pasākumiem avota/donora dzīvniekiem, dzīvnieku testēšanu attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, tostarp vertikāli pārnestajiem mikroorganismiem un vīrusiem, kā arī par pierādījumiem attiecībā uz dzīvnieku izmantošanas aprīkojuma piemērotību;

e) attiecībā uz zālēm, kas izstrādātas uz ģenētiski modificētu dzīvnieku šūnu bāzes, apraksta šūnu specifiskos raksturlielumus, kas saistīti ar ģenētisko modificēšanu. Sniedz sīku izstrādes metodes aprakstu un transgēnā dzīvnieka raksturojumu;

f) attiecībā uz šūnu ģenētisko modificēšanu, ir spēkā 3.2. iedaļā izklāstītās tehniskās prasības;

g) apraksta un pamato testēšanas režīmu visām papildu vielām (celulārajiem karkasiem, matricām, ierīcēm, biomateriāliem, biomolekulām vai citiem komponentiem), kurus kombinē ar inženierijas šūnām, kuru sastāvdaļa ir palīgvielas;

▼M9

h) attiecībā uz celulārajiem karkasiem, matricām un ierīcēm, kuras atbilst aktīvas implantējamas medicīnas ierīces definīcijai, sniedz 3.4. iedaļā pieprasīto informāciju par kombinēto jaunieviestās terapijas zāļu novērtējumu.

3.3.2.2. Ražošanas process

a) Ražošanas procesu apstiprina, lai nodrošinātu partiju un procesa viendabīgumu, šūnu iedarbības integritāti ražošanas un transportēšanas procesa laikā līdz pat lietošanai vai ievadīšanai un atbilstošu šūnu diferencēšanās pakāpi.

b) Ja šūnas audzē tieši matricā, celulārajā karkasā vai ierīcē vai tieši uz tiem, sniedz informāciju par šūnu kultivēšanas procesa validēšanu saistībā ar šūnu augšanu, iedarbību un kombinācijas integritāti.

3.3.2.3. Raksturojums un kontroles stratēģija

a) Sniedz būtisku informāciju par šūnu populācijas vai šūnu maisījuma raksturojumu, norādot identitāti, tīrību (piemēram, nejauši mikrobu pārnēsātāji un šūnu piemaisījumi), dzīvotspēju, iedarbīgumu, kariotipu, tumorogenēzi un piemērotību paredzētajam izmantojumam medicīnā. Pierāda šūnu ģenētisko stabilitāti.

b) Sniedz kvalitatīvo un, ja iespējams, kvantitatīvo informāciju par piemaisījumiem, kas saistīti ar zālēm un ražošanas procesu, kā arī par visiem materiāliem, kas varētu radīt sabrukšanas produktus ražošanas gaitā. Pamato piemaisījumu noteikšanas pakāpi.

c) Ja aktīvajai vielai vai gatavajām zālēm nevar veikt dažus testus, ko veic pirms laišanas apgrozībā, taču tos veic svarīgākajiem starpproduktiem, un/vai testus veic ražošanas gaitā, šāda rīcība ir jāpamato.

d) Ja uz šūnu bāzes veidotās zālēs kā komponenti ir bioloģiski aktīvas molekulas (piemēram, augšanas faktori, citokīni), raksturo to ietekmi uz citiem aktīvās vielas komponentiem un mijiedarbību ar tiem.

e) Ja paredzētā iedarbība ietver 3-dimensionālu struktūru, tad kā daļu no raksturojuma norāda šūnas diferencēšanās pakāpi, šūnu struktūrālo un iedarbības organizāciju un, ja nepieciešams, izveidoto ārpusšūnas matricu. Vajadzības gadījumā fizioķīmisko raksturojumu papildina ar pirmsklīniskiem pētījumiem.

3.3.2.4. Palīgvielas

Attiecībā uz palīgvielu(-ām) (piemēram, transportēšanas vides komponentiem), ko izmanto uz audu pamata izstrādātās zālēs, ir spēkā šā pielikuma I daļā noteiktās prasības jaunām palīgvielām, izņemot gadījumus, kad ir pieejami dati par šūnu vai audu un palīgvielu mijiedarbību.

3.3.2.5. Izstrādes pētījumi

Izstrādes programmas aprakstā norāda materiālu un procesa izvēli. Konkrētāk, apraksta šūnu populācijas integritāti gatavajā preparātā.

3.3.2.6. Atsauces materiāli

Dokumentē un raksturo atsauces standartu, kas attiecas un ir īpaši atbilstīgs aktīvajai vielai un/vai gatavajām zālēm.

▼M9

3.4. **Īpašas prasības attiecībā uz jaunieviestās terapijas zālēm, kas ietver ierīces**

3.4.1. *Jaunieviestās terapijas zāles, kas ietver ierīces, kā minēts Regulas Nr. 1394/2007 7. pantā*

Sniedz zāļu fizisko raksturojumu un izklāsta to iedarbību, kā arī apraksta to izstrādes metodes.

Apraksta gēnu, šūnu un/vai audu un strukturālo komponentu mijiedarbību un saderību.

3.4.2. *Kombinētas jaunieviestās terapijas zāles, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta d) apakšpunktā*

Attiecībā uz šūnām vai audiem, kas ir daļa no kombinētām jaunieviestās terapijas zālēm, ir spēkā 3.3. iedaļā minētās īpašās prasības somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem un ģenētiski modificētu šūnu gadījumā – 3.2. iedaļā minētās īpašās prasības gēnu terapijas zālēm.

Medicīnas ierīce vai aktīva implantējama medicīnas ierīce var būt aktīvās vielas sastāvdaļa. Ja medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci ražošanas, gatavo zāļu lietošanas vai ievadīšanas laikā kombinē ar šūnām, to uzskata par gatavo zāļu sastāvdaļu.

Sniedz tādu informāciju saistībā ar medicīnas ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnas ierīci (kas ir aktīvās vielas vai gatavo zāļu sastāvdaļa), kas ir būtiska kombinēto jaunieviestās terapijas zāļu novērtēšanas procesā. Šāda informācija ir:

a) informācija par medicīnas ierīces vai implantējamas medicīnas ierīces izvēli un paredzēto iedarbību, kā arī pierādījumi par ierīces saderību ar citiem zāļu komponentiem;

b) pierādījumi par medicīnas ierīces daļas atbilstību būtiskajām prasībām, kas noteiktas Padomes Direktīvas 93/42/EEK ([1]) I pielikumā, vai par aktīvas implantējamas medicīnas ierīces daļas atbilstību būtiskajām prasībām, kas noteiktas Direktīvas 90/385/EEK ([2]) I pielikumā;

c) vajadzības gadījumā – pierādījumi par medicīnas ierīces vai implantējamas medicīnas ierīces atbilstību GSE/TSE prasībām, kas noteiktas Direktīvā 2003/32/EK ([3]);

d) medicīnas ierīces daļas vai aktīvas implantējamas medicīnas ierīces daļas novērtējuma rezultāti (ja tādi ir pieejami), ko saskaņā ar Direktīvu 93/42/EEK vai Direktīvu 90/385/EEK veikusi pilnvarotā iestāde.

Pilnvarotā iestāde, kura ir veikusi šīs iedaļas d) apakšpunktā minēto novērtējumu, pēc tās kompetentās iestādes pieprasījuma, kas vērtē pieteikumu, dara pieejamu visu informāciju, kas saistīta ar tā novērtējuma rezultātiem, kas veikts saskaņā ar Direktīvu 93/42/EEK vai Direktīvu 90/385/EEK. Tā var būt informācija un dokumenti, kas iekļauti attiecīgajā atbilstības novērtējuma pieteikumā, ja minētā informācija un dokumenti attiecas uz kombinēto jaunieviestās terapijas zāļu novērtējumu kopumā.

([1]) OV L 169, 12.7.1993., 1. lpp.
([2]) OV L 189, 20.7.1990., 17. lpp.
([3]) OV L 105, 26.4.2003., 18. lpp.

▼M9

4. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 4. MODULI

4.1. **Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm**

Ņemot vērā jaunieviestās terapijas zāļu unikalitāti un to strukturālo un bioloģisko īpašību atšķirības, šā pielikuma I daļas 4. moduļa prasības attiecībā uz zāļu farmakoloģisko un toksikoloģisko testēšanu nav piemērojamas visos gadījumos. Tehniskās prasības, kas izklāstītas 4.1., 4.2. un 4.3. iedaļā, paskaidro šā pielikuma I daļas prasību piemērošanas kārtību jaunieviestās terapijas zālēm. Vajadzības gadījumā un ņemot vērā jaunieviestās terapijas zāļu specifiskās īpašības, ir noteiktas papildu prasības.

Pirmsklīniskās izpētes pārskatā iekļauj pirmsklīniskās izstrādes loģisko pamatojumu un apraksta un pamato atbilstošo sugu un modeļu (*in vitro* un *in vivo*) izvēles kritērijus. Izvēlētais(-ie) izpētes dzīvnieka(-u) modelis(-i) var būt dzīvnieks ar imūndeficītu, humanizēts dzīvnieks, inaktivēta gēna vai transgēnais dzīvnieks. Var apsvērt homologu modeļu (piemēram, pelēm tiek analizētas peles šūnas) vai slimību imitējošu modeļu izmantošanu, jo īpaši attiecībā uz imūngenicitātes un imūntoksiskuma pētījumiem.

Papildus I daļas prasībām apraksta visu strukturālo komponentu (piemēram, matricu, celulāro karkasu un ierīču) un visu papildu vielu (piemēram, šūnu produktu, biomolekulu, biovielu un ķīmisko vielu), kas ir gatavo zāļu sastāvā, nekaitīgumu, piemērotību un bioloģisko saderību. Ņem vērā to fiziskās, mehāniskās, ķīmiskās un bioloģiskās īpašības.

4.2. **Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm**

Paredzot pirmsklīnisko pētījumu apjomu un veidu, kas vajadzīgi, lai noteiktu pietiekami stingras prasības pirmsklīniskajiem nekaitīguma datiem, ņem vērā gēnu terapijas zāļu izstrādes gaitu un veidu.

4.2.1. *Farmakoloģija*

a) Nodrošina tādus *in vitro* un *in vivo* pētījumus attiecībā uz darbībām, kas saistītas ar paredzēto terapeitisko izmantojumu (proti, farmakodinamiskus pētījumus, lai pamatotu koncepcijas iedarbīgumu), izmantojot modeļus un atbilstīgas dzīvnieku sugas, kuri izstrādāti, lai pierādītu, ka nukleīnskābju sekvence sasniedz paredzēto mērķi (mērķa orgānu vai šūnas) un nodrošina paredzēto iedarbību (ekspresijas līmeni un iedarbības aktivitāti). Norāda nukleīnskābes sekvences darbības ilgumu un paredzētos dozējuma režīmus, veicot klīnisko pētījumus.

b) Mērķa selektivitāte. Ja gēnu terapijas zāles ir paredzētas selektīvai vai ierobežota mērķa iedarbībai, apraksta pētījumus, kas apstiprina iedarbības un aktivitātes specifiskumu un ilgumu mērķa šūnās un audos.

4.2.2. *Farmakokinētika*

a) Bioizkliedes pētījumos iekļauj noturības, atstarpes un mobilizācijas pārbaudes. Bioizkliedes pētījumi aplūko arī dzimumšūnas līnijas transmisijas risku.

b) Apraksta pētījumus par izplatīšanos un transmisijas risku uz trešiem organismiem, kā arī sniedz vides apdraudējuma novērtējumu, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā attiecīgo zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti to neveikšanas iemesli.

▼M9

4.2.3. *Toksikoloģija*

a) Novērtē gatavo gēnu terapijas zāļu toksiskumu. Turklāt atkarībā no zāļu veida ņem vērā aktīvās vielas un palīgvielu individuālu testēšanu un novērtē zāļu, kas saistītas ar nukleīnskābes sekvences ekspresiju un nav paredzētas fizioloģiskai iedarbībai, *in vivo* iedarbību.

b) Vienreizējās devas toksiskuma pētījumus var kombinēt ar nekaitīguma farmakoloģijas un farmakokinētikas pētījumiem, piemēram, noturības pētījumiem.

c) Atkārtotas devas toksiskuma pētījumus apraksta, ja cilvēkiem paredzēts lietot vairākas devas. Ievadīšanas veids un kārtība precīzi atspoguļo plānoto klīnisko dozējumu. Gadījumos, kad vienas devas ievadīšana cilvēkiem var radīt ilgstošu nukleīnskābju sekvences iedarbību, jāapsver atkārtoti toksiskuma pētījumi. Pētījumi var būt ilgāki nekā standarta toksiskuma pētījumi, ņemot vērā gēnu terapijas zāļu noturīgumu un paredzamos iespējamos riskus. Pētījumu ilgums ir jāpamato.

d) Veic genotoksiskuma pētījumus. Tomēr standarta genotoksiskuma pētījumus veic tikai gadījumos, kad tie ir vajadzīgi, lai testētu konkrētu piemaisījumu vai pārneses sistēmas komponentu.

e) Veic kancerogēniskuma pētījumus. Standarta kancerogēniskuma pētījumi grauzējiem mūža ilgumā nav nepieciešami. Tomēr atkarībā no zāļu veida novērtē tumoroģenētisko potenciālu attiecīgajiem *in vivo/in vitro* modeļiem.

f) Reproduktīvais un ontoģenēzes toksiskums. Veic pētījumus par ietekmi uz auglīgumu un vispārējo reproduktīvo funkciju. Apraksta embriofetālā un perinātālā toksiskuma pētījumus un dzimumšūnas līnijas transmisijas pētījumus, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti to neveikšanas iemesli.

g) Toksiskuma papildpētījumi

— Integrācijas pētījumi. Visām gēnu terapijas zālēm veic integrācijas pētījumus, izņemot gadījumus, kad šādu pētījumu neveikšana ir zinātniski pamatota, piemēram, tāpēc, ka nukleīnskābes sekvences nevar iekļūt šūnas kodolā. Attiecībā uz gēnu terapijas zālēm, kurām nav paredzēta integrācijas spēja, integrācijas pētījumus veic tikai gadījumos, ja bioizkliedes dati liecina par dzimumšūnas līnijas transmisijas risku.

— Imūngenicitāte un imūntosiskums. Pēta potenciālo imūngenicitāti un imūntoksisko ietekmi.

4.3. **Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem**

4.3.1. *Farmakoloģija*

a) Sākotnējie farmakoloģiskie pētījumi ir tādi, kas pierāda koncepcijas patiesumu. Pēta uz šūnu bāzes izstrādātu zāļu un apkārtējo audu mijiedarbību.

b) Nosaka vēlamās iedarbības panākšanai vajadzīgo zāļu daudzumu/iedarbīgo devu un atkarībā no zāļu veida – dozēšanas biežumu.

▼**M9**

c) Turpmākus farmakoloģiskus pētījumus ņem vērā, lai novērtētu iespējamo fizioloģisko iedarbību, kas nav saistīta ar somatisko šūnu terapijas zāļu un gēnu inženierijas ražojumu vai papildu vielu vēlamo terapeitisko iedarbību, jo var būt slēpta(-s) bioloģiski aktīva(-s) molekula(-s), kas nav vajadzīgais(-ie) proteīns(-i), vai vajadzīgais(-ie) proteīns(-i) var iedarboties uz nevēlamiem mērķiem.

4.3.2. *Farmakokinētika*

a) Tradicionālie farmakokinētikas pētījumi, kas aplūko uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu un ekskrēciju, nav nepieciešami. Tomēr pēta tādus parametrus kā dzīvotspēja, dzīves ilgums, izkliede, augšana, diferencēšanās un migrācija, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti pētījumu neveikšanas iemesli.

b) Attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem, kas veido sistēmiski aktīvas biomolekulas, veic pētījumus par šo molekulu izkliedi, ilgumu un ekspresijas apjomu.

4.3.3. *Toksikoloģija*

a) Novērtē gatavo zāļu toksiskumu. Ņem vērā aktīvās(-o) vielas(-u), palīgvielu, papildu vielu un visu ar ražošanas procesu saistīto piemaisījumu individuālo testēšanu.

b) Novērojumu ilgums var pārsniegt standarta toksiskuma pētījumu ilgumu, turklāt ņem vērā zāļu paredzēto mūža ilgumu un tā farmakodinamisko un farmakokinētisko raksturojumu. Pētījumu ilgums ir jāpamato.

c) Tradicionālie kancerogēniskuma un genotoksiskuma pētījumi nav vajadzīgi, veic tikai zāļu tumoroģenētiskā potenciāla pētījumu.

d) Pēta potenciālo imūngenicitāti un imūntoksisko iedarbību.

e) Ja uz šūnu bāzes izstrādātas zāles satur dzīvnieku šūnas, apraksta saistītos īpašos nekaitīguma riskus, piemēram, ksenogēno patogēnu pārnešanu uz cilvēkiem.

5. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 5. MODULI

5.1. **Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm**

5.1.1. Pielikuma IV daļas šajā iedaļā minētās īpašās prasības papildina šā pielikuma I daļas 5. modulī izklāstītās prasības.

5.1.2. Ja jaunieviestās terapijas zāļu klīniskās lietošanas laikā ir vajadzīga īpaša līdztekus veikta terapija un tā ietver ķirurģiskas procedūras, izpēta un apraksta terapeitisko procedūru kopumā. Klīniskās izstrādes laikā sniedz informāciju par šo procedūru standartizāciju un optimizāciju.

Ja ķirurģisku procedūru laikā lietotas medicīnas ierīces, ko izmanto jaunieviestās terapijas zāļu lietošanas, implantēšanas vai ievadīšanas mērķiem, var ietekmēt jaunieviestās terapijas zāļu iedarbības efektivitāti vai nekaitīgumu, sniedz informāciju par šīm ierīcēm.

Definē īpašas prasmes un zināšanas, kas vajadzīgas, lai īstenotu lietošanas, implantēšanas, ievadīšanas vai kontroles pasākumus. Vajadzības gadījumā iesniedz veselības aprūpes speciālistu apmācību plānu par šo zāļu izmantošanas, lietošanas, implantēšanas vai ievadīšanas procedūrām.

▼M9

5.1.3. Jaunieviestās terapijas zāļu raksturlielumi ir tādi, ka to ražošanas process var mainīties klīniskās izstrādes gaitā, tāpēc var būt vajadzīgi papildu pētījumi, lai pierādītu salīdzināmību.

5.1.4. Klīniskās izstrādes laikā cenšas novērst riskus, ko rada potenciāli infekcijas pārnēsātāji vai no dzīvniekiem iegūtu vielu izmantošana, un apraksta šāda veida risku mazināšanas pasākumus.

5.1.5. Devas izvēli un lietošanas biežumu nosaka, veicot devas noteikšanas pētījumus.

5.1.6. Efektivitāti attiecībā uz paredzētajām indikācijām pamato ar attiecīgiem klīnisko pētījumu rezultātiem, izmantojot klīniski pamatotus raksturlielumus attiecībā uz paredzēto lietojumu. Dažu klīnisko stāvokļu gadījumā ir vajadzīgi pierādījumi par ilgtermiņa efektivitāti. Izstrādā stratēģiju ilgtermiņa efektivitātes novērtēšanai.

5.1.7. Riska pārvaldības plānā iekļauj stratēģiju nekaitīguma un efektivitātes ilgtermiņa kontroles pasākumiem.

5.1.8. Izstrādā nekaitīguma un efektivitātes pētījumus kombinētajām jaunieviestās terapijas zālēm, un tos veic kombinētajām zālēm kā vienam veselumam.

5.2. **Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm**

5.2.1. *Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem*

Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem ietver šādus aspektus:

a) izplatīšanās pētījumus, kas aplūko gēnu terapijas zāļu ekskrēciju;

b) bioizkliedes pētījumi;

c) zāļu un gēnu ekspresijas funkcionālo grupu farmakokinētikas pētījumi (piemēram, izteiktie proteīni vai genomu signatūra).

5.2.2. *Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem*

Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem aplūko nukleīnskābes sekvences ekspresiju un iedarbību pēc gēnu terapijas zāļu ievadīšanas.

5.2.3. *Nekaitīguma pētījumi*

Nekaitīguma pētījumi aplūko šādus aspektus:

a) replicēties spējīga vektora attīstību;

b) jaunu celmu attīstību;

c) esošo genomu sekvenču jauno izkārtojumu;

d) ļaundabīgu augšanu, ko izraisa insercijas mutaģenēze.

5.3. **Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm**

5.3.1. *Somatisko šūnu terapijas zāles ir zāles, kuru iedarbības veids balstīts uz noteiktu aktīvo biomolekulu ražošanu.*

Attiecībā uz somatisko šūnu zālēm, kuru iedarbības veids ir balstīts uz noteiktas(-u) aktīvas(-o) biomolekulas(-u) ražošanu, pētījumos aplūko šo molekulu farmakokinētisko raksturojumu (jo īpaši izkliedi, ilgumu un ekspresijas apjomu).

▼**M9**

5.3.2. *Bioizkliede, noturība un ilgtermiņa saikne ar somatisko šūnu terapijas zāļu komponentiem*

Klīniskās izstrādes laikā aplūko bioizkliedi, noturību un ilgtermiņa saikni ar somatisko šūnu terapijas zāļu komponentiem.

5.3.3. *Nekaitīguma pētījumi*

Nekaitīguma pētījumi aplūko šādus aspektus:

a) izkliedi un saikni ar zāļu komponentiem pēc ievadīšanas;

b) ektopisko saistību;

c) onkoģenētisko transformāciju un šūnu/audu reprodukcijas precizitāti.

5.4. **Īpašas prasības attiecībā uz audu inženierijas produktiem**

5.4.1. *Farmakokinētikas pētījumi*

Ja audu inženierijas ražojumiem nav jāveic tradicionālie farmakokinētikas pētījumi, klīniskās izstrādes pētījumos aplūko audu inženierijas ražojuma komponentu bioizkliedi, noturību un sabrukšanu.

5.4.2. *Farmakodinamikas pētījumi*

Farmakodinamikas pētījumi ir izstrādāti un pielāgoti audu inženierijas ražojumu specifiskajām īpašībām. Iesniedz koncepcijas patiesuma pierādījumus, un pierāda ražojuma kinētiku paredzētās reģenerācijas, labošanas vai aizstāšanas panākšanai. Ņem vērā piemērotus farmakodinamiskos marķierus, kas saistīti ar paredzēto iedarbību(-ām) un struktūru.

5.4.3. *Nekaitīguma pētījumi*

Piemēro 5.3.3. iedaļu.

▼B

II PIELIKUMS

A DAĻA

Atsauktās direktīvas ar secīgiem grozījumiem (minētas 128. pantā)

Padomes Direktīva 65/65/EEK (OV L 22, 9.2.1965., 369./65. lpp.)

Padomes Direktīva 66/454/EEK (OV 144, 5.8.1966., 2658./66. lpp.)

Padomes Direktīva 75/319/EEK (OV L 147, 9.6.1975., 13. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK (OV L 332, 28.11.1983., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 87/21/EEK (OV L 15, 17.1.1987., 36. lpp.)

Padomes Direktīva 89/341/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 11. lpp.)

Padomes Direktīva 92/27/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 8. lpp.)

Padomes Direktīva 93/39/EEK (OV L 214, 24.8.1993., 22. lpp.)

Padomes Direktīva 75/318/EEK (OV L 147, 9.6.1975., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK

Padomes Direktīva 87/19/EEK (OV L 15, 17.1.1987., 31. lpp.)

Padomes Direktīva 89/341/EEK

Komisijas Direktīva 91/507/EEK (OV L 270, 26.9.1991., 32. lpp.)

Padomes Direktīva 93/39/EEK

Komisijas Direktīva 1999/82/EK (OV L 243, 15.9.1999., 7. lpp.)

Komisijas Direktīva 1999/83/EK (OV L 243, 15.9.1999., 9. lpp.)

Padomes Direktīva 75/319/EEK

Padomes Direktīva 78/420/EEK (OV L 123, 11.5.1978., 26. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK

Padomes Direktīva 89/341/EEK

Padomes Direktīva 92/27/EEK

Padomes Direktīva 93/39/EEK

Komisijas Direktīva 2000/38/EK (OV L 139, 10.6.2000., 28. lpp.)

Padomes Direktīva 89/342/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 14. lpp.)

Padomes Direktīva 89/343/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 16. lpp.)

Padomes Direktīva 89/381/EEK (OV L 181, 28.6.1989., 44. lpp.)

Padomes Direktīva 92/25/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 92/26/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 5. lpp.)

Padomes Direktīva 92/27/EEK

Padomes Direktīva 92/28/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 13. lpp.)

Padomes Direktīva 92/73/EEK (OV L 297, 13.10.1992., 8. lpp.)

▼B

B DAĻA

Termiņi pārņemšanai attiecīgo valstu tiesību aktos (minēti 128. pantā)

Direktīva	Pārņemšanas termiņš
Direktīva 65/65/EEK	1966. gada 31. decembris
Direktīva 66/454/EEK	—
Direktīva 75/318/EEK	1976. gada 21. novembris
Direktīva 75/319/EEK	1976. gada 21. novembris
Direktīva 78/420/EEK	—
Direktīva 83/570/EEK	1985. gada 31. oktobris
Direktīva 87/19/EEK	1987. gada 1. jūlijs
Direktīva 87/21/EEK	1987. gada 1. jūlijs 1992. gada 1. janvāris ([1])
Direktīva 89/341/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/342/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/343/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/381/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 91/507/EEK	1992. gada 1. janvāris ([2]) 1995. gada 1. janvāris ([3])
Direktīva 92/25/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/26/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/27/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/28/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/73/EEK	1993. gada 31. decembris
Direktīva 93/39/EEK	1995. gada 1. janvāris ([4]) 1998. gada 1. janvāris ([5])
Direktīva 1999/82/EK	2000. gada 1. janvāris
Direktīva 1999/83/EK	2000. gada 1. marts
Direktīva 2000/38/EK	2001. gada 5. decembris

([1]) Pārņemšanas termiņš, ko piemēro Grieķijai, Spānijai un Portugālei.
([2]) Izņemot Pielikuma II daļas A iedaļas 3.3. punktu.
([3]) Pārņemšanas termiņš, ko piemēro pielikuma II daļas A iedaļas 3.3. punktam.
([4]) Izņemot attiecībā uz 1. panta 6. punktu.
([5]) Pārņemšanas termiņš, ko piemēro 1. panta 7. punktam.

▼B

III PIELIKUMS

ATBILSTĪBAS TABULA

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
1. panta 1. līdz 3. punkts	1. panta 1. līdz 3. punkts										
1. panta 4. punkts			Pielikums	1. panta 1. un 2. punkts							
1. panta 5. punkts											1. pants
1. panta 6. līdz 9. punkts					1. panta 2. punkts						
1. panta 10. punkts						1. panta 1. punkts					
1. panta 11. līdz 16. punkts			29.b panta 1. daļa								
1. panta 17. un 18. punkts							1. panta 2. punkts				
1. panta 19. punkts								1. panta 2. punkta otrais teikums			
1. panta 20. līdz 26. punkts									1. panta 2. punkts		
1. panta 27. punkts			8. panta 1. punkts								
1. panta 28. punkts			10. panta 1. punkts								

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
2. pants	2. panta 1. punkts										
3. panta 1. un 2. punkts	1. panta 4. un 5. punkts 2. panta 3. punkta pirmais ievilkums										
3. panta 3. un 4. punkts	2. panta 3. punkta otrais un trešais ievilkums										
3. panta 5. punkts					1. panta 1. punkts						
3. panta 6. punkts						1. panta 2. punkts					
4. panta 1. punkts					1. panta 3. punkts						
4. panta 2. punkts						1. panta 3. punkts					
4. panta 3. punkts	3. panta 2. daļa										
4. panta 4. punkts	6. pants										
5. pants	2. panta 4. punkts										
6. panta 1. punkts	3. panta 1. punkts										
6. panta 2. punkts					2. panta 1. teikums						

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
7. pants					2. panta 2. teikums						
8. panta 1. un 2. punkts	4. panta 1. un 2. punkts										
8. panta 3. punkta a) līdz e) apakšpunkts	4. panta 3. daļas 1. līdz 5. punkts	1. panta 1. daļa									
8. panta 3. punkta f) līdz i) apakšpunkts	4. panta 3. daļas 6. līdz 8.1. punkts										
8. panta 3. punkta j) līdz l) apakšpunkti	4. panta trešās daļas 9. līdz 11. punkts										
9. pants					3. pants						
10. panta 1. punkts	4. panta 3. daļas 8.2. punkts										
10. panta 2. punkts		1. panta 2. daļa									
11. panta 1. līdz 5.3. punkts	4.a panta 1. līdz 5.3. punkts										
11. panta 5.4 punkts	4.a panta 5.4 punkts			3. pants							

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
11. panta 5.5. līdz 6.4. punkts	4.a panta 5.5. līdz 6.4. punkts										
11. panta 6.5 punkts	4.a panta 6.6 punkts										
11. panta 7 punkts	4.a panta 6.5 punkts										
11. panta 8. līdz 9. punkts					4. pants						
12. panta 1. punkts			1. pants								
12. panta 2. un 3. punkts			2. pants								
13. pants											6. panta 1. un 2. punkts
14. panta 1. un 2. punkts											7. panta 1. un 4. punkts
14. panta 3. punkts											4. panta otrā daļa
15. pants											8. pants
16. pants											9. pants
17. pants	7. pants										
18. pants	7.a pants										
91. pants			4. pants								
20. pants			5. pants								

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
21. pants	4.b pants										
22. pants	10. panta 2. punkts										
23. pants	9.a pants										
24. pants	10. panta 1. punkts										
25. pants	9. pants										
26. pants	5. pants										
27. pants			8. pants								
28. panta 1. punkts			9. panta 3. punkts								
28. panta 2. punkts			9. panta 1. punkts								
28. panta 3. punkts			9. panta 2. punkts								
28. panta 4. punkts			9. panta 4. punkts								
29. pants			10. pants								
30. pants			11. pants								
31. pants			12. pants								
32. pants			13. pants								
33 pants			14. panta 1. punkts								
34. pants			14. panta 2. līdz 4. punkts								
35. pants			15. pants								

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
36. pants			15.a pants								
37. pants			15.b pants								
38. pants			15.c pants								
39. pants			14. panta 5. punkts								
40. pants			16. pants								
41. pants			17. pants								
42. pants			18. pants								
43. pants			20. panta 1. punkts								
44. pants			20. panta 2. punkts								
45. pants			20. panta 3. punkts								
46. pants			19. pants								
47. pants			19.a pants								
48. pants			21. pants								
49. pants			23. pants								
50. pants			24. pants								
51. panta 1. un 2. punkts			22. panta 1. punkts								
51. panta 3. punkts			22. panta 2. punkts								
52. pants			25. pants								
53. pants											3. pants

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
54. pants									2. panta 1. punkts		
55. pants									3. pants		
56. pants									4. panta 1. punkts		
57. pants									5. panta 2. punkts		
58. pants									6. pants		
59. pants									7. panta 1. un 2. punkts		
60. pants									5. panta 1.punkts un 9. pants		
61. pants									10. panta 1. līdz 4. punkts		
62. pants									2. panta 2. punkts un 7. panta 3. punkts		
63. panta 1. punkts									4. panta 2. punkts		
63. panta 2. punkts									8. pants		
63. panta 3. punkts									10. panta 5. punkts		

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
64. pants									11. panta 1. punkts		
65. pants									12. pants		
66. pants					5. pants						
67. pants					6. panta 1. punkts						
68. pants											2. panta 2. punkts
69. pants											7. panta 2. un 3. punkts
70. pants								2. pants			
71. pants								3. pants			
72. pants								4. pants			
73. pants								5. panta 1. punkts			
74. pants								5. panta 2. punkts			
75. pants								6. panta 2. punkts			
76. pants							2. pants				
77. pants							3. pants				
78. pants							4. panta 1. punkts				
79. pants							5. pants				

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
80. pants							6. pants				
81. pants							7. pants				
82. pants							8. pants				
83. pants							9. pants				
84. pants							10. pants				
85. pants											9. pants
86. pants										1. panta 3. un 4. punkts	
87. pants										2. pants	
88. pants										3. panta 1. līdz 6. punkts	
89. pants										4. pants	
90. pants										5. pants	
91. pants										6. pants	
92. pants										7. pants	
93. pants										8. pants	
94. pants										9. pants	
95. pants										10. pants	
96. pants										11. pants	
97. panta 1. līdz 4. punkts										12. panta 1. un 2. punkts	

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
97. panta 5. punkts										12. panta 4. punkts	
98. pants										13. pants	
99. pants										14. pants	
100. pants											6. panta 3. punkts
101. pants			29.e pants								
102. pants			29.a pants								
103. pants			29.c pants								
104. pants			29.d pants								
105. pants			29.f pants								
106. panta 1. punkts			29.g pants								
106. panta 2. punkts			29.b panta otrā daļa								
107. pants			29.h pants								
108. pants			29.i pants								
109. pants						3. panta 1. līdz 3. punkts					
110. pants						3. panta 4. punkts					

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
111. panta 1. punkts			26. panta pirmā un otrā daļa								
111. panta 2. punkts				4. panta 1. punkts							
111. panta 3. punkts			26. panta 3. daļa								
112. pants	8. pants		27. pants								
113. pants				4. panta 2. punkts		4. panta 2. punkts					
114. panta 1. punkts				4. panta 3. punkts							
114. panta 2. punkts						4. panta 3. punkts					
115. pants						4. panta 1. punkts					
116. pants	11. pants										
117. pants			28. pants								
118. pants			29. pants								
119. pants											4. panta 1. punkts
120. pants		2.a panta pirmā daļa									
121. pants		2.b pants	37.a pants								

▼B

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
122. pants			30. pants								
123. pants			33. pants								
124. pants											5. pants
125. pants	12. pants		31. pants				4. panta 2. punkts		11. panta 2. punkts	12. panta 3. punkts	
126. panta 1. daļa	21. pants										
126. panta 2. daļa			32. pants								
127. pants			28.a pants								
128. pants	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
129. pants	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
130. pants	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
I pielikums		Pielikums									
II pielikums	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III pielikums	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—