EUROOPA
KOMISJON

Brüssel, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

LISAD

järgmise dokumendi juurde:

Ettepanek: EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV

inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate liidu eeskirjade kohta ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/83/EÜ ja direktiiv 2009/35/EÜ

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

I LISA

TEAVE, MILLELE TAOTLUSES OSUTATAKSE

(1) Taotleja ja vajaduse korral tootja nimi või ärinimi ja alaline elu- või asukoht.

(2) Ravimi nimetus.

(3) Ravimi kõikide koostisosade kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed, kaasa arvatud viide selle Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud rahvusvahelisele mittekaubanduslikule nimetusele (INN), kui see on ravimil olemas, või viide aine vastavale keemilisele nimetusele.

(4) Artiklites 22 ja 23 sätestatud nõuete kohane keskkonnariski hindamine.

(5) Geneetiliselt muundatud organisme sisaldava või nendest koosneva, inimtervishoius kasutatava ravimi korral keskkonnariski hindamine, milles tehakse kindlaks ja iseloomustatakse võimalikke ohte inimeste tervisele, loomadele ja keskkonnale. Hindamine viiakse läbi kooskõlas [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 8 kirjeldatud elementidega ning vastavalt käesoleva direktiivi II lisas esitatud nõuetele, lähtuvalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ[1] II lisas esitatud põhimõtetest ja võttes arvesse ravimite eripära.

(6) Tootmismeetodi kirjeldus.

(7) Näidustused, vastunäidustused ja kõrvaltoimed.

(8) Annustamine, ravimivorm, manustamisviis ja eeldatav säilimisaeg.

(9) Kõikide ravimi säilitamisel, patsientidele manustamisel ja jäätmete kõrvaldamisel võetavate ettevaatus- ja ohutusabinõude põhjendused ning ravimiga kaasnevate võimalike keskkonnariskide ilmingud.

(10) Tootja kasutatud kontrollimeetodite kirjeldus.

(11) Kirjalik kinnitus, et ravimi tootja on artikli 160 kohase auditi teel teinud kindlaks, et toimeaine tootja on järginud hea tootmistava põhimõtteid. Kirjalik kinnitus sisaldab viidet auditi toimumise kuupäevale ning kinnitust, et auditi tulemuse kohaselt vastab tootmine hea tootmistava põhimõtetele.

(12) Järgmiste katsete ja uuringute tulemused:

- (a) farmatseutilised (füüsikalis-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) katsed,
- (b) mittekliinilised (toksikoloogilised ja farmakoloogilised) katsed,
- (c) kliinilised uuringud.

(13) Muudest kliiniliste andmete allikatest (mittesekkuvad kliinilised uuringud, registrid) saadud tõendid, kui see on asjakohane.

(14) Kokkuvõte taotleja ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kohta, milles peavad olema järgmised elemendid:

[1] Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiiv 2001/18/EÜ geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta ja nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta (EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1).

(a) tõend selle kohta, et taotleja kasutab ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku teenuseid,

(b) liikmesriigid, kus on pädeva isiku asu- ja tegevuskoht,

(c) pädeva isiku kontaktandmed,

(d) taotleja allkirjastatud avaldus selle kohta, et taotlejal on vajalikud vahendid, et täita VI peatükis loetletud ülesandeid ja kohustusi,

(e) viide asjaomase ravimi ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku asukohale.

(15) Riskijuhtimissüsteemi kirjeldav riskijuhtimiskava, mille taotleja koostab asjaomase ravimi jaoks, koos kokkuvõttega.

(16) Kinnitus selle kohta, et väljaspool Euroopa Liidu piire läbi viidud kliinilised uuringud vastavad määruse (EL) nr 536/2014 eetikanõuetele.

(17) Ravimi omaduste kokkuvõte vastavalt artiklile 62, ravimi välispakendi makett IV lisas kirjeldatud andmetega ja esmapakendi makett artiklis 66 sätestatud andmetega, koos artiklile 64 vastava infolehega.

(18) Dokument selle kohta, et tootjal on õigus oma riigis ravimeid valmistada.

(19) Koopiad järgmistest dokumentidest:

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

(b) ravimi omaduste kokkuvõte, mille taotleja on esitanud kooskõlas artikliga 62 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 43, ning infoleht, mis on esitatud kooskõlas artikliga 64 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 76;

(c) liidus või kolmandas riigis müügiloa andmisest keeldumise otsuse üksikasjad ja selle põhjendused.

(20) Koopia dokumendist, mis tõendab ravimi nimetamist harvikravimiks, nagu on määratletud [muudetud määruse (EÜ) nr 726/2004] artiklis 63, ning millega on kaasas ravimiameti asjakohase arvamuse koopia.

(21) Kui taotlus on esitatud antimikroobikumi kohta, peab taotlus sisaldama ka järgmist:

a) antimikroobikumiresistentsuse vältimise kava, milles on esitatud eelkõige:

(i) teave riskivähendusmeetmete kohta, mida võetakse, et piirata ravimi kasutamise, retsepti alusel väljastamise ja manustamisega seotud antimikroobikumiresistentsuse teket;

(ii) selgitus, kuidas müügiloa hoidja kavatseb asjaomase antimikroobikumi suhtes avalduvat resistentsust jälgida ning pädevale asutusele sellekohaseid aruandeid esitada;

b) artiklis 58 sätestatud, teabele esitatavate erinõuete kirjeldus;

c) üksikasjad tavapärasele annustamisele ja ravi kestusele vastava pakendisuuruse kohta.

(22) Kui müügiloataotlus esitatakse radionukliidi generaatori turustamiseks, peab taotlus lisaks vastavusele artiklites 6 ja 9 sätestatud nõuetele sisaldama ka järgmist:

(a) süsteemi üldine kirjeldus ning süsteemi nende koostisosade üksikasjalik kirjeldus, mis võivad mõjutada tütarnukliidpreparaadi koostist või kvaliteeti, ning

(b) eluaadi või sublimaadi kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed.

(23) Heade tootmistavade sertifikaadid.

II LISA

RAVIMITE KATSETAMISEGA SEOTUD ANALÜÜTILISED, FARMAKOLOOGILIS-TOKSIKOLOOGILISED JA KLIINILISED STANDARDID NING PROTOKOLLID

SISUKORD

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted

I osa Standarditud nõuded müügiloa taotlemiseks

1. Moodul 1: haldusteave

1.1. Sisukord

1.2. Taotluse vorm

1.3. Kokkuvõte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta

1.3.1. Ravimi omaduste kokkuvõte

1.3.2. Märgistus ja infoleht

1.3.3. Maketid ja näidised

1.3.4. Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimite omaduste kohta

1.4. Teave ekspertide kohta

1.5. Erinõuded mitmesuguste taotluste liikide puhul

1.6. Keskkonnaohu hindamine

2. Moodul 2: kokkuvõtted

2.1. Ammendav sisukord

2.2. Sissejuhatus

2.3. Ülevaade kvaliteedist

2.4. Mittekliiniline ülevaade

2.5. Kliiniline ülevaade

2.6. Mittekliiniline kokkuvõte

2.7. Kliiniline kokkuvõte

3. Moodul 3: Keemia-, farmaatsia- või bioloogiaalane teave keemilisi ja/või bioloogilisi toimeaineid sisaldavate ainete kohta

3.1. Vorm ja esitus

3.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

3.2.1. Toimeaine(d)

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess

3.2.1.3. Toimeaine(te) iseloomustus

3.2.1.4. Toimeaine(te) kontroll

3.2.1.5. Etalonid või etalonained
3.2.1.6. Toimeaine pakend ja sulgemine
3.2.1.7. Toimeaine(te) püsivus
3.2.2. Valmisravim
3.2.2.1. Valmisravimi kirjeldus ja koostis
3.2.2.2. Farmatseutiline arendus
3.2.2.3. Valmisravimi tootmisprotsess
3.2.2.4. Abiainete kontroll
3.2.2.5. Valmisravimi kontroll
3.2.2.6. Etalonid või etalonmaterjalid
3.2.2.7. Valmisravimi pakend ja sulgemine
3.2.2.8. Valmisravimi püsivus
4. Moodul 4: mittekliinilised andmed
4.1. Vorm ja esitus
4.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded
4.2.1. Farmakoloogia
4.2.2. Farmakokineetika
4.2.3. Toksikoloogia
5. Moodul 5: kliiniliste uuringute andmed
5.1. Vorm ja esitus
5.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded
5.2.1. Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed
5.2.2. Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed
5.2.3. Farmakokineetilised uuringud inimesel
5.2.4. Farmakodünaamilised uuringud inimesel
5.2.5. Efektiivsuse ja ohutuse uuringud
5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed
5.2.5.2. Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed
5.2.6. Turustamisjärgsete kogemuste aruanded
5.2.7. Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad

II osa: Müügiloa taotluse eritoimikud ja nõuded
1. Väljakujunenud meditsiiniline kasutus
2. Olemuselt sarnased ravimid
3. Eriolukordade puhul nõutav lisateave
4. Sarnased biopreparaadid

5. Kindlates kombinatsioonides kasutatavad ravimid

6. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumentatsioon

7. Segatüüpi müügiloataotlused

III osa: Erilaadsed ravimid

1. Biopreparaadid

1.1. Vereplasmast saadud ravimid

1.2. Vaktsiinid

2. Radiofarmatseutikumid ja prekursorid

2.1. Radiofarmatseutikumid

2.2. Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks

3. Homöopaatilised ravimid

4. Taimsed ravimid

5. Harva kasutatavad ravimid

IV osa. Uudsed ravimid

1. Sissejuhatus

2. Mõisted

2.1. Geeniteraapia ravim

2.2. Somaatilise rakuteraapia ravim

3. Erinõuded seoses mooduliga 3

3.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded

3.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

3.2.1. Sissejuhatus valmistoode, toimeaine ja lähteained

3.2.1.1. Geeniteraapia ravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust

3.2.1.2. Geeniteraapia ravimid, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud rakke

3.2.2. Erinõuded

3.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

3.3.1. Sissejuhatus lõpptoode, toimeaine ja lähteained

3.3.2. Erinõuded

3.3.2.1. Lähteained

3.3.2.2. Tootmisprotsess

3.3.2.3. Identifitseerimiseks vajalikud omadused ja kontrollistrateegia

3.3.2.4. Abiained

3.3.2.5. Arendamisega seotud uuringud

3.3.2.6. Etalonained

3.4. Seadmeid sisaldavate uudsete ravimitega seotud erinõuded

3.4.1. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7 osutatud uudsed ravimid, mis sisaldavad seadmeid

3.4.2. Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis d osutatud kombineeritud uudsed ravimid

4. Erinõuded seoses mooduliga 4

4.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded

4.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

4.2.1. Farmakoloogia

4.2.2. Farmakokineetika

4.2.3. Toksikoloogia

4.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

4.3.1. Farmakoloogia

4.3.2. Farmakokineetika

4.3.3. Toksikoloogia

5. Erinõuded seoses mooduliga 5

5.1. Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded

5.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

5.2.1. Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud

5.2.2. Inimesel korraldatavad farmakodünaamilised uuringud

5.2.3. Ohutusuuringud

5.3. Somaatilise rakuteraapia ravimitega seotud erinõuded

5.3.1. Somaatilise rakuteraapia ravimid, mille puhul ravimi toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega

5.3.2. Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvus, püsivus ja sulandumine genoomi

5.3.3. Ohutusuuringud

5.4. Koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

5.4.1. Farmakokineetilised uuringud

5.4.2. Farmakodünaamilised uuringud

5.4.3. Ohutusuuringud

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted

(1) Artikli 8 või artikli 10 lõike 1 kohase müügiloa taotlusele lisatud andmed ja dokumendid esitatakse vastavalt käesolevas lisas sätestatud nõuetele ning järgivad komisjoni poolt Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 2.B köites („Teadanne inimtervishoius kasutatavate ravimite müügiloa taotlejatele. Toimiku esitus ja sisu. Ühine tehniline dokument (CTD)") avaldatud juhiseid.

(2) Andmed ja dokumendid esitatakse viie moodulina. Moodulis 1 antakse Euroopa Ühenduses nõutavad haldusandmed; moodul 2 sisaldab teavet kvaliteedi kohta, kliiniliste ja mittekliiniliste uuringute kokkuvõtted; moodul 3 annab keemia-, farmakoloogia- ja bioloogiaalast teavet; moodul 4 esitab mittekliinilised uuringud ja moodul 5 kliiniliste uuringute aruanded. Need esitusnõuded on ühised kõigis ICH[2] piirkondades (Euroopa Ühenduses, Ameerika Ühendriikides, Jaapanis). Nimetatud viis moodulit esitakse rangelt kehtiva vormi, sisu ja eespool viidatud 2 B köites („Teadanne taotlejatele") üksikasjalikult kirjeldatud nummerdamissüsteemi järgi.

(3) Euroopa Ühenduse ühise tehnilise dokumendi esitusnõudeid kohaldatakse iga liiki müügiloataotluste suhtes, olenemata rakendatavast menetlusest (s.o tsentraliseeritud, vastastikusel tunnustamisel rajanev või siseriiklik) ja sellest, kas seda rakendatakse täielikult või lühendatud kujul. Neid kohaldatakse ka kõigi tooteliikide suhtes, mis sisaldavad uusi keemilisi ühendeid (NCE), radiofarmatseutikume, vereplasmasaadusi, vaktsiine, taimseid ravimeid jne.

(4) Müügiloataotluse toimikut koostades juhinduvad taotlejad ka Ravimpreparaatide komitee vastu võetud ja Euroopa Ravimihindamisameti (EMEA) avaldatud inimtervishoius kasutatavate ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alastest teaduslikest suunistest, samuti teistest ühenduse farmaatsiaalastest suunistest, mis komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade eri köidetes.

(5) Kvaliteeti (keemiline, farmatseutiline ja bioloogiline) käsitleva toimikuosa puhul tuleb kasutada kõiki monograafiaid, kaasa arvatud üldmonograafiad ja Euroopa Farmakopöa üldpeatükid.

(6) Tootmisprotsess peab vastama komisjoni direktiivi 91/356/EMÜ (millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite hea tootmistava (GMP) põhimõtted ja suunised)[3] nõuetele ning GMP põhimõtetele ja suunistele, mis komisjon on avaldanud „Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade" 4. köites.

(7) Taotluses esitatakse kogu asjaomase ravimi hindamiseks vajalik teave olenemata sellest, kas see on ravimi suhtes soodne või ebasoodne. Asjakohased üksikasjad esitatakse eelkõige ravimi mittetäielike või lõpetamata farmakoloogilis-toksikoloogiliste või kliiniliste katsetuste või uuringute kohta ja/või taotlusega hõlmamata ravinäidustustesse puutuvate lõpetatud uuringute kohta.

(8) Kõik Euroopa Ühenduses läbi viidud kliinilised katsetused peavad vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide

[2] Inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvaheline konverents.
[3] EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.

õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes)[4] nõuetele. Et Euroopa Ühenduses kasutamiseks mõeldud ravimite Euroopa Ühenduses tehtud kliinilisi uuringuid saaks taotluse hindamisel arvesse võtta, tuleb need kavandada, läbi viia ja neist aru anda vastavalt asjakohastele headele kliinilistele tavadele ja eetilistele põhimõtetele, juhindudes direktiivi 2001/20/EÜ sätetega samaväärsetest printsiipidest. Uuringud viiakse läbi näiteks kooskõlas Helsingi deklaratsioonis sätestatud eetilised põhimõtetega.

(9) Mittekliinilised (farmakoloogilis-toksikoloogilised) katsetused viiakse läbi vastavalt nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ (heade laboratooriumitavade põhimõtete kohaldamist ja nende keemiliste ainete testimise ajal kasutamise kontrolli käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta)[5] ja 88/320/EMÜ (heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta)[6] sätestatud häid laboritavasid käsitlevatele põhimõtetele.

(10) Liikmesriigid tagavad samuti, et kõik loomkatsed viiakse läbi kooskõlas nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiiviga 86/609/EMÜ katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitsega seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta.

(11) Et aidata kaasa kasulikkuse/ohtlikkuse hindamisele, esitatakse pädevale asutusele igasugune esialgses taotluses märkimata uus teave ning ravimijärelevalve teel saadud teave. Pärast müügiloa andmist esitatakse pädevale asutusele komisjoni määruste (EÜ) nr 1084/2003[7] ja (EÜ) nr 1085/2003[8] nõuete kohaselt, või vajaduse korral siseriiklike sätete ning komisjoni avaldatud „Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade” 9. köite nõuete kohaselt igasugused muutused toimiku andmetes.

Lisa on jaotatud neljaks osaks:

— I osa kirjeldab taotluse vorminõudeid, toote omaduste kokkuvõtet, märgistuse, infolehe ja esituse nõudeid standarditud taotluse puhul (moodulid 1–5).

— II osa näeb ette erandi „Eritaotlused”, s.o väljakujunenud meditsiinilise kasutuse, sarnaste toodete, kindlaks kujunenud ravimikombinatsioonide, sarnaste biopreparaatide, eriliste asjaolude või segatüüpi taotluse puhuks (osaliselt bibliograafial ning osaliselt tegelikel uuringutel põhinevad).

— III osa käsitleb eritaotluste nõudeid biopreparaatide puhul (plasma põhitoimik; vaktsiiniantigeeni põhitoimik), radiofarmatseutikumide, homöopaatiliste ravimite, taimsete ravimite ja harvakasutatavate ravimite puhul.

[4] EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.
[5] EÜT L 15, 17.1.1987, lk 29.
[6] EÜT L 145, 11.6.1988, lk 35.
[7] Vt käesoleva *Euroopa Liidu Teataja* lk 1.
[8] Vt käesoleva *Euroopa Liidu Teataja* lk 1.

— IV osa pealkirjaga „Kõrgtehnoloogilised ravimid” käsitleb erinõudeid geeniteraapia ravimite korral (milles kasutatakse autoloogseid või allogeenseid inimgeene või ksenogeenset süsteemi), loomse või inimpäritoluga rakuteraapia ravimite ning ksenogeense transplantatsiooni ravimite korral.

I OSA

STANDARDITUD NÕUDED MÜÜGILOA TAOTLEMISEKS

1. MOODUL 1: HALDUSTEAVE

1.1. **Sisukord**

Esitatakse müügiloa taotlemise toimiku moodulite 1–5 ammendav sisukord.

1.2. **Taotluse vorm**

Taotluse objektiks oleva ravimi kohta märgitakse selle nimetus ja toimeaine või -ainete nimetus või nimetused, ravimvorm, manustamisviis, toimeainekogus ja lõplik esitusviis, k.a pakendid.

Märgitakse taotleja nimi ja aadress, samuti tootjate nimed ja aadressid ning eri tootmisetappide toimumiskohad (sh valmisravimi ja toimeainete(te) tootja(d)) ning vajaduse korral importija nimi ja aadress.

Taotleja märgib, millist liiki taotlusega on tegemist ja millised näidised on sellele lisatud.

Haldusandmetele lisatakse artiklis 40 määratletud tootmisloa koopia, loa andnud riikide loetelu, liikmesriikide poolt heakskiidetud kokkuvõtete koopiad ravimite omaduste kohta vastavalt artiklile 11 ja nende riikide loetelu, kellele taotlus on esitatud.

Nagu osutatud taotluse vormis, peab taotleja märkima muu hulgas üksikasjad taotluse objektiks oleva ravimi kohta, taotluse õigusliku aluse, müügiloa ja tootmisettevõtte soovitatava omaniku, harvakasutatavate ravimite staatusega seotud teabe, teadusliku hinnangu ja pediaatrilise arenduskava.

1.3. Kokkuvõte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta

1.3.1. *Ravimi omaduste kokkuvõte*

Taotleja esitab artikli 11 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

1.3.2. *Märgistus ja infoleht*

Esitatakse ettepanek sise- ja välispakendi märgistuse ja infolehe sisu kohta. Need peavad olema kooskõlas kohustuslike elementide loeteluga, mis on toodud inimtervishoius kasutatavate ravimite märgistust (artikkel 63) ja infolehti (artikkel 59) käsitlevas V jaotises.

1.3.3. *Maketid ja näidised*

Peale selle esitab taotleja asjaomase ravimi sise- ja välispakendi näidised või maketid, märgistuse ja infolehed.

1.3.4. *Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimite omaduste kohta*

Koos taotluse juurde kuuluva haldusteabega esitab taotleja artiklite 11 ja 21 kohased koopiad kõigist ravimi omaduste kokkuvõtetest, mis on liikmesriikide poolt heaks kiidetud, ning loetelu riikidest, kus taotlus on sisse antud.

1.4. Teave ekspertide kohta

Vastavalt artikli 12 lõikele 2 peavad eksperdid esitama üksikasjalikud aruanded oma tähelepanekutest dokumentide kohta ning müügiloa taotlusse, eriti moodulitesse 3, 4 ja 5 (vastavalt keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalane dokumentatsioon, mittekliiniliste uuringute dokumentatsioon ning kliiniliste uuringute dokumentatsioon) kuuluvate andmete kohta. Ekspertide aruanne sisaldab kriitilist hinnangut ravimi kvaliteedi ning loomade ja inimestega tehtud uuringute kohta ning kõiki hindamisega seotud asjakohaseid andmeid.

Need nõuded täidetakse kvaliteeti käsitleva, mittekliinilise (andmed loomadega tehtud katsetest) ja kliinilise ülevaate esitamisega, mis paigutatakse müügiloa taotluse toimiku moodulisse 2. Moodulis 1 esitatakse ekspertide allkirjadega deklaratsioon koos lühikese ülevaatega nende hariduskäigust, praktilisest ettevalmistusest ja kogemustest. Ekspertidel peab olema sobiv tehniline või kutsealane kvalifikatsioon. Tehakse teatavaks eksperdi ja taotleja kutsealane seotus.

1.5. Erinõuded mitmesuguste taotluse liikide puhul

Erinõudeid mitmesugustele taotluse liikidele käsitletakse käesoleva lisa II osas.

1.6. Keskkonnaohu hindamine

Vajadusel sisaldavad müügiloa taotlused ohu hindamist, mis annab ülevaate ravimi kasutamise ja kõrvaldamisega seotud ohtudest keskkonnale ning sisaldab ettepanekut asjakohase märgistuse kohta. Antakse ülevaade GMOsid (geneetiliselt muundatud organisme) sisaldavate või neist koosnevate ravimite (muundatud organismide tahtliku keskkonda viimist käsitleva ning nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistava Euroopa Parlamendi ja nõukogu

12. märtsi 2001. aasta direktiivi 2001/18/EÜ([9]) artikli 2 tähenduses) keskkonda viimisega seotud ohtudest.

Keskkonnaohtlikkusega seotud teave paigutatakse mooduli 1 juurde liite kujul.

See teave esitatakse direktiivi 2001/18/EÜ sätete kohaselt, võttes arvesse kõiki komisjon poolt seoses nimetatud direktiivi rakendamisega avaldatud suunisdokumente.

Teave sisaldab:

— sissejuhatust;

— koopiat igast pädeva ametiasutuse väljastatud kirjalikust loast või lubadest geneetiliselt muudetud organismide tahtlikuks keskkonda viimiseks katse- või arenduseesmärgil, nagu on sätestatud direktiivi 2001/18/EÜ B osas;

— direktiivi 2001/18/EÜ II–IV lisas nõutud teavet, kaasa arvatud avastamis- ja identifitseerimismeetodid ning GMO kordumatu kood, lisaks igasugune keskkonnaohu hindamiseks vajalik täiendav teave GMO või asjaomase toote kohta;

— keskkonnaohu hindamise aruannet, mis on koostatud direktiivi 2001/18/EÜ III ja IV lisas kindlaksmääratud teabe põhjal ja kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisaga;

— eespool nimetatud teabest ja keskkonnaohu hindamisest olenevalt järeldusi, milles esitatakse asjakohane riskijuhtimise strateegia, mis GMOst ja kõnesolevast tootest lähtudes vajadusel hõlmavad müügijärgse järelevalve kava ning mis tahes konkreetsete üksikasjade kindlakstegemist, mis peavad olema esitatud kokkuvõttes toote omaduste, märgistuse ja infolehe kohta;

— asjakohaseid meetmeid avalikkuse teavitamiseks.

Lisatakse koostaja allkiri ja koostamise kuupäev, teave koostaja hariduskäigu, praktilise väljaõppe ja töökogemuste kohta ning koostaja ja taotleja seotuse kohta.

2. MOODUL 2: KOKKUVÕTTED

[9] EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1.

Selle mooduli eesmärk on kokku võtta müügiloa taotluse toimiku moodulites 3, 4 ja 5 sisalduvad keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed, mittekliinilised andmed ja kliinilised andmed ning esitada käesoleva direktiivi artiklis 12 kirjeldatud aruanded/ülevaated.

Tuuakse välja kriitilised seisukohad koos analüüsidega. Esitatakse tabelitega täiendatud faktikokkuvõtted. Neis aruannetes antakse ristviited tabelitele või moodulis 3 (keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed), moodulis 4 (mittekliinilised andmed) ja moodulis 5 (kliinilised andmed) esitatud põhilistele dokumentidele.

Moodulis 2 sisalduv teave esitatakse vastavalt „Teadaande taotlejatele" köites 2 antud vormi, sisu ja nummerdamist kirjeldavatele juhistele. Ülevaated ja kokkuvõtted peavad vastama alljärgnevalt sätestatud peamistele põhimõtetele ja nõuetele.

2.1. Ammendav sisukord

Moodul 2 sisaldab moodulites 2–5 esitatud teadusalase dokumentatsiooni sisukorda.

2.2. Sissejuhatus

Esitatakse teave taotluse objektiks oleva ravimi farmakoloogilise rühma, toimemehhanismi ja kavandatava kliinilise kasutuse kohta.

2.3. Ülevaade kvaliteedist

Kvaliteediülevaates esitatakse ülevaatlikult keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaste andmetega seotud teave.

Tõstetakse esile kvaliteediga seotud olulisi kriitilisi näitajaid ja küsimusi, antakse põhjendused juhtumitele, mil pole järgitud asjakohaseid suuniseid. See dokument järgib moodul 3 teemat ja toob välja vastavad üksikasjalikud andmed.

2.4. Mittekliiniline ülevaade

Nõutav on ravimi loomkatsete ja *in vitro* katsetuste terviklik ja kriitiline hindamine. Arutletakse katsetuste strateegia üle, esitatakse selle põhjendused ja asjakohastest suunistest kõrvalekaldumise põhjused.

Välja arvatud biopreparaatide puhul, esitatakse hinnang lisandite ja laguproduktide sisalduse kohta ning prognoositakse nende võimalikku farmakoloogilist ja toksikoloogilist mõju. Kajastatakse mittekliinilistes

katsetes kasutatud ühendi ning turustatava toote vaheliste farmakodünaamika, keemilise vormi ja lisanditesisalduse erinevuste võimalikke tagajärgi.

Biopreparaatide puhul hinnatakse mittekliinilistes uuringutes ja kliinilistes uuringutes kasutatud materjali ning turustatava toote võrreldavust.

Uued abiained peavad läbima ohutuse erihindamise.

Määratletakse ravimi mittekliinilistes katsetustes tõestatud omadused ja arutletakse ohutusalaste tähelepanekute tagajärgede üle kavatsetava kasutusviisi puhul inimestel.

2.5. Kliiniline ülevaade

Kliiniline ülevaade peab andma kliinilises kokkuvõttes ja moodulis 5 sisalduvate kliiniliste andmete kriitilise analüüsi. Esitatakse lähenemisviis ravimi kliinilisele arendusele, kaasa arvatud uuringute kavandamine, nendega seotud otsustused ning nende läbiviimise käik.

Esitatakse lühike ülevaade kliinilistest tähelepanekutest, sealhulgas tähtsad kitsendused ning kliinilistel uuringutel põhinev kasulikkuse ja ohtude hinnang. Tõlgendatakse viisi, kuidas efektiivsuse ja ohutuse alased tähelepanekud toetavad kavandatavaid annuseid ja kasutusnäidustusi ning hinnatakse, kuidas toote omaduste kokkuvõte ja muud käsitlusviisid aitavad kasulikkust optimeerida.

Selgitatakse arenduses käsitletud efektiivsuse või ohutuse küsimusi ja lahendamata probleeme.

2.6. Mittekliiniline kokkuvõte

Esitatakse loomadel ja *in vitro* läbi viidud farmakoloogiliste, farmakokineetiliste ja toksikoloogiliste uuringute tulemused ning kirjalikud tabelite vormis kokkuvõtted järgmises järjestuses:

— Sissejuhatus

— Kirjalik farmakoloogiline kokkuvõte

— Farmakoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik farmakokineetiline kokkuvõte

— Farmakokineetiline kokkuvõte tabeli kujul

— Kirjalik toksikoloogiline kokkuvõte

— Toksikoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

2.7. **Kliiniline kokkuvõte**

Esitatakse üksikasjalik faktiline kokkuvõte moodulis 5 sisalduvast kliinilisest teabest ravimi kohta. See hõlmab kõigi biofarmatseutiliste, kliinilise farmakoloogia alaste ning kliinilise efektiivsuse ja ohutuse alaste uuringute tulemusi. Tuleb anda ülevaade igast üksikuuringust.

Kokkuvõtlik kliiniline teave esitatakse järgmises järjestuses:

— Kokkuvõte biofarmaatsia alastest uuringutest ja nendega seotud analüüsimeetoditest

— Kokkuvõte kliinilis-farmakoloogilistest uuringutest

— Kokkuvõte kliinilise tõhususe kohta

— Kokkuvõte kliinilise ohutuse kohta

— Ülevaated üksikuuringutest

3. MOODUL 3: KEEMIA-, FARMAATSIA- JA BIOLOOGIAALANE TEAVE KEEMILISI JA/VÕI BIOLOOGILISI TOIMEAINEID SISALDAVATE AINETE KOHTA

3.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 3 üldine plaan on järgmine:

— Sisukord
— Andmekorpus
— *Toimeaine*
Üldine teave
— Nimetused
— Struktuur

— Üldomadused

Tootmine

— Tootja(d)

— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus

— Materjalide kontroll

— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll

— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

— Tootmisprotsessi arendus

Iseloomustus

— Struktuuri ja muude omaduste selgitused

— Lisandid

Toimeaine kontroll

— Spetsifikaat

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Partiide kaupa tehtavad analüüsid

— Spetsifikaadi põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused

— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus

— Andmed püsivuse kohta

— *Valmisravim*

Ravimi kirjeldus ja koostis

Farmatseutiline arendus

— Ravimi koostisosad

— Toimeaine

— Abiained

— Ravim

— Koostise arendus

— Üledoosid

— Füüsikalis-keemilised ja bioloogilised omadused

— Tootmisprotsessi arendus

— Pakendite sulgemise süsteem

— Mikrobioloogilised täiendid

— Vastavus

Tootmine

— Tootja(d)

— Partii koostis

— Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus

— Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll

— Protsessi valideerimine ja/või hindamine

Abiainete kontroll

— Spetsifikaadid

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Spetsifikaatide põhjendus

— Inim- või loomse päritoluga abiained

— Uued abiained

Valmisravimi kontroll

— Spetsifikaadid

— Analüüsi käik

— Analüüsivõtete valideerimine

— Partiide kaupa tehtavad analüüsid

— Lisandite iseloomustus

— Spetsifikaatide põhjendus

Etalonid või etalonained

Pakendite sulgemise süsteem

Püsivus

— Kokkuvõte püsivuse kohta ja järeldused

— Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus

— Andmed püsivuse kohta

— *Liited*

— Rajatised ja sisseseade (üksnes biopreparaatide puhul)

— Juhuslike lisandite ohutuse hinnang

— Abiained

— *Täiendav Euroopa Ühenduse teave*

— Ravimi tootmisprotsessi valideerimise skeem

— Meditsiiniseade

— Vastavussertifikaadid

— Ravimid, mis sisaldavad või mille tootmisel kasutatakse loomse ja/või inimpäritoluga materjale (TSE menetlus)

— Viited kirjandusele

3.2. **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

(1) Esitatavad keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalased andmed peavad sisaldama nii toimeaine kui valmisravimi osas kogu asjakohast teavet järgmiste punktide kohta: arendus, tootmisprotsess, iseloomustus ja omadused, kvaliteedikontrolli toimingud ja nõuded, püsivus ning koostise kirjeldus ja valmisravimi esitus.

(2) Teave esitatakse kahes peamises jaos, millest üks käsitleb vastavalt toimeainet või toimeaineid ja teine valmisravimit.

(3) Käesolevas moodulis antakse lisaks üksikasjalik teave toimeaine(te) tootmiseks kasutava(te) lähte- ja toorainete kohta ja valmistootes sisalduvate abiainete kohta.

(4) Kõiki toimeaine ja valmisravimi kontrollimise võtteid ja meetodeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et pädeva asutuse taotlusel oleks võimalik nende kordamise teel teha kontrollkatseid. Kõik katsemenetlused peavad vastama oma aja teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemele ning olema valideeritud; esitatakse valideerimisuuringute tulemused. Kui kasutatakse Euroopa farmakopöas kirjeldatud katsemenetlusi, asendatakse need kirjeldused asjakohaste ja üksikasjalike viidetega monograafiatele ja üldpeatükkidele.

(5) Euroopa farmakopöa monograafiaid kohaldatakse kõigi selles loetletud ainete, preparaatide ja ravimvormide suhtes. Teiste ainete puhul võib iga liikmesriik nõuda oma riikliku farmakopöa kasutamist.

Kuid juhul, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud lähteaine on toodetud viisil, mis võib jätta lisandeid, mida ei ole farmakopöa monograafia alusel kontrollitud, tuleb teatavaks teha kõnealused lisandid ning nende suurimad lubatud piirnormid ning esitada sobiva katsemenetluse kirjeldus. Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon osutub aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa omanikult asjakohasemaid spetsifikatsioone. Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa omanik esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed oletatava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

Euroopa farmakopöas kirjeldatud analüüsimenetluste kasutamisel asendatakse see kirjeldus igas asjakohases jaos asjaomase üksikasjaliku viitega monograafia(te)le ja üldpeatükile.

(6) Juhul, kui lähteainet, toorainet, toimeainet või abiainet või -aineid ei ole kirjeldatud Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine. Sellisel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse monograafias sisalduvate analüüsimenetluste valideerimine ning tõlge.

(7) Kui toimeaine ja/või lähte- ja tooraine või abiaine(d) esinevad mõnes Euroopa farmakopöa monograafias, võib taotleja taotleda vastavussertifikaati, mis, juhul kui selle on välja andnud Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraat, esitatakse käesoleva mooduli asjakohases jaos. Need Euroopa farmakopöa monograafiale vastavuse sertifikaadid võivad asendada vastava jao käesolevas moodulis kirjeldatud andmeid. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tootmisprotsessi ei ole muudetud pärast vastavussertifikaadi saamist Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt.

(8) Täpselt määratletud toimeaine korral võib toimeaine tootja või taotleja esitada:

i) tootmisprotsessi üksikasjaliku kirjelduse;

ii) kvaliteedikontrolli tootmise ajal; ja

iii) protsessi valideerimise,

mille toimeaine tootja annab eraldi dokumendina toimeaine põhitoimiku kujul vahetult pädevale asutustele.

Sel juhul esitab tootja taotlejale siiski kõik andmed, mida taotleja võib vajada ravimi eest vastutuse võtmisel. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata. Sellist muutmistaotlust tõendavad dokumendid ja andmed esitatakse pädevatele asutustele; need dokumendid ja andmed edastatakse ka taotlejale, kui need puudutavad toimeaine põhitoimiku avatud osa.

(9) Loomade spongioosse entsefalopaatia edasikandumise vältimise erimeetmed (mäletsejalistelt saadud materjalide puhul): taotleja peab igas tootmisprotsessi järgus tõendama kasutatavate materjalide vastavust „Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate

veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks” ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*. Vastavust nimetatud juhistele saab tõendada üksnes Euroopa Ravimikvaliteedi Direktoraadi välja antud asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadiga või siis vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

(10) Esitatakse võimalikest juhuslikest lisanditest (viiruslikest või mitteviiruslikest) tuleneva ohu hindamist käsitlev teave, mis on sätestatud asjakohastes juhistes või Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias ja üldpeatükis.

(11) Kirjeldatakse asjakohase üksikasjalikkusega mis tahes eriseadeldisi ja sisseseadet, mida võidakse kasutada mõnes ravimi tootmisprotsessi järgus või kontrolltoimingute käigus.

(12) Kui toode kuulub käesoleva direktiivi kohaldamisalasse kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) 2017/745([10]) artikli 1 lõike 8 teise lõiguga või artikli 1 lõike 9 teise lõiguga, peab müügiloa toimik sisaldama toote seadme-osa kohta kõnealuse määruse I lisas sätestatud üldiste ohutus- ja toimivusnõuete suhtes tehtud vastavushindamise tulemusi (kui need on kättesaadavad), mis sisalduvad tootja ELi vastavusdeklaratsioonis või teavitatud asutuse väljastatud vastavas sertifikaadis, mille alusel tootja võib meditsiiniseadmele kinnitada CE-märgise.

Kui toimik ei sisalda esimeses lõigus osutatud vastavushindamise tulemusi ja kui seadme eraldi kasutamise korral peab vastavalt määrusele (EL) 2017/745 vastavushindamises osalema teavitatud asutus, nõuab asutus, et taotleja esitab seadme-osa kõnealuse määruse I lisas sätestatud asjakohastele üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele vastavuse kohta arvamuse, mille on koostanud teavitatud asutus, mis on vastavalt kõnealusele määrusele määratud seda tüüpi seadet hindama.

3.2.1. *Toimeaine(d)*

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja tooraine te kohta

a) Esitatakse teave toimeaine nimetuste kohta, kaasa arvatud soovituslik rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN), nimetus Euroopa farmakopöas ning vajadusel keemilised nimetused.

[10] Euroopa Parlamendi ja nõukogu 5. aprilli 2017. aasta määrus (EL) 2017/745, milles käsitletakse meditsiiniseadmeid, millega muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ, määrust (EÜ) nr 178/2002 ja määrust (EÜ) nr 1223/2009 ning millega tunnistatakse kehtetuks nõukogu direktiivid 90/385/EMÜ ja 93/42/EMÜ (ELT L 117, 5.5.2017, lk 1).

Samuti esitatakse struktuurivalem, sealhulgas nii suhteline kui absoluutne stereokeemiline valem, molekulivalem ja suhteline molekulmass. Biopreparaatide puhul tuleb vajadusel esitada aminohapete järjestuse skeem ja suhteline molekulmass.

Esitatakse loetelu toimeaine füüsikalis-keemilistest ja muudest asjakohastest omadustest, biopreparaatide puhul kaasa arvatud bioloogiline aktiivsus.

b) Käesolevas lisas kasutatav mõiste *lähtematerjalid* tähistab kõiki materjale, millest toodetakse või ekstraheeritakse toimeainet.

Biopreparaatide puhul tähistab *lähtematerjal* mis tahes bioloogilise päritoluga materjali, näiteks mikroorganisme, taimseid või loomseid kudesid või organeid, inim- või loomse päritoluga rakke või vedelikke (kaasa arvatud veri ja vereplasma) ja biotehnoloogilisi rakustruktuure (rekombinantsed või mitterekombinantsed rakusubstraadid, kaasa arvatud tüvirakud).

Biopreparaat on toode, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline aine on aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi katseid tootmisprotsessi ja selle kontrolliga. Biopreparaatideks loetakse järgmisi tooteid: immunoloogilised ravimid ning inimese verest ja inimese vereplasmast saadud ravimid vastavalt artikli 1 lõigete 4 ja 10 määratlustele; ravimid, mis kuuluvad määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osa reguleerimisalasse; kõrgtehnoloogilised ravimid käesoleva lisa IV osa määratluses.

Mis tahes muid toimeaine(te) valmistamiseks või ekstraheerimiseks kasutatavad aineid, millest toimeainet otseselt ei eraldata, näiteks reaktiive, kasvusubstraate, vasikaloote seerumit, lisaaineid, kromatograafias kasutatavaid puhvreid jne loetakse toormaterjalideks.

3.2.1.2. T o i m e a i n e (t e) t o o t m i s e p r o t s e s s

a) Toimeaine tootmise protsessi kirjeldus annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine tootmisega. Et tootmisprotsessi ja selle kontrolli piisavalt kirjeldada, tuleb esitada ameti avaldatud juhistes sätestatud asjakohane teave.

b) Loetletakse kõik toimeaine(te) tootmiseks vajalikud materjalid, näidates, millises tootmisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrolli kohta. Esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavandatud kasutusviisi kohastele standarditele.

Loetletakse toormaterjalid ning dokumenteeritakse andmed nende kvaliteedi ja kontrollimise kohta.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad ning kõik tootmise ja katsetamisega seotud kavandatavad tootmiskohad ja -rajatised.

c) Biopreparaatide puhul kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

Lähtematerjalide päritolu ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse.

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peavad taotlejad tõestama, et toimeaine vastab „Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks" ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Rakupankade kasutamisel tõendatakse, et rakuomadused on püsinud muutumatuna tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.

Külvimaterjale, rakupanku, seerumi- ja plasmasegusid ning muid bioloogilise päritoluga aineid ja võimaluse korral nende lähtematerjale kontrollitakse juhuslike lisandite suhtes.

Kui potentsiaalsete haigusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida seejärel tuleb kinnitada.

Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine külvipartiide süsteemil ja loodud rakupankadel. Bakteri- ja viirusevaktsiinide puhul on vaja nakkusetekitaja omadused külvides tõestada. Lisaks sellele on elusvaktsiinide puhul vaja külvides tõestada omaduste nõrgenemise püsivus; kui see ei ole piisav, esitatakse ka tõendusmaterjal nõrgenemise kohta tootmisjärgus.

Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul kirjeldatakse lähtematerjali päritolu ja kriteeriume ning kogumis-, transportimis- ja säilitamismenetlusi ja dokumenteeritakse need.

Kirjeldatakse tootmisrajatisi ja -sisseseadet.

d) Vajadusel esitatakse igas kriitilises järgus tehtud kontrollkatsed ja heakskiitmiskriteeriumid, teave kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning tootmisprotsessi valideerimise ja/või hindamise uuringud.

e) Kui potentsiaalsete nakkusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat materjali ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida on vaja kinnitada viirusohutuse hindamist käsitlevas jaos.

f) Esitatakse toimeaine tootmisprotsessis ja/või tootmispaigas arenduse käigus tehtud muudatuste kirjeldused.

3.2.1.3. T o i m e a i n e (t e) i s e l o o m u s t u s

Esitatakse toimeaine struktuuri ja muid omadusi selgitavad andmed.

Esitatakse mis tahes füüsikalis-keemilistel ja/või immunokeemilistel ja/või bioloogilistel meetoditel põhinevate toimeainete struktuuri kinnitus ning teave lisandite kohta.

3.2.1.4. T o i m e a i n e (t e) k o n t r o l l

Esitatakse üksikasjalik teave toimeainete tavapäraseks kontrollimiseks kasutatavate spetsifikatsioonide, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta ning spetsifikatsioonide valiku põhjendus.

Esitatakse arenduse käigus toodetud üksikpartiide kontrolli tulemused.

3.2.1.5. E t a l o n i d v õ i e t a l o n a i n e d

Märgitakse etalonpreparaadid või standardid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult. Vajaduse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonmaterjale.

3.2.1.6. T o i m e a i n e p a k e n d j a s u l g e m i n e

Esitatakse toimeaine pakendi ja sulgemissüsteemi(de) kirjeldus ja nende spetsifikatsioonid.

3.2.1.7. T o i m e a i n e (t e) p ü s i v u s

a) Võetakse kokku läbiviidud uuringud, kasutatud protokollid ja uuringute tulemused.

b) Asjakohases vormis tuuakse ära püsivusalaste uuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks kasutatud analüüsivõtete kohta ja nende võtete valideerimise kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgse püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

3.2.2. *Valmisravim*

3.2.2.1. V a l m i s r a v i m i k i r j e l d u s j a k o o s t i s

Esitatakse valmisravimi kirjeldus ja selle koostis. See teave peab sisaldama ravimvormi ja koostise kirjeldust koos valmisravimi kõigi koostisosade loeteluga, nende sisaldusega ühes ühikus ja igaühe funktsiooniga järgmiste ainete puhul:

— toimeaine(d),

— abiainete komponendid, olenemata nende olemusest ja kasutatud kogusest, k.a värvained, säilitusained, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid, aromaatained jne,

— neelamiseks või muul viisil patsiendile manustamiseks mõeldud ravimite kattekomponendid, nt kapslid, želatiinkapslid, rektaalselt manustatavad kapslid, kaetud tabletid, kilekattega tabletid jne),

— kõnealustele andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi ja vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamis- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa.

Olenemata artikli 8 lõike 3 punkti c sätete kohaldamisest, on ravimikomponentide kirjeldamisel kasutatavad tavamõisted järgmised:

— Euroopa farmakopöasse või sealt puudumise korral mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul: asjaomase monograafia põhinimetus koos viitega asjaomasele farmakopöale;

— muude ainete puhul Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN) või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või

täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,

— värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt nõukogu 12. detsembri 1977. aasta direktiivile 78/25/EMÜ ravimites lubatud värvaineid käsitlevate liikmesriikide eeskirjade ühtlustamise kohta([11]) ja/või Euroopa Parlamendi ja nõukogu 30. juuni 1994. aasta direktiivile 94/36/EÜ toiduainetes kasutatavate värvainete kohta([12]).

Ravimite toimeainete kvantitatiivsete andmete esitamisel on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja täpsustada selle massi või bioloogilise aktiivsuse ühikute arvu kas iga toimeaine doosiühiku või massi- või mahuühiku kohta.

Ühendites või derivaatides esinevate toimeainete puhul märgitakse kogus üldmassina ja vajaduse korral molekuli aktiivosa või -osade massina.

Ravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liikmesriigis müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, esitatakse toimeaine kvantitatiivsed andmed süstemaatiliselt molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud ravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa molekulaarselt määratleda. Kui Maailma Terviseorganisatsioon on määratlenud rahvusvahelise bioloogilise aktiivsuse ühiku, siis kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav.

3.2.2.2. F a r m a t s e u t i l i n e a r e n d u s

See peatükk on pühendatud arendusalastele uuringutele, mida tehakse annustamise, tootmisprotsessi, koostise, pakendite sulgemise süsteemi, mikrobioloogiliste täienduste ja kasutamisjuhendi kooskõlla viimiseks müügiloa taotluse toimikus märgitud kavatsetava kasutusviisiga.

Peatükis kirjeldatavad uuringud erinevad spetsifikatsioonide järgi tehtavatest kontrollkatsetest. Osutatakse ja kirjeldatakse koostise ja töötlemisvõtete kriitilised näitajad, mis võivad mõjutada partii reprodutseeritavust, ravimi efektiivsust ja kvaliteeti. Vajadusel viidatakse toetavatele lisaandmetele

[11] EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18.
[12] EÜT L 237, 10.9.1994, lk 13.

müügiloa taotluse mooduli 4 (Mittekliiniliste uuringute andmed) ja mooduli 5 (Kliiniliste uuringute andmed) asjakohastes peatükkides.

a) Dokumenteeritakse toimeaine sobivus abiainetega ning tähtsamad füüsikalis-keemilised näitajad, mis võivad mõjutada valmisravimi efektiivsust või kombineeritud ravimi eri toimeainete omavahelist kokkusobivust.

b) Põhjendatakse abiainete valikut, eriti igaühe otstarbe ja kontsentratsiooni seisukohast.

c) Kirjeldatakse valmistoote arendust, arvestades kavandatavat manustamis- ja kasutamisviisi.

d) Põhjendatakse muudatusi ettenähtud kontsentratsioonis.

e) Kui tegemist on füüsikalis-keemiliste ja bioloogiliste omadustega, osutatakse igale valmistoote efektiivsust mõjutavale näitajale ning dokumenteeritakse need.

f) Kajastatakse tootmisprotsessi valikut ja optimeerimist ning erinevusi põhiliste kliiniliseks katsetamiseks mõeldud partiide tootmises kasutatud protsessi ja kavandatava valmisravimi tootmisprotsessi vahel.

g) Dokumentaalselt kajastatakse valmistoote ladustamiseks, veoks ja kasutamiseks mõeldud pakendamise ja pakendite sulgemise süsteeme. Võib osutuda vajalikuks käsitleda pakendi ja ravimi vahelist võimalikku vastasmõju.

h) Ravimvormi mikrobioloogilised lisandid steriilse ja mittesteriilse toote korral peavad olema kooskõlas Euroopa farmakopöa ettekirjutustega ja nende kohaselt kirjeldatud.

i) Märgistamiseks vajaliku toetava lisateabe andmisel tuleb dokumenteerida valmistoote sobivus lahjendusvedelikega või doseerimisvahenditega.

3.2.2.3. V a l m i s r a v i m i t o o t m i s p r o t s e s s

a) Artikli 8 lõike 3 punkti d kohasele müügiloataotlusele lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

Selleks peab kirjeldus sisaldama vähemalt järgmist:

— valmistamise eri etapid, kaasa arvatud kontrollimisvõtted ja heakskiitmise kriteeriumid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides ebasoovitavaid muutusi,

— pideva tootmise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,

— eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks, kui kasutatakse ebastandardset valmistamisviisi või kui see on ravimi seisukohast äärmiselt oluline,

— steriilsete ravimite puhul kasutatud steriliseerimisprotsesside ja/või aseptiliste meetodite üksikasjad,

— partiide koostamise üksikasjalik skeem.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ning iga tootmise ja katsetamisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.

b) Lisatakse andmed tootmisprotsessi vaheetappidel tootmisprotsessi muutumatuse tagamiseks tehtavate kontrollkatsete kohta.

Sellised katsed on olulised selleks, et kontrollida ravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepaneku rakendada lõpptoote kontrollimisel sellist analüüsimeetodit, mis ei näe ette kõikide toimeainete kontrolli (või kõikide selliste abiainekomponentide kontrolli, millele kehtivad samasugused nõuded kui toimeainetele).

Sama kehtib ka siis, kui lõpptoote kvaliteedi kontroll sõltub tootmisaegsetest kontrollkatsetest, eelkõige sel juhul, kui ravimit määratletakse peamiselt valmistamismeetodi alusel.

c) Esitatakse tootmisprotsessi kriitiliste järkude või katsete valideerimiseks kasutatavate uuringute kirjeldused ja dokumenteeritud tulemused.

3.2.2.4. A b i a i n e t e k o n t r o l l

a) Loetletakse abiainete tootmiseks vajalikud materjalid, näidates, millises tootmisprotsessi staadiumis iga materjali kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse

teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavatsetava kasutuse aspektist asjakohastele standarditele.

Värvaine peab igal juhul vastama direktiivide 78/25/EMÜ ja/või 94/36/EÜ nõuetele. Lisaks peab värvaine vastama muudetud direktiivis 95/45/EÜ sätestatud puhtusekriteeriumidele.

b) Iga abiaine kohta antakse üksikasjalik spetsifikatsioon ja selle põhjendus. Kirjeldatakse analüüsivõtteid ja valideeritakse need nõuetekohaselt.

c) Erilist tähelepanu pööratakse inim- või loomse päritoluga abiainetele.

Seoses loomade spongioossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peab taotleja ka abiainete osas tõendama, et ravimit toodetakse kooskõlas loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate ravimite kaudu kandumise ohu vähendamist käsitlevate suuniste ja nende ajakohastatud variantidega, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Nimetatud juhistele vastavust võib tõendada kas soovitavalt Euroopa farmakopöa transmissiivset spongioosset entsefalopaatiat käsitlevale asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadi esitamisega või seda vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

d) Uued abiained

Abiaine(te) puhul, mida kasutatakse ravimites esimest korda või mida manustatakse uuel teel, esitatakse vastavalt eespool kirjeldatud toimeainet käsitlevale vormile kõik tootmise üksikasjad, iseloomustus, kontrollimine koos ristviidetega nii kliinilistele kui mittekliinilistele toetavatele andmetele ohutuse kohta.

Lisatakse dokument, mis sisaldab üksikasjalikku keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalast teavet. See teave peab olema vormistatud sama skeemi järgi kui toimeaine(te)le pühendatud peatükk moodulis 3.

Teave uute abiainete kohta võib olla esitatud omaette dokumendina eelmistes lõikudes kirjeldatud vormi järel. Kui taotleja ei ole isik, kes toodab uut abiainet, tehakse nimetatud omaette dokument kättesaadavaks taotlejale, kes esitab selle pädevale asutusele.

Lisateave uue abiaine toksilisuseuuringute kohta esitatakse toimiku moodulis 4.

Kliinilised uuringud esitatakse moodulis 5.

3.2.2.5. V a l m i s r a v i m i k o n t r o l l

Lõpptoote kontrollimisel moodustavad ravimipartii kõik ravimvormi ühikud, mis on valmistatud ühesugusest materjali algkogusest ning on läbinud ühed ja samad tootmis- ja/või steriliseerimistoimingud, või pideva tootmisprotsessi korral kõik teatava ajavahemiku jooksul valmistatud ühikud.

Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeainesisalduse suurim lubatud hälve tootmise ajal olla kuni ± 5 %.

Üksikasjalik teave tuleb esitada spetsifikatsioonide (levitamine ja kõlblikkusaeg) ja nende valiku kohta, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta.

3.2.2.6. E t a l o n i d v õ i e t a l o n m a t e r j a l i d

Identifitseeritakse etalonpreparaadid ja valmisravimi kontrollimisel kasutatavad etalonid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult, kui seda pole eelnevalt tehtud toimeainet käsitlevas jaos.

3.2.2.7. V a l m i s r a v i m i p a k e n d j a s u l g e m i n e

Kirjeldatakse pakendeid ja pakendite sulgemise süsteemi, kaasa arvatud kõik esmapakendite materjalid ja nende spetsifikatsioonid. Spetsifikatsioon peab sisaldama nimetust ja kirjeldust. Vajadusel lisatakse farmakopöaga hõlmamata meetodid (koos valideerimisega).

Välispakendite osas, millel puudub seos ravimiga, antakse üksnes lühikirjeldus. Ravimi seisukohast oluliste välispakendite puhul antakse lisateavet.

3.2.2.8. V a l m i s r a v i m i p ü s i v u s

a) Tehakse kokkuvõte läbiviidud uuringuliikidest, kasutatud protokollidest ja uuringute tulemustest.

b) Asjakohases vormis esitatakse püsivusuuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks ja analüüsivõtete valideerimiseks kasutatud analüüsimeetodite kohta; vaktsiinide puhul esitatakse vajadusel ka teave kumulatiivse püsivuse kohta.

c) Esitatakse loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

4. MOODUL 4: MITTEKLIINILISED ANDMED

4.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 4 üldine plaan on järgmine:

— Sisukord

— Uuringute aruanded

— *Farmakoloogia*

— Esmane farmakodünaamika

— Teisene farmakodünaamika

— Ohutusfarmakoloogia

— Farmakodünaamilised vastasmõjud

— *Farmakokineetika*

— Analüüsimeetodid ja valideerimisaruanded

— Imendumine

— Jaotumine

— Ainevahetus

— Eritumine

— Farmakokineetilised vastastoimed (mittekliinilised)

— Muud farmakokineetika-alased uuringud

— *Toksikoloogia*

— Ühekordse doosi toksiline toime

— Kordusdoosi toksiline toime

— Genotoksilisus

— *In vitro*

— *In vivo* (sealhulgas toetavad toksikokineetilised hinnangud)

— Kantserogeensus

— Pikaajalised uuringud

— Keskmise- ja lühiajalised uuringud

— Muud uuringud

— Paljunemis- ja arenguvõimet kahjustav toksiline toime

— Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

— Embrüonaalne ja looteline areng

— Sünnieelne ja sünnijärgne areng

— Uuringud järglastel (noorloomadel) ja/või pärastine hindamine

— Lokaalne taluvus

— Muud toksilisuseuuringud

— Antigeensed omadused

— Immunotoksilisus

— Toimemehhanismi uuringud

— Sõltuvus

— Metaboliidid

— Lisandid

— Muu

— Viited kirjandusele

4.2. **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

1) Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid peavad selgitama:

a) preparaadi võimalikku mürgisust ning selle mis tahes ohtlikku või soovimatut toksilist toimet, mis võib ilmneda inimtervishoius kasutamiseks kavandatud tingimustes; neid tuleb hinnata seoses asjaomase haigusseisundiga;

b) preparaadi kvalitatiivseid ja kvantitatiivseid farmakoloogilisi omadusi seoses selle kavandatava kasutamisega inimtervishoius. Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkohaldatavad. Igal vajalikul juhul kasutatakse katsetamisviiside väljatöötamiseks ja tulemuste hindamiseks matemaatilisi ja statistilisi menetlusi.

Lisaks sellele tuleb arstidele esitada teave preparaadi raviomaduste ja võimaliku toksilisuse kohta.

2) Mõnede biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul võib osutuda vajalikuks käesoleva mooduli nõuete kohandamine üksiktoodetele; seetõttu põhjendab taotleja läbiviidud katsetamiskava.

Katsetamiskava koostamisel arvestatakse järgmist:

kõikide katsete kavandamisel, mille puhul on vajalik preparaadi korduv manustamine, võetakse arvesse antikehade võimalikku teket ja nende kaasmõju;

paljunemisvõimet, embrüo/loote- ja perinataalset mürgistust ning mutageensust ja kantserogeensust käsitlevaid uuringuid. Kui kahtlustatakse toimeainest või -ainetest erinevate komponentide toimet, võib uuringu asemel esitada kinnituse nende eemaldamise kohta.

3) Abiaine esmakordse kasutamise korral farmaatsia valdkonnas uuritakse selle toksikoloogilisi ja farmakokineetilisi omadusi.

4) Kui ravimi säilitamise ajal võib see märkimisväärselt laguneda, tuleb käsitleda laguproduktide toksilisi omadusi.

4.2.1. *Farmakoloogia*

Farmakoloogilisel uuringul võib järgida kaht erinevat lähenemisviisi.

— Esiteks uuritakse ja kirjeldatakse piisavalt kavandatava terapeutilise kasutusega seotud toiminguid. Võimaluse korral kasutatakse tunnustatud ja valideeritud *in vivo* ja *in vitro* katseid. Uusi eksperimentaaltehnikaid kirjeldatakse nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik kirjelduse põhjal korrata. Tulemusi väljendatakse kvantitatiivselt (nt doosi-toime, aja-toime jms kõverate abil) ja võrreldakse igal võimalusel sarnase terapeutilise toimega ainet käsitlevate andmetega.

— Teiseks uurib taotleja aine võimalikke soovimatuid farmakodünaamilisi toimeid organismi füsioloogilistele funktsioonidele. Need uuringud viiakse läbi kavatsetavate ja neist kõrgemate terapeutiliste kontsentratsioonidega. Kui ei ole tegemist standardmenetlusega, tuleb katsemeetodeid kirjeldada nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik korrata ning uurija peab tõendama nende kehtivust. Uuritakse igasuguseid oletatavaid muutusi organismi vastustes aine korduvdoosi manustamisele.

Toimeainete kombinatsioonide uurimise põhjused olla kas farmakoloogilised või tuleneda ravitoimest. Esimesel juhul toob farmakodünaamiline uuring välja need koosmõjud, mis võivad anda kombinatsioonile raviotstarbelise väärtuse. Teisel juhul, kui kombinatsioonile otsitakse teaduslikku põhjendust kliiniliste katsete abil, määratakse uuringuga kindlaks, kas kombinatsiooni loodetavat toimet saab näidata loomadel ning uuritakse vähemalt kõikide kõrvaltoimete osatähtsust.

4.2.2. *Farmakokineetika*

Farmakokineetika uurib toimeaine liikumist organismis ja hõlmab selliste ainete imendumist, jaotumist, metabolismi (biotransformatsiooni) ja eritumist.

Nende etappide uuringuid võib teha füüsikaliste, keemiliste või bioloogiliste meetoditega ja jälgides aine enda tegelikku farmakodünaamilist toimet.

Teavet jaotumise ja organismist väljutamise kohta on vaja kõikidel juhtudel, kui sellised andmed on hädavajalikud inimestele antavate dooside kindlaksmääramiseks, samuti kemoteraapias kasutatavate ainete (antibiootikumid jne) ja selliste ainete puhul, mille kasutamine sõltub muust toimest kui farmakodünaamiline toime (nt paljud diagnostilised reagendid jne).

In vitro uuringute eeliseks võrreldes *in vivo* loomkatsetega on inimpäritoluga katsematerjalide kasutamise võimalus (proteiinide sidumise võime, metabolism, ravimite vahelised vastasmõjud).

Kõiki farmakoloogilisi toimeaineid on vaja ka farmakokineetiliselt uurida. Käesoleva direktiivi sätete kohaselt uuritud teadaolevate ainete uute kombinatsioonide puhul ei nõuta farmakokineetilisi uuringuid, kui nende tegemata jätmist põhjendavad mürgisusuuringud ja kliinilised katsed.

Farmakokineetiliste uuringute plaan tehakse nii, et see võimaldab loom- ja inimkatsetes saadud andmete võrdlust ja ekstrapoleerimist.

4.2.3. *Toksikoloogia*

a) Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse katse on selliste mürgistuste kvalitatiivne ja kvantitatiivne uuring, mis võivad tuleneda ravimis sisalduva(te) toimeaine(te) ühekordsest manustamisest samasuguses proportsioonis ja füüsikalis-keemilises olekus, nagu need esinevad asjaomases ravimis.

Ühekordse doosi mürgisuse katse viiakse läbi ameti avaldatud asjakohastele juhendite kohaselt.

b) Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse katsete eesmärk on tuua esile kõik vaadeldava toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduva manustamisega kaasnevad füsioloogilised ja/või anatoomilis-patoloogilised muutused ning määrata kindlaks nende seos doosiga.

Üldjuhul on soovitav läbi viia kaks katset: lühiajaline katse, mis kestab kaks kuni neli nädalat, ja pikaajaline katse. Pikaajalise testi kestus sõltub kliinilistest kasutustingimustest. Selle eesmärk on kirjeldada võimalikke

ebasoodsaid toimeid, millele tuleks tähelepanu pöörata kliinilistes katsetustes. Katse kestus on määratletud ameti avaldatud asjakohastes juhistes.

c) Genotoksilisus

Mutageense ja klastogeense toime uuringute eesmärk on selgitada välja muutused, mida aine võib tekitada organismi või raku geneetilises materjalis. Mutageensed ained võivad endast kujutada ohtu tervisele, kuna kokkupuude mutageenidega võib esile kutsuda mutatsioone loote arengus, mis omakorda võivad tekitada pärilikke kõrvalekaldeid ja somaatilisi mutatsioone, mis viivad vähi tekkeni. Sellised uuringud on kohustuslikud kõikide uute ainete puhul.

d) Kantserogeensus

Kantserogeensuse väljaselgitamise teste nõutakse tavaliselt järgmistel juhtudel:

1. Kõikide ravimite puhul, mida kavatsetakse kasutada patsientidel pika eluperioodi kestel kas pidevalt või vahelduvalt ja korduvalt.

2. Soovitavalt mõnede ravimite puhul, millel kahtlustatakse kantserogeenset toimet, s.o kantserogeenidega samast grupist või sarnase struktuuriga ravimite puhul, või kui korduvdoosi toksilisuseuuringud on andnud vastavat tõendusmaterjali.

3. Selgelt genotoksilisi ühendeid ei ole vaja uurida, kuna neid peetakse paljude liikide suhtes kantserogeenideks ja see toob vältimatult kaasa ohu ka inimestele. Kui sellist ravimit kavatsetakse pikaajaliselt manustada inimestele, võib osutuda vajalikuks pikaajaline uuring varaste kasvajaliste muutuste koheseks avastamiseks.

e) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime

Naise või mehe organismi reproduktiivse funktsiooni võimalikku kahjustumist ning järglastel ilmnevat kahjulikku mõju uuritakse asjakohaste katsete abil.

Need katsed hõlmavad toime uuringuid seoses täiskasvanud meeste ja naiste reproduktiivse funktsiooniga ning toksiliste ja teratogeensete toimete uuringuid kõikides arengufaasides viljastumisest kuni suguküpsuseni, kaasa

arvatud latentsed toimed, kui uuritavat ravimit manustati naistele raseduse ajal.

Nende uuringute ärajätmine peab olema piisavalt põhjendatud.

Ravimi näidustustest olenevalt võivad ravimi manustamisel põhjendatud olla järglaste arengu jälgimisele suunatud lisauuringud.

Embrüo/loote mürgistuse uuringuid viiakse tavaliselt läbi kahe imetajaliigiga, millest üks ei tohiks olla pisinäriline. Perinataalseid ja sünnijärgseid uuringuid tehakse vähemalt ühe liigiga. Kui on teada, et ravimi ainevahetuskäik on teatavate liikide ja inimese puhul ühesugune, on soovitav lisada kõnealused liigid. Samuti on soovitav, et üks liik oleks sama mis kordusdoosi mürgisuse uuringutes.

Testide üksikasjade kavandamisel võetakse arvesse teaduse arengutaset taotluse esitamise ajal.

f) Lokaalne taluvus

Lokaalse taluvuse uuringute eesmärk on välja selgitada, kas kehapiirkonnad, mis võivad ravimiga kokku puutuda selle raviotstarbelisel kasutamisel, taluvad kõnealust ravimit (nii toime- kui ka abiaineid). Katsetamisstrateegiana kasutatakse menetlust, mis võimaldab eristada manustamise mehhaanilist toimet või puhtalt füüsikalis-keemilist toimet toksikoloogilisest või farmakodünaamilisest toimest.

Lokaalse taluvuse katseid tehakse preparaadiga, mis on parajasti väljaarendamisel inimtervishoius kasutamiseks, kasutades kontrollgruppidel lahjendusvahendeid või abiaineid. Vajaduse korral kaasatakse katsetesse positiivsed kontroll-/etalonained.

Lokaalse taluvuse katsete planeerimisel (liigi valik, kestus, manustamissagedus ja -teed ning annused) lähtutakse uuritavast probleemist ja kavandatavatest kliinilistest manustamistingimustest. Vajaduse korral uuritakse kohalike kahjustuste pöörduvust.

Loomkatsed võib asendada valideeritud *in vitro* katsetega, kui tulemused on ohutushindamise seisukohast võrreldava kvaliteedi ja informatiivsusega.

Välispidiselt kasutatavate kemikaalide puhul (nahale, rektaalselt või vaginaalselt) hinnatakse sensibiliseerivat toimet vähemalt ühes parajasti kättesaadavas katsesüsteemis (katsed merisigadega või kohalike lümfisõlmede kontroll).

5. MOODUL 5: KLIINILISTE UURINGUTE ANDMED

5.1. Vorm ja esitus

Mooduli 5 üldine plaan on järgmine:

- Kliiniliste uuringute andmete sisukord
- Kõigi kliiniliste uuringute loetelu tabeli kujul
- Kliinilised uuringud
  - *Biofarmaatsiaalased uuringud*
    - Biosaadavuse uuringud
    - Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringud
    - *In vitro* ja *in vivo* katsete vastavuse uuringud
    - Andmed bioloogilis-analüütiliste ja analüütiliste meetodite kohta
  - *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetilised uuringud*
    - Vereplasma proteiinide sidumise võime uuringud
    - Maksa metabolismi ja vastasmõjude uuringud
    - Uuringud muudel inimpäritoluga bioloogilistel materjalidel
  - *Farmakokineetilised uuringud inimesel*
    - Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud tervetel isikutel
    - Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud haigetel
    - Farmakokineetiliste püsitegurite uuringud
    - Juhuslike farmakokineetiliste tegurite uuringud
    - Elanikkonna farmakokineetilised uuringud
  - *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*
    - Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud tervetel isikutel
    - Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud haigetel
  - *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*
    - Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed
    - Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed
    - Rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsi aruanded, kaasa arvatud mis tahes formaalsed kaasnevad analüüsid, meta-analüüsid ja eri teadusharude analüüsid

— Muude uuringute andmed

— *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

— Viited kirjandusele

5.2. **Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded**

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

a) Artikli 8 lõike 3 punkti i ja artikli 10 lõike 1 kohaselt esitatud kliiniliste andmete alusel peab olema võimalik esitada piisavalt põhjendatud ja teaduslikult usaldusväärne arvamus selle kohta, kas ravim vastab müügiloa andmise kriteeriumidele. Seega on oluline, et edastatakse kõik kliiniliste uuringute soodsad ja ebasoodsad tulemused.

b) Kliinilistele uuringutele peavad alati eelnema asjakohased farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid, mis on tehtud loomadega vastavalt käesoleva lisa 4. osa nõuetele. Uurija peab tutvuma farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste uuringute põhjal tehtud järeldustega, mistõttu peab taotleja esitama talle vähemalt uurija brošüüri, mis sisaldab enne kliiniliste uuringute algust teada olnud asjakohast teavet, sh keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaseid andmeid, toksikoloogilisi, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi andmeid loomadel tehtud uuringutest ning varasemate uuringute tulemusi, samuti kavandatud katsetuste olemust, ulatust ja kestust piisavalt põhjendavaid andmeid; nõudmise korral esitatakse täielikud farmakoloogilised ja toksikoloogilised aruanded. Inim- või loomse päritoluga materjalide puhul rakendatakse kõiki olemasolevaid vahendeid nakkusetekitajate leviku välistamiseks enne uuringu alustamist.

c) Müügiloa omanikud peavad korraldama põhilise kliinilise dokumentatsiooni (kaasa arvatud haiguslood, kuid välja arvatud isikute tervisekaardid) säilitamise andmete valdajate poolt:

— vähemalt 15 aastat pärast katsete lõpetamist või poolelijätmist,

— või vähemalt kaks aastat pärast viimase müügiloa andmist Euroopa Ühenduses ja kui Euroopa Ühenduses pole lõpetamisel või pooleli olevaid taotlusi,

— või vähemalt kaks aastat pärast uuritud toote kliinilise arendamise ametlikku katkestamist.

Patsientide tervisekaarte säilitatakse kehtivate õigusaktidega või haigla, asutuse või erapraksise eeskirjadega lubatud maksimumaja jooksul.

Dokumente võib siiski alles hoida ka kauem, kui seda nõutakse õigusaktides või uuringu tellijaga sõlmitud lepingus. Uuringu tellija ülesanne on teavitada haiglat, asutust või erapraksist siis, kui dokumente enam ei vajata.

Uuringu tellija või muu andmevaldaja säilitab kogu uuringuga seotud dokumentatsiooni nii kaua, kuni preparaadi luba kehtib. Selline dokumentatsioon hõlmab: uuringuplaani, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, uuringu tegemise ja juhtimise tingimusi ning üksikasju uuritava preparaadi ja kasutatud võrdlusravimi ja/või platseebo kohta; standardset töökorda; kõiki uuringuplaani ja menetlusi käsitlevaid kirjalikke arvamusi; uurija brošüüri; kõikide uuringus osalejate uuringulugusid; lõpparuannet; kontrollitõendit või -tõendeid, kui see/need on olemas. Uuringu tellija või järgmine omanik säilitab lõpparuannet viis aastat pärast seda, kui ravimi luba on kaotanud kehtivuse.

Lisaks Euroopa Ühenduses tehtud katsetustele korraldab müügiloa omanik dokumentatsiooni arhiveerimise vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ sätetele ja üksikasjalikele rakendussuunistele.

Kõik andmete omanikuõiguse üleminekud dokumenteeritakse.

Asjakohaste asutuste taotluse korral tehakse kõik andmed ja dokumendid kättesaadavaks.

d) Kõikide kliiniliste uuringute andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et oleks võimalik teha objektiivne otsus:

— uuringuplaan, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, ning uuringu tegemise ja juhtimise tingimused ja uuritavat ravimit käsitlevad üksikasjad,

— kontrollitõend(id), kui see/need on olemas,

— uurija(te) nimekiri, kuhu on märgitud uurija nimi, aadress, ametikoht, kvalifikatsioon, teadustöö alased ülesanded, uuringu tegemise koht ja teave iga patsiendi kohta eraldi, k.a kõikide uuringus osalejate uuringulood,

— lõpparuanne, millele on alla kirjutanud uurija ja millele mitmes keskuses tehtud uuringute puhul on alla kirjutanud kõik uurijad või koordineeriv (juhtiv-) uurija.

e) Eespool nimetatud kliiniliste uuringute üksikasjad esitatakse pädevatele asutustele. Taotleja võib kokkuleppel pädevate asutustega jätta osa kõnealusest teabest esitamata. Nõudmise korral esitatakse viivitamata täielik dokumentatsioon.

Uurija esitab katsematerjale käsitlevates järeldustes arvamuse tavapärastes tingimustes kasutatava preparaadi ohutuse kohta, selle taluvuse ja efektiivsuse kohta ning kogu kasuliku teabe, mis on seotud näidustuste ja vastunäidustuste, doseerimise ja ravi keskmise kestusega, samuti kõik ravi jooksul võetavad eriettevaatusabinõud ja üledoosi kliinilised sümptomid. Mitmes keskuses tehtud uuringu tulemuste kohta koostatud aruandes esitab juhtivuurija oma järeldustes arvamuse uuritava ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta kõikide keskuste nimel.

f) Kõikide uuringute kohta koostatakse kliiniliste vaatluste kokkuvõte, kuhu märgitakse:

1) osalenud patsientide arv ja sugu;

2) uuringu ja võrdlustestidega seotud patsiendirühmade valik ja vanuseline jagunemine;

3) uuringutelt enne lõppu kõrvaldatud patsientide arv ja kõrvaldamise põhjused;

4) kui kontrolluuringud viidi läbi eespool nimetatud tingimustel, siis kas kontrollrühm:

— ei saanud ravi,

— sai platseebot,

— sai muud teadaoleva toimega ravimit,

— sai mingit muud ravi kui medikamentoosne ravi;

5) vaatlemisel täheldatud ebasoovitavate kõrvaltoimete sagedus;

6) üksikasjad enamohustatud patsientide kohta, nt vanurite, laste ja rasedate kohta ning naiste kohta menstruatsiooni ajal, samuti patsientide kohta, kelle füsioloogiline või patoloogiline seisund nõuab eritähelepanu;

7) efektiivsuse parameetrid või hindamiskriteeriumid ja sellistele parameetritele vastavad tulemused;

8) tulemuste statistiline analüüs, kui seda nõuavad uuringukavad ja asjaomased muutujad.

g) Peale selle esitab uurija alati oma tähelepanekud järgmiste asjaolude kohta:

1) kõik märgid, mis viitavad ravimiga harjumisele, ravimsõltuvusele või raskusele patsiente ravimist võõrutada;

2) tähelepanekud samal ajal manustatavate ravimite koosmõju kohta;

3) teatavate patsientide uuringust väljaarvamise kriteeriumid;

4) kõik uuringu jooksul või sellele järgneval perioodil asetleidnud surmajuhtumid.

h) Uusi ravimikombinatsioone käsitlevad andmed peavad olema identsed uute ravimite kohta nõutud andmetega ja need peavad tõendama kombinatsiooni ohutust ja tõhusust.

i) Andmete täielikku või osalist esitamata jätmist tuleb põhjendada. Kui uuringu käigus ilmnevad ootamatud tulemused, tuleb läbi viia täiendavad prekliinilised toksikoloogilised ja farmakoloogilised katsed, mille tulemusi on vaja analüüsida.

j) Kui ravim on ette nähtud pikaajaliseks manustamiseks, esitatakse kõik korduvale manustamisele järgnevad farmakoloogilise toime muutused ja pikaajalise raviskeemi kindlaksmääramist mõjutavad andmed.

5.2.1. *Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed*

Esitatakse biosaadavuse, võrdleva biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringute, *in vitro* ja *in vivo* katsete võrreldavuse uuringute andmed ning bioloogilis-analüütilised ja analüütilised meetodid.

Lisaks sellele hinnatakse biosaadavust sel juhul, kui see on vajalik artikli 10 lõike 1 punktis a nimetatud ravimite bioekvivalentsuse näitamiseks.

5.2.2. *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed*

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *bioloogiline materjal* tähistab mis tahes valke, rakke, kudesid ja sarnaseid inimpäritoluga materjale, mida kasutatakse raviaine omaduste hindamiseks *in vitro* või *ex vivo*.

Seepärast esitatakse vereplasma valkude sidumise võime, maksa metabolismi ja toimeainete vastasmõjude uuringute andmed ning muude uuringute andmed, kus kasutatakse inimese bioloogilisi materjale.

5.2.3. *Farmakokineetilised uuringud inimesel*

a) Kirjeldatakse järgmisi farmakokineetilisi omadusi:

— imendumine (kiirus ja ulatus),

— jaotumine,

— ainevahetus,

— eritumine.

Kirjeldatakse olulisi kliinilisi omadusi, k.a kineetiliste andmete mõju eelkõige enamohustatud patsientide doseeringu määramisele, ning inimese ja prekliinilistes uuringutes kasutatud loomaliikide vahelisi erinevusi.

Lisaks standardsetele mitmeproovilistele farmakokineetilistele uuringutele võivad küsimusi püsi- ja juhutegurite osast doosi ja farmakokineetilise reaktsiooni vahekorra kohta selgitada kliiniliste uuringute ajal tehtavad elanikkonna pistelised farmakokineetilised uuringud. Esitatakse farmakokineetiliste ja algtaluvuse uuringute andmed tervetel ja haigetel, püsi- ja juhutegurite mõju hindamise uuringute andmed ja elanikkonna farmakokineetiliste uuringute andmed.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakokineetilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.4. *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

a) Näidatakse tõhususe seost farmakodünaamilise toimega, esitades järgmised üksikasjad:

— doosi ja vastusreaktsiooni seos ning selle kestus,

— doosi põhjendus ja manustamistingimused,

— võimaluse korral toime selgitus.

Kirjeldatakse farmakodünaamilist toimet, mis ei ole seotud efektiivsusega.

Inimestel demonstreeritud farmakodünaamilisest toimest ei piisa selleks, et teha otsuseid konkreetse võimaliku ravitoime kohta.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakodünaamilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.5. *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*

5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

Tavaliselt tehakse kliinilisi katseid nn kontrollitud kliiniliste katsetena, võimaluse korral juhuslikul valimil ning vajadusel võrdluses platseeboga ja võrdluses tõestatud raviomadustega üldkasutatava ravimiga; kõiki teistsuguseid uuringukavasid on vaja põhjendada. Kontrollrühma ravi on iga kord erinev ja see sõltub eetilistest kaalutlustest ja ravimi terapeutilisest spektrist; seetõttu võib olla mõnel juhul asjakohasem võrrelda uue ravimi efektiivsust platseebo toime asemel pigem tõestatud raviväärtusega ravimi toimega.

1) Võimaluse korral ja eelkõige nende uuringute puhul, kus ei ole võimalik objektiivselt mõõta preparaadi toimet, võetakse meetmeid erapoolikuse vältimiseks, rakendades sh juhu- ja pimemeetodeid.

2) Uuringukava peab sisaldama põhjalikku kirjeldust rakendatavate statistiliste meetodite, patsientide arvu ja nende kaasamise põhjuste kohta (sh uuringu statistilise väärtuse arvutusi), kasutatavat tähtsusastet ning statistilise arvestusüksuse kirjeldust. Erapoolikuse vältimiseks võetavad meetmed, eelkõige juhumeetodid, dokumenteeritakse. Suure hulga isikute kaasamine uuringusse ei asenda täielikult nõuetekohast kontrolluuringut.

Andmed ohutuse kohta vaadatakse läbi komisjoni avaldatud juhiste kohaselt, pöörates erilist tähelepanu doosi muutusest tingitud nähtudele või vajadusele kaasneva ravi järgi, tõsistele soovimatutele kõrvalnähtudele, ravi katkestamisest tingitud nähtudele ja surmajuhtumitele. Kõik enamohustatud patsiendid või grupid tehakse kindlaks ja pööratakse erilist tähelepanu võimalikele ohustatud patsientidele, keda võib olla vähe, näiteks lastele, rasedatele, nõrgestatud organismiga vanuritele, väljendunud ainevahetus- või eritushäiretega inimestele jne. kirjeldatakse ravimi võimalike kasutusviisidega kaasneva ohutushindamise vajalikkust.

5.2.5.2. K o n t r o l l i m a t a k l i i n i l i s t e u u r i n g u t e a n d m e d , r o h k e m k u i ü h e u u r i n g u a n d m e t e a n a l ü ü s i d j a m u u d e k l i i n i l i s t e u u r i n g u t e a n d m e d

Nimetatud andmed esitatakse.

5.2.6. *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*

Kui ravimile on teistes riikides juba luba antud, esitatakse teave asjaomase ravimiga ja samasugust toimeainet või samasuguseid toimeaineid sisaldavate ravimitega seotud soovimatute kõrvaltoimete kohta, võimaluse korral seostatuna seal manustatud kogustega.

5.2.7. *Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad*

Kui haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad on esitatud kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste juhistega, siis järjestatakse nad vastavalt kliiniliste uuringute ülevaadetele ja tähistatuna vastavalt neile uuringutele.

II OSA

MÜÜGILOA TAOTLUSE ERITOIMIKUD JA NÕUDED

Mõned ravimid on eriomadustega, mis tingivad kõigi käesoleva lisa I osas müügiloa taotluse toimikule esitatud nõuete kohandamist. Et arvesse võtta neid eriolukordi, peavad taotlejad järgima toimiku asjakohast ja kohandatud esitust.

1. VÄLJAKUJUNENUD MEDITSIINILINE KASUTUS

Ravimite suhtes, mille toimeaine kasutamine on üldlevinud, nagu osutatud artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktis ii, efektiivsus tunnustatud ja ohutuse tase vastuvõetav, kohaldatakse erieeskirju.

Taotleja esitab moodulid 1, 2 ja 3 nagu kirjeldatud käesoleva lisa I osas.

Moodulitele 4 ja 5 lisatakse üksikasjalik teaduslik bibliograafia kliiniliste ja mittekliiniliste omaduste kohta.

Et tõestada väljakujunenud meditsiinilist kasutamist, kohaldatakse järgnevaid erieeskirju.

a) Tegurid, millega tuleb arvestada ravimi koostisosade väljakujunenud meditsiinilise kasutuse tõestamisel, on järgmised:

— aeg, mille jooksul aine on kasutusel olnud,

— aine kasutamise kvantitatiivsed aspektid,

— millisel tasemel pakub aine kasutamine teaduslikku huvi (teaduskirjanduses avaldatud kajastused) ja

— teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

Seetõttu võib „hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse” kindlaksmääramise aeg olla eri ainete puhul mitmesugune. Kuid mingil juhul ei või ravimi koostisosa „hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse” kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui ravimi esimesest süstemaatilisest ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses.

b) Taotleja esitatud dokumentatsioon peaks hõlmama kõiki efektiivsushinnangu aspekte ning sisaldama ülevaadet asjakohasest kirjandusest või viitama sellisele kirjandusülevaatele, võttes arvesse müügiloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetav kui ka mittetoetav dokumentatsioon. Eriti on „väljakujunenud meditsiinilise kasutusega” seoses vaja selgitada, et

kontrollimiste ja uuringute kõrval võib bibliograafiline viitamine teistele tõendusallikatele ning mitte katsete ja analüüsidega saadud andmetele (müügijärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotluses rahuldavalt selgitatakse ja põhjendatakse kõnealuste infoallikate kasutamist.

c) Eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

d) Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba.

e) Eriti tähtis on teiste samasuguseid koostisosi sisaldavate preparaatidega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

2. OLEMUSELT SARNASED RAVIMID

a) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil i (olemuselt sarnased ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid, tingimusel, et algse müügiloa omanik on taotlejale andnud nõusoleku teha ristviiteid tema taotluse moodulite 4 ja 5 sisule.

b) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil iii (olemuselt sarnased geneerilised ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid koos biosaadavust ja originaalravimiga bioekvivalentsust näitavate andmetega, kui viimane ei ole biopreparaat (vt II osa, 4, sarnased biopreparaadid).

Nende toodete puhul keskenduvad mittekliinilised/kliinilised ülevaated/kokkuvõtted eriti järgmistele üksikasjadele:

— väidetava sarnase olemuse põhjendused,

— ülevaade toimeainepartiides ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajadusel säilitamise ajal tekkivatest laguproduktidest), mida müügiks kavandatav toode võib sisaldada, koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta,

— bioekvivalentsuse uuringute ülevaade või põhjendus, miks neid uuringuid pole tehtud, kooskõlas juhendiga „Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimine“,

— ajakohastatud andmed avaldatud kirjanduse kohta seoses asjaomase toote ja kõnealuse taotlusega. Sel eesmärgil võib viidata ekspertajakirjades avaldatud artiklitele,

— iga ülevaates sisalduvat väidet toote omaduste kohta, mis pole teada ravimi ja/või vastava ravimgrupi omaduste puhul või kaldub neist omadustest kõrvale, tuleb käsitleda mittekliinilistes/kliinilistes kokkuvõtetes/ülevaadetes ja toetada viidetega avaldatud kirjandusele ja/või tehtud lisauuringutele,

— kui taotleja väidab olemuse sarnasust, peaks ta lubatud toimeaine eri soolade, estrite ja muude derivaatide ohutuse ja efektiivsuse tõendusmaterjalina vajadusel esitama täiendavaid andmeid.

3. ERIOLUKORDADE PUHUL NÕUTAV LISATEAVE

Kui olemuselt sarnase ravimi toimeaine molekul sisaldab sama terapeutilise toimega osa kui algselt lubatud ravimi toimeaine, kuid see on ühendatud teistsuguse soola/estri, kompleksi/derivaadiga, esitatakse tõestusmaterjal selle kohta, et terapeutilise osa farmakokineetikas, farmakodünaamikas ja toksilisuses pole muutusi, mis võiksid mõjutada ohutuse/efektiivsuse näitajaid. Kui see pole nii, vaadeldakse seda ühendit kui uut toimeainet.

Kui ravimit kavatsetakse kasutada teistsugusel raviotstarbel või teistsuguse ravimvormina või manustada teist teed pidi, teistsugustes doosides või teistsuguse skeemi järgi, tuleb esitada asjakohaste toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ja/või kliiniliste uuringute tulemused.

4. SARNASED BIOPREPARAADID

Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti iii sätted ei pruugi olla piisavad biopreparaatide puhul. Kui olemuselt sarnaste (geneeriliste) ravimite puhul nõutav teave ei võimalda tõestada kahe biopreparaadi sarnast olemust, esitatakse lisaandmeid eriti toksikoloogiliste ja kliiniliste näitajate kohta.

Kui käesoleva lisa I osa lõike 3 lõigus 2 määratletud biopreparaadi, mis on sarnane mõne varasema ühenduses müügiloa saanud biopreparaadiga, esitab müügiloa taotlemiseks sõltumatu taotleja pärast andmekaitseperioodi lõppemist, rakendatakse järgmist lähenemisviisi.

— Esitatav teave ei piirdu biosaadavuse ja bioekvivalentsuse andmetega täiendatud moodulitega 1, 2 ja 3 (farmaatsia-, keemia- ja bioloogiaalased

andmed). Täiendavate andmete laad ja hulk (s.o toksikoloogilised ja muud mittekliinilised ning asjakohased kliinilised andmed) määratakse igal üksikjuhul kindlaks kooskõlas asjaomaste teaduslike suunistega.

— Biopreparaatide mitmekesisusest tulenevalt nõuab pädev asutus moodulites 4 ja 5 ettenähtud kindlateemalisi uuringuid, võttes arvesse iga üksiku ravimi erilist iseloomu.

Kohaldatavaid üldpõhimõtteid käsitletakse ameti avaldatud juhendis, mis arvestab asjaomase biopreparaadi omadusi. Juhul kui algselt lubatud ravimil on mitmeid näidustusi, tuleb põhjendada väidetavalt sarnase ravimi tõhusust ja ohutust, või vajadusel tõendada seda eraldi seoses iga näidustusega.

5. KINDLATES KOMBINATSIOONIDES KASUTATAVAD RAVIMID

Artikli 10 lõike 1 punktil b põhinevad taotlused seostatakse vähemalt kaht toimeainet sisaldavate uute ravimitega, mis pole varem lubatud kui kindlakskujunenud kombinatsioonides kasutatavad ravimid.

Nende taotluste puhul esitatakse kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi kohta täielik toimik (moodulid 1–5). Vajadusel esitatakse teave tootmiskohtade ja juhuslike lisandite kohta ning ohutushinnang.

6. ERANDLIKEL ASJAOLUDEL ESITATUD TAOTLUSTE DOKUMENTATSIOON

Kui taotleja suudab teatavate näidustuste puhul tõendada, nagu ette nähtud artiklis 22, et tal ei ole võimalik esitada põhjalikke andmeid tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes, sest:

— näidustused, mille jaoks kõnealune preparaat on ette nähtud, esinevad niivõrd harva, et taotlejal ei ole tegelikult võimalik esitada täielikku tõendusmaterjali,

— teaduse hetketase ei võimalda esitada täielikku teavet, või

— sellise teabe kogumine on vastuolus meditsiinieetika üldtunnustatud põhimõtetega,

võidakse anda müügiluba teatavate erikohustuste täitmise tingimusega.

Kohustuste hulka võivad kuuluda järgmised:

— taotleja viib pädeva asutuse kehtestatud aja jooksul läbi kindaksmääratud uuringuprogrammi, mille tulemuste alusel hinnatakse uuesti kasulikkust/ohutust,

— ravimit võib väljastada ainult arstiretsepti alusel ja teatavatel juhtudel võib seda manustada ainult range meditsiinilise järelevalve all, võimaluse korral haiglas, ning radiofarmatseutiliste preparaatide puhul ainult selleks volitatud isiku järelevalve all,

— infolehe ja muu meditsiinilise teabe abil juhitakse arstipraksisega tegeleva isiku tähelepanu asjaolule, et kõnealuse ravimi kohta ei ole veel igakülgseid piisavaid andmeid.

7. SEGATÜÜPI MÜÜGILOATAOTLUSED

Segatüüpi müügiloataotlused on taotlused, mille toimikutes moodulid 4 ja/või 5 koosnevad taotleja poolt läbiviidud piiratud ulatusega mittekliiniliste ja/või kliiniliste uuringute andmetest, mis on kombineeritud bibliograafiliste viidetega. Kõigi teiste moodulite ülesehitus vastab käesoleva lisa I osas toodud kirjeldusele. Pädevad asutused otsustavad nende individuaalsete esitusviiside tunnustamise üksikjuhtumite kaupa.

III OSA

ERILAADSED RAVIMID

Käesolevas osas sätestatakse erinõuded seoses teatavate kindlaksmääratud ravimitega.

1. BIOPREPARAADID

1.1. **Vereplasmast saadud ravimid**

Inimverest või -plasmast saadud toodete puhul ja erandina mooduli 3 sätetest võib „Teabes lähte- ja toormaterjalide kohta“ nimetatud nõuded inimverest/-plasmast saadud lähtematerjalidele asendada käesoleva osa kohaselt sertifitseeritud plasma põhitoimikuga.

a) P õ h i m õ t t e d

Käesolevas lisas kasutatakse mõisteid:

— *plasma põhitoimik* – omaette dokumentatsioon, mis on lahus müügiloa taotluse toimikust ja kus esitatakse üksikasjalikult igasugune asjakohane teave kogu all-/vahesaaduste tootmiseks lähte-/toormaterjalina kasutatud inimplasma omaduste kohta, abiaine(te) ja toimeaine(te) koostisosade kohta, mis moodustavad osa Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. novembri 2000. aasta direktiivis 2000/70/EÜ (millega muudetakse nõukogu direktiivi

93/42/EÜ inimvere või inimplasma püsivaid derivaate sisaldavate meditsiiniseadmete kohta)([13]) osutatud ravimitest või meditsiiniseadmetest.

— Kõik inimplasma fraktsioneerimisega/töötlemisega tegelevad keskused või asutused koostavad ja ajakohastavad pidevalt plasma põhitoimikus osutatud asjakohast teavet.

— Plasma põhitoimiku esitab müügiloa taotleja või omanik ametile või pädevale asutusele. Kui isik, kelle valduses on plasma põhitoimik, pole müügiloa taotleja või omanik, tehakse plasma põhitoimik kättesaadavaks müügiloa taotlejale või omanikule, esitamiseks pädevale asutusele. Igal juhul vastutab ravimi eest müügiloa taotleja või omanik.

— Pädev asutus, kes müügiloa taotlust hindab, ootab enne otsuse tegemist, kuni amet annab välja sertifikaadi.

— Igas müügiloa taotluse toimikus, mis sisaldab teavet ravimite inimplasmast saadud koostisosade kohta, tuleb viidata lähte-/toormaterjalina kasutatud plasmale vastavale põhitoimikule.

b) S i s u

Vastavalt artikli 109 sätetele, muudetud direktiiviga 2002/98/EÜ, milles osutatakse doonoritele ja doonorvere kontrollile esitatavatele nõuetele, sisaldab plasma põhitoimik teavet lähte-/toormaterjalina kasutatud plasma kohta eriti järgmistes üksikasjades:

1) Plasma päritolu

i) Teave keskuste või asutuste kohta, kus plasmat kogutakse, kaasa arvatud nende inspekteerimine ja heakskiitmine, ning epidemioloogilised andmed verega edasikanduvate haiguste kohta;

ii) teave keskuste või asutuste kohta, kus kontrollitakse doonorverd ja plasmasegusid, kaasa arvatud nende inspekteerimise ja heakskiitmisega seotud staatus;

iii) vere-/plasmadoonorite valiku/tagasilükkamise kriteeriumid;

[13] EÜT L 313, 13.12.2000, lk 22.

iv) kehtiv süsteem, mis võimaldab jälgida iga üksiku vere- või plasmakoguse kulgemist vere-/plasmakogumisasutusest kuni valmistooteni ja vastupidi.

2) Plasma kvaliteet ja ohutus

i) Vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele;

ii) vere-/plasmakoguste ja segude kontrollimine haigustekitajate suhtes, kaasa arvatud teave analüüsimeetodite kohta ja plasmasegude puhul ka kasutatavate analüüside valideerimise andmed;

iii) vere ja plasma kogumiskotikeste tehnilised omadused, kaasa arvatud teave kasutatud antikoagulantide kohta;

iv) plasma ladustamise ja transportimise tingimused;

v) menetluskord mis tahes hoiu- või karantiiniperioodi kehtestamiseks üksikutele plasmapartiidele;

vi) plasmasegu iseloomustus.

3) Plasmast saadud ravimite tootja ja/või plasma fraktsioneerimis-/töötlemisettevõtte ning teiselt poolt vere-/plasmakogumis- ja kontrollimisasutuse vaheliste koostöötingimuste ja kokkulepitud kohustuste kehtiv süsteem.

Lisaks esitatakse plasma põhitoimikus loetelu lubatud või müügiloa taotlemise järgus olevatest ravimitest, mille suhtes plasma põhitoimik kehtib, kaasa arvatud Euroopa Parlamendi ja nõukogu hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes käsitleva direktiivi 2001/20/EÜ artiklis 2 osutatud ravimid.

c) H i n d a m i n e j a s e r t i f i t s e e r i m i n e

— Ravimite puhul, mis pole veel lubatud, esitab müügiloa taotleja pädevale asutusele täieliku toimiku, millega on kaasas eraldi plasma põhitoimik, kui seda pole koostatud varem.

— Plasma põhitoimikut hindab amet tehnilisest ja teaduslikust aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse plasma põhitoimiku jaoks välja

ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Plasma põhitoimikut ajakohastatakse ja sertifitseeritakse uuesti igal aastal.

— Plasma põhitoimiku sisus tehtud muudatused peavad vastama nõukogu 22. juuli 1993. aasta määruse (EMÜ) nr 2309/93 (milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet)([14]) reguleerimisalasse jääva müügiloa tingimuste muudatuste läbivaatamist käsitleva komisjoni määrusega (EÜ) nr 542/95([15]) sätestatud hindamismenetlusele. Nende muudatuste hindamise tingimused on sätestatud määrusega (EÜ) nr 1085/2003.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)e ravimi(te) plasma põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

— Kui plasma põhitoimik on koostatud üksnes selliste verest/plasmast saadud ravimite kohta, mille müügiks on luba antud üheainsa liikmesriigi piires, hindab plasma põhitoimikut erandina käesoleva punkti teise taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) tehnilisest ja teaduslikust aspektist selle liikmesriigi pädev asutus.

1.2. **Vaktsiinid**

Inimtervishoius kasutatavate vaktsiinide puhul, mis põhinevad vaktsiiniantigeeni põhitoimikul, kohaldatakse erandina toimeaineid käsitleva mooduli 3 sätetest järgmisi nõudeid.

Muude vaktsiinide kui inimese gripivaktsiini müügiloa taotluse toimik peab iga vaktsiiniantigeeni kohta sisaldama asjaomase vaktsiini toimeaineks oleva vaktsiiniantigeeni põhitoimikut.

a) P õ h i m õ t t e d

Käesolevas lisas kasutatakse järgmisi mõisteid:

— *Vaktsiiniantigeeni põhitoimik* – omaette, vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolev dokument, mis sisaldab kogu asjakohast bioloogia-, keemia- ja farmaatsiaalast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub asjaomase

[14] EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1.
[15] EÜT L 55, 11.3.1995, lk 15.

ravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine mõne teise või mõnede teiste sama taotleja või loaomaniku poolt esitatud monovalentse(te) ja/või kombineeritud vaktsiini(de) toimiku(te)ga.

— Vaktsiin võib sisaldada üht või mitut eri vaktsiiniantigeeni. Vaktsiinis on nii palju toimeaineid kui mitu vaktsiiniantigeeni selles leidub.

— *Kombineeritud vaktsiin* sisaldab vähemalt kaht eri vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa või mitme nakkushaiguse ärahoidmiseks.

— *Monovalentne vaktsiin* on vaktsiin, mis sisaldab üht vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa nakkushaiguse ärahoidmiseks.

b) S i s u

Vaktsiiniantigeeni põhitoimik peab sisaldama järgmist, kvaliteediandmeid käsitleva mooduli 3 asjakohasest osast (Toimeaine) pärinevat käesoleva lisa I osas piiritletud teavet:

Toimeaine

1. Üldandmed, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa asjakohas(t)ele monograafia(te)le.

2. Teave toimeaine tootmise kohta: see pealkiri peab hõlmama tootmisprotsessi, teavet lähte- ja toormaterjalide kohta, erimeetmeid seoses transmissiivsete spongioossete entsefalopaatiatega, juhuslike lisandite ohutuse hinnangut ning rajatisi ja sisseseadet.

3. Toimeaine iseloomustus

4. Toimeaine kvaliteedi kontroll

5. Etalonid ja etalonmaterjalid

6. Toimeaine pakend ja sulgemissüsteem

7. Toimeaine püsivus

c) H i n d a m i n e j a s e r t i f i t s e e r i m i n e

— Uut antigeeni sisaldavate uute vaktsiinide puhul esitab taotleja pädevale asutusele täieliku müügiloa taotluse toimiku, kaasa arvatud kõigile uue vaktsiini koostisse kuuluvate antigeenidele vastavad vaktsiiniantigeenide põhitoimikud, kui konkreetse vaktsiiniantigeeni kohta pole seda toimikut juba koostatud. Iga vaktsiiniantigeeni põhitoimikut hindab amet teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse iga vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja Euroopa Ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Esimese taande sätteid kohaldatakse ka iga sellise vaktsiini suhtes, mis sisaldab vaktsiiniantigeenide uut kombinatsiooni, olenemata sellest, kas üks või mitu neist antigeenidest kuulub ühenduses juba lubatud vaktsiinide koostisse.

— Muudatusi ühenduses lubatud vaktsiinile vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimikus hindab amet teaduslikust ja tehnilisest seisukohast komisjoni määruses (EÜ) nr 1085/2003 sätestatud korra kohaselt. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet vaktsiiniantigeeni põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaadi. See sertifikaat kehtib kogu ühenduses.

— Kui vaktsiiniantigeeni põhitoimik on koostatud üksnes selliste vaktsiinide kohta, mille müügiks pole luba antud või ei anta tulevikus luba ühenduse korra kohaselt ja kui lubatud vaktsiin sisaldab vaktsiiniantigeene, mida pole hinnatud ühenduse korra kohaselt, hindab vaktsiiniantigeeni põhitoimikut ja selle hilisemaid muudatusi tehnilisest ja teaduslikust aspektist erandina käesoleva punkti esimese, teise ja kolmanda taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) müügiloa andnud pädev asutus.

— Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)ele ravimi(te)le vastava vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

2. RADIOFARMATSEUTIKUMID JA PREKURSORID

2.1. **Radiofarmatseutikumid**

Käesoleva peatüki kohaldamiseks esitatakse artikli 6 lõike 2 ja artikli 9 kohaste taotluste korral täielik toimik, mis sisaldab järgmisi üksikasju:

Moodul 3

a) Radiofarmatseutiliste preparaatide komplekti puhul, mis radiomärgistatakse pärast tootja poolt tarnimist, käsitatakse toimeainena seda koostisosa, mille ülesanne on radionukliidi kanda või siduda. Radiofarmatseutiliste

komplektide puhul sisaldab tootmismeetodi kirjeldus ka üksikasju komplekti valmistamise ja radioaktiivse ravimi saamiseks soovitatud lõpptöötlemise kohta. Radionukliidide iseärasusi kirjeldatakse vajadusel kooskõlas Euroopa farmakopöa üldmonograafiaga või erimonograafiatega. Lisaks sellele kirjeldatakse kõiki radiomärgistuse jaoks olulisi ühendeid. Kirjeldatakse ka radiomärgistatava koostisosa struktuuri.

Radionukliidide puhul käsitletakse valmistamisega seotud tuumareaktsioone.

Generaatori puhul käsitatakse toimeainena nii ema- kui ka tütarradionukliidi.

b) Esitatakse radionukliidi olemuse üksikasjad, isotoobi tunnus, võimalikud lisandid, kandja, kasutus ja eriaktiivsus.

c) Lähteainete hulka kuuluvad kiirituse sihtmaterjalid.

d) Esitatakse kaalutlused keemilise/radiokeemilise puhtuse kohta ja selle seose kohta biojaotumisega.

e) Kirjeldatakse radionukliidset ja radiokeemilist puhtust ning eriaktiivsust.

f) Generaatorite puhul on vaja märkida ema- ja tütarradionukliidide määramise analüüside üksikasjad. Generaatorieluaadi kohta esitatakse emaradionukliide ja generaatorisüsteemi muid komponente käsitlevate katsete tulemused.

g) Nõuet väljendada toimeainete sisaldust aktiivosade massina kohaldatakse üksnes radiofarmatseutiliste komplektide suhtes. Radionukliidide radioaktiivsust väljendatakse bekrellides teataval kuupäeval ja vajaduse korral teataval kellaajal, viidates ajavööndile. On vaja märkida kiirguse liik.

h) Komplektide puhul peavad lõpptoote spetsifikaadid sisaldama analüüse, millega uuritakse preparaatide toimet pärast radiomärgistamist. Lisatakse radiomärgistatud ühendite radiokeemilise ja radionukliidse puhtuse asjakohase kontrolli andmed. On vaja nimetada kõik radiomärgistuseks olulised ained ja neid analüüsida.

i) Radionukliidide generaatorite, radiofarmatseutiliste komplektide ja radiomärgistatud toodete puhul esitatakse teave püsivuse kohta. Dokumenteeritakse mitmedoosilistes pudelites olevate radiofarmatseutiliste preparaatide püsivus kasutuse ajal.

Moodul 4

On soovitav esitada mürgisus koos kiirgusdoosiga. Diagnostikas on see radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamise tulemus; teraapias on see soovitav omadus. Seetõttu osutatakse radiofarmatseutiliste preparaatide ohutuse ja tõhususe hinnangus ravimitele esitatavatele nõuetele ja kiirguse dosimeetriaga seotud asjaoludele. Elundi/koe kokkupuuteaeg kiirgusega dokumenteeritakse. Prognoositav kiirguse neeldumisdoos teatava manustamisviisi puhul arvutatakse konkreetse rahvusvaheliselt tunnustatud süsteemi alusel.

Moodul 5

Vajaduse korral esitatakse nende kliiniliste katsete tulemused, mis on põhjendatud kliinilistes kokkuvõtetes.

2.2. **Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks**

Üksnes radiomärgistamiseks mõeldud radiofarmatseutilised prekursorid moodustavad erijuhtumi, mille korral peab esmaseks eesmärgiks olema radiomärgistamise väikese tõhususe või radiomärgistatud ühendi organismis lagunemise võimalikke tagajärgi iseloomustava teabe esitamine, s.o küsimused, mis on seotud vaba radionukliidi mõjuga patsiendile. Ühtlasi on vaja esitada tööohutusega, s.o haiglapersonali ja keskkonna kiirituse võimalustega seonduv asjakohane teave.

Eelkõige esitatakse vajadusel järgmine teave:

Moodul 3

Mooduli 3 sätteid kohaldatakse eespool (taanetes a–i) määratletud radiofarmatseutiliste prekursorite registreerimise suhtes.

Moodul 4

Esitatakse nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ ja 88/320/EMÜ sätestatud häid laboritavasid käsitlevate sätete kohaselt tehtud ühekordse ja korduvdoosi toksilisuse uuringute tulemused, kui nende esitamatajätmine pole põhjendatud.

Radionukliidi mutageensuse uuringuid ei peeta kõnealusel juhul oluliseks.

Esitatakse asjaomase „külma” nukliidi keemilise toksilisusega ja jaotumisega seotud teave.

Moodul 5

Kliinilistest uuringutest saadud kliinilist laadi teavet prekursori iseärasuste kohta ei peeta üksnes radiomärgistamiseks mõeldud prekursorite korral asjakohaseks.

Esitatakse siiski asjaomase kandjaga liidetud radiofarmatseutilise prekursori kliinilist kasulikkust näitav teave.

3. HOMÖOPAATILISED RAVIMID

Käesolevas jaos nähakse ette erisätted moodulite 3 ja 4 kohaldamiseks artikli 1 lõikes 5 määratletud homöopaatiliste ravimite suhtes.

Moodul 3

Homöopaatiliste ravimite artikli 14 lõikes 1 osutatud lihtsustatud korras registreerimiseks kohaldatakse mooduli 3 sätteid artikli 15 kohaselt esitatud dokumentide suhtes ning dokumentide suhtes, millega taotletakse luba muudele artikli 16 lõikes 1 osutatud homöopaatilistele ravimitele, järgmiste muudatustega:

a) Terminid

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatiliste ainete ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele, või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajadusel esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

b) Lähteainete kontrollimine

Lähteaineid (s.o kõiki valmisravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, kaasa arvatud toormaterjalid ja vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise materjali kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toormaterjalide suhtes ning tootmisprotsessi vahesaaduste suhtes kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui ravim sisaldab toksilisi koostisaineid ja kui kvaliteeti ei saa väikese kontsentratsiooni tõttu kontrollida valmisravimi koostisse kuuluvas lõpplahjenduses, on võimaluse korral vaja teha proov.

Täielikult kirjeldatakse iga tootmisprotsessi järku alates lähtematerjalidest kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismeetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

c) Valmisravimi kontrollkatsed

Homöopaatiliste valmisravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid ja taotleja peab nõuetekohaselt põhjendama kõiki erandeid.

Tehakse toksikoloogilisest aspektist ohtlike koostisosade kvalitatiivse ja kvantitatiivse määramise katsed. Kui tuuakse põhjendus, et toksikoloogiliselt asjakohaste koostisosade määramise katseid pole võimalik teha näiteks suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, võib kvaliteeti tõendada tootmis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

d) Püsivuskatsed

Tuleb tõendada valmisravimi püsivust. Homöopaatiliste materjalide püsivust käsitlevaid andmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/trituratsioonidele. Kui mingit toimeaine kindlakstegemist ja kvantitatiivset määramist ei saa lahjendusastme tõttu teha, võib arvesse võtta ravimvormi püsivuse andmeid.

Moodul 4

Moodulit 4 kohaldatakse artikli 14 lõikes 1 osutatud homöopaatiliste ravimite lihtsustatud korras registreerimise suhtes järgmiste täpsustustega.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, s.o selgitada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

4. TAIMSED RAVIMID

Taimsete ravimite kohta esitatud taotluste korral esitatakse täielik toimik, millesse lisatakse järgmised erilaadsed üksikasjad.

Moodul 3

Taimsete ravimite müügiloa suhtes kohaldatakse mooduli 3 sätteid, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele. Võetakse arvesse teaduse taset taotluse esitamise ajal.

Peetakse silmas järgmisi üksnes taimsetele ravimitele omaseid asjaolusid.

(1) T a i m s e d a i n e d j a t a i m s e d p r e p a r a a d i d

Käesolevas lisas kasutatud mõistete *taimsed ained ja preparaadid* tähendus on samaväärne Euroopa farmakopöas määratletud mõistete *taimsed ravimid ja taimsed ravimpreparaadid* tähendusega.

Taimse aine nimetuste osas esitatakse kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse aine määratlus, muud nimetused (farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse preparaadi nimetustest esitatakse taime kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse preparaadi määratlus, taimse aine sisalduse määr taimses preparaadis, muud nimetused (muudes farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse aine ja vajadusel taimse preparaadi struktuuri käsitlevas dokumendiosas esitatakse füüsikaline vorm, tuntud terapeutilise toimega koostisosade kirjeldused või iseloomulikud omadused (molekulivalem, suhteline molekulmass, struktuurivalem, kaasa arvatud suhteline ja absoluutne stereokeemiline valem) ning teised koostisosad.

Taimse aine tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tarnija nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega/kogumisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse preparaadi tootjat käsitlevas dokumendiosas märgitakse iga tootja nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse aine tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimede tootmise ja kogumise kohta, kaasa arvatud ravimtaime geograafiline päritolu ning kasvatamise, koristamise ja ladustamise tingimused.

Taimse preparaadi tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimse preparaadi tootmisprotsessi kohta, sealhulgas töötlemise kirjeldus, kasutatavad lahustid ja reaktiivid, puhastamisetapid ning standardimine.

Tootmisprotsessi arendusest esitatakse lühike ülevaade, mis kirjeldab vajadusel taimse(te) aine(te) või taimse(te) preparaatide arendust, võttes arvesse kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajaduse korral käsitletakse toetavates bibliograafilistes andmetes esitatud taimsete ainete ja taimsete preparaatide fütokeemilise koostise võrdluse tulemusi taotluse objektiks olevas taimses ravimis toimeaine(te)na sisalduva(te) taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide koostisega.

Taimse aine struktuuri ja muude omaduste selgitamiseks esitatakse selle botaaniline, makroskoopiline, mikroskoopiline ja fütokeemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Taimse preparaadi struktuuri ja muude omaduste selgitamiseks esitatakse selle fütokeemiline ja füüsikalis-keemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonid.

Vajaduse korral esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks ettenähtud analüüsimenetlused.

Esitatakse teave analüüsimenetluste valideerimise kohta, sealhulgas vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks kasutatud analüüsidest saadud tulemused.

Partiide kaupa analüüsimise puhul esitatakse partiide kirjeldused ja vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide partiide kontrollimiseks kasutatud analüüside tulemused, sealhulgas ka farmakopöasse kuuluvate ainete osas saadud tulemused.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide spetsifikatsioonide põhjendused.

Vajadusel esitatakse teave taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaatide kontrollimiseks kasutatud etalonide ja etalonainete kohta.

Kui taimset ainet või taimset preparaati on käsitletud mõnes monograafias, võib taotleja Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt taotleda vastavussertifikaadi väljaandmist.

(2) T a i m s e d r a v i m i d

Preparaadi arenduse kohta esitatakse lühike kokkuvõte, mis peaks kirjeldama taimse ravimi arendust, arvestades kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse bibliograafiliste andmete toetamiseks kasutatud toodete ja taotluse objektiks oleva ravimi fütokeemiliste koostiste võrdlustulemusi.

5. HARVA KASUTATAVAD RAVIMID

— Harv kasutatavate ravimite puhul määruse (EÜ) nr 141/2000 tähenduses võib kohaldada II osa punkti 6 (erandlikud asjaolud) üldisi sätteid. Taotleja peab sel juhul mittekliinilises ja kliinilises ülevaates selgitama, miks pole võimalik esitada täielikku teavet ning põhjendama asjaomase ravimi kasulikkuse/ohtlikkuse tasakaalu.

— Kui harvakasutatava ravimi müügiloa taotleja toetub artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti ii ja käesoleva lisa II osa 1. punkti (väljakujunenud meditsiiniline kasutamine) sätetele, võib asjaomase aine süstemaatiline ja dokumenteeritud kasutamine erandina viidata selle aine käesoleva direktiivi artikli 5 sätete kohasele kasutamisele.

IV OSA

UUDSED RAVIMID

1. SISSEJUHATUS

Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punkti a kohaste uudsete ravimite müügiloa taotlus peab vastama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2, 3, 4 ja 5 kirjeldatud vorminõuetele.

Biopreparaatide puhul tuleb kohaldada käesoleva lisa I osa moodulites 3, 4 ja 5 kirjeldatud tehnilisi nõudeid. Käesoleva osa punktides 3, 4 ja 5 kirjeldatud erinõuetes on täpsustatud, kuidas tuleb kohaldada uudsete ravimite suhtes I osas kirjeldatud nõudeid. Lisaks on vajaduse korral ja võttes arvesse uudsete ravimite erisust, kehtestatud lisanõuded.

Võttes arvesse uudsete ravimite eripära, võib kvaliteedi hindamisel rakendada riskipõhist lähenemisviisi ning kooskõlas peatüki „Sissejuhatus ja üldpõhimõtted” punktis 4 viidatud ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alaste teaduslike suunistega peab müügiloa taotlus sisaldama mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid.

Riskianalüüs võib hõlmata kogu arendusprotsessi. Riskitegurina võib käsitada järgmist: rakkude päritolu (autoloogne, allogeenne, ksenogeenne), võimet paljuneda ja/või diferentseeruda ja vallandada immuunreaktsiooni, rakumanipulatsiooni ulatust, rakkude kombineerimist bioaktiivsete molekulide või struktuurimaterjalidega, geeniteraapia ravimite olemust, *in vivo* kasutatavate viiruste või mikroorganismide replikatsioonivõimet, nukleotiidijärjestuste või geenide integreerumist genoomis, pikaajalist funktsiooni säilimist, onkogeensuse ohtu ning manustamis- või kasutamisviisi.

Riskianalüüsis võib arvesse võtta ka teiste asjakohaste uudsete ravimitega seotud asjakohaseid kättesaadavaid mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid või kogemusi.

Igasugune kõrvalekaldumine käesoleva lisa nõuetest peab olema teaduslikult põhjendatud taotlusetoimiku moodulis 2. Juhul kui koostatakse eespool kirjeldatud riskianalüüs, lisatakse see ja riskianalüüsi kirjeldus moodulisse 2. Kirjeldatakse kasutatud metoodikat, tuvastatud riskide iseloomu ning riskipõhise lähenemisviisi rakendamist arendamis- ja hindamisprogrammis ning riskianalüüsist tulenevaid mis tahes kõrvalekaldeid käesoleva lisa nõuetest.

2. MÕISTED

Käesolevas lisas kasutatakse lisaks määruses (EÜ) nr 1394/2007 sätestatud mõistetele ka punktides 2.1 ja 2.2 sätestatud mõisteid.

2.1. **Geeniteraapia ravim**

Geeniteraapia ravim on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

a) ravim sisaldab rekombinantset nukleiinhapet sisaldavat toimeainet ja seda kasutatakse inimesel või manustatakse inimesele eesmärgiga reguleerida, taastada, asendada, lisada või kõrvaldada geenijärjestust;

b) ravimi profülaktiline, diagnostiline või raviotstarve on otseselt seotud ravimis sisalduva rekombinantse nukleotiidijärjestusega või sellest järjestusest tuleneva geenisekspressiooniga.

Geeniteraapia ravimid ei hõlma nakkushaigustevastaseid vaktsiine.

2.2. **Somaatilise rakuteraapia ravim**

Somaatilise rakuteraapia ravim on bioloogiline ravim, millel on järgmised omadused:

a) sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mida on olulisel määral töödeldud nii, et taotletava kasutusviisi jaoks olulised algsed bioloogilised omadused, füsioloogilised talitlused ja strukturaalsed omadused on muutunud või ravim, mis sisaldab rakke või kudesid või koosneb rakkudest või kudedest, mis ei ole ette nähtud retsipiendil sama põhifunktsiooni või -funktsioonide täitmiseks, mida need täitsid doonoril;

b) kasutatakse inimestel või manustatakse inimestele ning koosneb rakkudest või kudedest, mille omadusi on ainevahetuslike, farmakoloogiliste või immunoloogiliste manipulatsioonidega muudetud eesmärgiga ravida, ennetada või diagnoosida haigusi.

Käesoleva määratluse punkti a kohaldamisel ei hõlma olulisel määral töötlemine määruse (EÜ) nr 1394/2007 I lisas loetletud töötlusviise.

3. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 3

3.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

Uudse ravimi müügiloa omanik loob ja haldab süsteemi, mille abil on võimalik jälgida üksiku toote ning selle lähte- ja tooraine, sealhulgas ka kõigi ravimis sisalduda võivate kudede ja rakkudega kokku puutuvate ainete liikumist alates nende algallikast kogu töötlemis-, pakendamis-, ladustamis- ja transpordiprotsessi vältel kuni toote kohaletoimetamiseni selle kasutuskohta kas haiglasse, asutusse või erapraksisesse, ning esitab jälgimissüsteemi kirjelduse.

Jälgimissüsteem on olemuselt täiendav ning peab vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2004/23/EÜ([16]) sätestatud nõuetele inimrakkude ja -kudede suhtes, mis ei ole vererakud, ning vastama direktiivis 2002/98/EÜ sätestatud nõuetele inimvererakkude osas.

3.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

3.2.1. *Sissejuhatus: valmisravim, toimeaine ja lähteained*

3.2.1.1. Geeniteraapia ravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

[16] ELT L 102, 7.4.2004, lk 48.

Valmisravim sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

Toimeaine sisaldab rekombinantset nukleotiidijärjestust või geneetiliselt muundatud mikroorganismi või viirust.

3.2.1.2. Geeniteraapia ravimid, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud rakke

Valmisravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks. Valmisravimit võib kombineerida meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadmega.

Toimeaine sisaldab rakke, mida on geneetiliselt muundatud mõne eespool punktis 3.2.1.1 loetletud tootega.

3.2.1.3. Juhul kui ravim sisaldab viirust või viirusvektorit, on lähteaineks viirusvektori saamiseks vajalikud komponendid, st viiruse esmapaljundus või plasmiidid, mida kasutatakse viirusvektorit pakkivate rakkude transfekteerimiseks, ja nende pakkimisrakkude alg-rakupank.

3.2.1.4. Juhul kui ravim sisaldab plasmiide, mitteviiruslikke vektoreid või muid geneetiliselt muundatud mikroorganisme kui viirused või viirusvektorid, on lähteaineks produtseerimisvõimeliste rakkude kasvuks vajalikud komponendid, st plasmiidid, peremeesbakterid ja rekombinantsete mikroobirakkude alg-rakupank.

3.2.1.5. Geneetiliselt muundatud rakkude puhul koosneb lähteaine komponentidest, mida vajatakse geneetiliselt muundatud rakkude saamiseks, st sisaldab vektori produtseerimiseks vajalikku lähteainet, vektorit ning inim- või loomseid rakke. Alates vektorit sisaldava panga loomiseks vajaliku rakupanga loomisest lähtutakse hea tava põhimõtetest.

3.2.2. *Erinõuded*

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

a) esitatakse teave kõigi toimeaine valmistamisel kasutatud lähteainete kohta, sh ainete kohta, mis on vajalikud inim- või loomsete rakkude geneetiliseks muundamiseks, ning vajadusel ka geneetiliselt muundatud rakkude kasvatamise ja säilitamise kohta, võttes arvesse puhastusetapi võimalikku ärajäämist;

b) mikroorganismi või viirust sisaldavate ravimite puhul esitatakse teave, mis hõlmab geneetilist muundamist, järjestusanalüüse, nakatamisvõimelisuse nõrgestamist, tropismi teatavat tüüpi kudede ja rakkude suhtes, mikroorganismi või viiruse sõltuvust rakutsüklist ning vanemtüve iseloomu ja patogeneetilisi omadusi;

c) protsessi ja tootega seotud lisandeid, eelkõige paljunemisvõimelist viirust sisaldavat saastust paljunemisvõimetute viiruslike vektorite varudes, kirjeldatakse toimiku asjaomases punktis;

d) eri plasmiidide kvantitatiivne sisaldus määratakse ravimi kogu kõlblikkusaja kohta;

e) geneetiliselt muundatud rakkude puhul testitakse raku omadusi enne ja pärast geneetilist muundamist ning samuti enne ja pärast iga olulisemat külmutamis-/hoiustamisprotseduuri.

Geneetiliselt muundatud rakkude puhul kohaldatakse lisaks geeniteraapia ravimitega seotud erinõuetele ka somaatilise rakuteraapia ravimitele ja koetehnoloogilistele toodetele (vt punkt 3.3) kehtestatud kvaliteedinõudeid.

3.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

3.3.1. *Sissejuhatus: lõpptoode, toimeaine ja lähteained*

Valmisravim sisaldab toimeainet, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse raviotstarbeliseks kasutamiseks ning kombineeritud uudne ravim on lõpptarbimiseks ette nähtud kombinatsioonis.

Toimeaine koosneb koetehnoloogiliselt saadud rakkudest ja/või kudedest.

Lisaaineid (nt toesed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid ja/või muud komponendid), mis on kombineeritud muundatud rakkudega ja on nende lahutamatu osa, käsitatakse lähteainetena, isegi kui need ei ole bioloogilist päritolu.

Toimeaine tootmisel kasutatavaid aineid (nt kasvukeskkond, kasvufaktorid), mis ei ole toimeaine osad, käsitatakse toorainena.

3.3.2. *Erinõuded*

Lisaks käesoleva lisa I osa punktides 3.2.1 ja 3.2.2 sätestatud nõuetele tuleb järgida järgmisi nõudeid:

3.3.2.1. Lähteained

a) Kooskõlas direktiivi 2004/23/EÜ sätetega esitatakse kokkuvõtlik teave lähteainena kasutatud inimrakkude ja -kudede annetamise, hankimise ja testimise kohta. Kui lähtematerjalina kasutatakse haigeid rakke või kudesid (nt kasvaja kude), põhjendatakse nende kasutamist.

b) Kui allogeensetest rakupopulatsioonidest moodustatakse kogumid, kirjeldatakse kogumite moodustamise strateegiat ja selle jälgitavuse tagamise meetmeid.

c) Inim- või loomsetest kudedest ja rakkudest tingitud võimalikku varieerumist käsitletakse tootmisprotsessi valideerimisel, toimeaine ja lõpptoote kirjelduste, testide arendamise ning spetsifikatsioonide ja püsivusnõuete kehtestamisega.

d) Ksenogeenseid rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse teave, mis hõlmab loomade päritolu (geograafiline päritolu, pidamistingimused, vanus), erilisi vastuvõetavuskriteeriume, meetmeid nakkuste vältimiseks ja jälgimiseks päritolu-/doonorloomadel, kontrolli nakkusetekitajate suhtes, kaasa arvatud vertikaalselt edasikanduvad mikroorganismid ja viirused, ning tõendeid loomapidamisrajatiste sobivuse kohta.

e) Geneetiliselt muundatud loomadelt pärit rakke sisaldavate toodete puhul esitatakse kirjeldus geneetilise muundamisega seotud rakkude eriomaduste kohta. Lisaks esitatakse transgeensete loomade ja nende saamismeetodi üksikasjalik kirjeldus.

f) Rakkude geneetilisel muundamisel tuleb järgida punktis 3.2 sätestatud tehnilisi nõudeid.

g) Esitatakse kõigi nende lisaainete (toesed, maatriksid, seadmed, biomaterjalid, biomolekulid või muud komponendid) testimise kirjeldus, mis on kombineeritud koetehnoloogia abil toodetud rakkudega ja on nende lahutamatu osa.

h) Kombineeritud uudse ravimi hindamiseks esitatakse meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme määratluse alla kuuluvate toestike, maatriksite ja seadmete kohta punktis 3.4 nõutud teave.

3.3.2.2. Tootmisprotsess

a) Tootmisprotsess valideeritakse, et tagada partiide ja protsessi ühtlus, rakkude funktsionaalne terviklikkus tootmise ja transportimise käigus kuni toote kasutamise või manustamiseni ning rakkude diferentseerumise tase.

b) Kui rakud on kasvatatud otse maatriksi, toese või seadme sees või peal, esitatakse rakukultuuriga seotud toimingute valideerimiseks teave rakkude kasvatamise, toimimise ja kombinatsiooni terviklikkuse kohta.

3.3.2.3. Identifitseerimiseks vajalikud omadused ja kontrollistrateegia

a) Esitatakse asjakohane teave rakupopulatsiooni või rakkude segu iseloomustamiseks: nimetus, puhtus (näiteks võimalikud mikroobsed ja rakulised lisandid), eluvõimelisus, toimetugevus, karüoloogilised ja kantserogeensuse uuringud, samuti sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks. Esitatakse tõendid ravimi geneetilise püsivuse kohta.

b) Esitatakse teave toote ja tootmisega seotud lisandite kvaliteedi ning võimalusel ka koguse kohta, samuti kõigi ainete kohta, mis võivad tekitada tootmise käigus laguprodukte. Esitatakse põhjendus lisandite kindlaksmääramise ulatuse kohta.

c) Kui teatavaid turuleviimiseks vajalikke teste ei saa teha toimeaine või valmisravimiga, vaid ainult oluliste vahesaadustega ja/või kui testimist saab korraldada ainult tootmisprotsessi käigus, esitatakse asjakohane põhjendus.

d) Kui rakke sisaldava toote koostisesse kuuluvad bioloogiliselt aktiivsed molekulid (nt kasvufaktorid ja tsütokiinid), kirjeldatakse nende mõju ning koostoimet toimeaine teiste komponentidega.

e) Kui kavandatava funktsiooni täitmiseks on vajalik kolmemõõtmeline struktuur, märgitakse rakke sisaldava toote kirjelduses rakkude diferentseerumise tase, kirjeldatakse rakkude struktuurset ja funktsionaalset organiseeritust ning olemasolu korral ka loodud rakuvälist maatriksit. Vajaduse korral lisatakse füüsikalis-keemilisele iseloomustusele mittekliiniliste uuringute tulemused.

3.3.2.4. Abiained

Kui rakke või kudesid sisaldavas ravimis kasutatakse abiaineid (nt transportsöötme komponendid) kohaldatakse käesoleva lisa I osas uute abiainete suhtes sätestatud nõudeid, välja arvatud juhul, kui on olemas andmed rakkude või kudede ning abiainete vastastikuse toime kohta.

3.3.2.5. Arendamisega seotud uuringud

Arenduskavas selgitatakse materjalide ja protsesside valikut. Eelkõige kirjeldatakse, kuidas on tagatud valmistootes rakupopulatsiooni terviklikkus.

3.3.2.6. Etalonained

Toimeaine ja/või lõpptoote suhtes kehtivad standardid ja eristandardid dokumenteeritakse ning lisatakse nende kirjeldus.

3.4. Seadmeid sisaldavate uudsete ravimitega seotud erinõuded

3.4.1. *Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artiklis 7 osutatud uudsed ravimid, mis sisaldavad seadmeid*

Esitatakse toote füüsikaliste omaduste ja toime kirjeldus ning tootearendusmeetodite kirjeldus.

Kirjeldatakse geenide, rakkude ja/või kudede ja struktuurikomponentide vahelist toimet ja sobivust.

3.4.2. *Määruse (EÜ) nr 1394/2007 artikli 2 lõike 1 punktis d osutatud kombineeritud uudsed ravimid*

Kombineeritud uudsete ravimite puhul kohaldatakse ravimi kudesid ja rakke sisaldava osa suhtes punktis 3.3 sätestatud somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõudeid ning geneetiliselt muundatud rakkude suhtes punktis 3.2 sätestatud geeniteraapia ravimitega seotud erinõudeid.

Meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade võib olla toimeaine lahutamatu osa. Lõpptoote lahutamatu osana käsitatakse meditsiiniseadmeid või aktiivseid siirdatavaid meditsiiniseadmeid, millele on tootmise käigus lisatud rakud või mis lõpptoote kasutamisel või manustamisel on kombineeritud rakkudega.

Kui meditsiiniseade või aktiivne siirdatav meditsiiniseade on toimeaine või lõpptoote lahutamatu osa, esitatakse kombineeritud uudse ravimi hindamiseks vajalik teave. Kõnealune teave hõlmab järgmist:

a) teavet meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme valiku ja kavandatud otstarbe kohta ning tõendeid seadme sobivuse kohta toote muude komponentidega;

b) tõendeid meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 93/42/EMÜ([17]) I lisas sätestatud olulistele nõuetele või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta nõukogu direktiivi 90/385/EMÜ([18]) 1. lisas sätestatud olulistele nõuetele;

[17] EÜT L 169, 12.7.1993, lk 1.
[18] EÜT L 189, 20.7.1990, lk 17.

c) vajaduse korral tõendeid meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme vastavuse kohta komisjoni direktiivis 2003/32/EÜ([19]) sätestatud BSE/TSEd käsitlevatele nõuetele;

d) olemasolu korral meditsiiniseadme või aktiivse siirdatava meditsiiniseadme osade sellise hindamise tulemused, mille on koostanud registreeritud asutus kooskõlas direktiiviga 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ.

Taotlust hindava pädeva asutuse nõudmisel esitab käesoleva punkti alapunktis d osutatud registreeritud asutus, kes hindamise koostas, kogu teabe hindamise tulemuste kohta vastavalt direktiivile 93/42/EMÜ või 90/385/EMÜ. See võib hõlmata vastavushindamise taotluses esitatud teavet ja dokumente, kui see on vajalik kombineeritud uudse ravimi terviklikkuse hindamiseks.

4. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 4

4.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

Käesoleva lisa I osa moodulis 4 sätestatud nõuded ravimite farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste testide kohta ei pruugi olla alati asjakohased uudsete ravimite ainulaadsete ja eripäraste struktuursete ja bioloogiliste omaduste tõttu. Punktides 4.1, 4.2 ja 4.3 esitatud tehnilistes nõuetes kirjeldatakse, kuidas kohaldatakse käesoleva lisa I osa nõudeid uudsete ravimite suhtes. Vajaduse korral ja võttes arvesse uudsete ravimite erisust, on kehtestatud lisanõuded.

Mittekliinilise arenduse loogiline põhjendus ja asjakohase liigi või mudeli valiku (*in vitro* ja *in vivo*) kriteeriumid peavad olema nõuetekohaselt kajastatud ja põhjendatud mittekliinilises ülevaates. Katselooma(de) valik võib hõlmata nõrgestatud immuunsüsteemiga, teatava geeni ekspressiooni inaktivatsiooniga, inimgeenidega või transgeenseid loomi. Vajaduse korral, eelkõige immuunsuse ja immuuntoksilisuse uuringute puhul, tuleb kaaluda homoloogsete (nt hiire rakkude kasutamine hiirtel) või haigusi imiteerivate mudelite kasutamist.

Lisaks I osas sätestatud nõuetele tõendatakse lõpptootes sisalduvate kõigi struktuurikomponentide (maatriksid, toesed ja seadmed) ning kõigi lisaainete (rakulised materjalid, biomolekulid, biomaterjalid ja keemilised ained) ohutust, sobivust ja bioloogilist kokkusobivust. Arvesse võetakse nende füüsikalisi, mehaanilisi, keemilisi ja bioloogilisi omadusi.

4.2. **Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded**

[19] ELT L 105, 26.4.2003, lk 18.

Mittekliiniliste ohutusandmete asjakohase taseme kindlaksmääramiseks vajalike mittekliiniliste uuringute ulatuse ja tüübi puhul võetakse arvesse geeniteraapia ravimi ehitust ja tüüpi.

4.2.1. *Farmakoloogia*

a) Selleks et tõendada nukleotiidijärjestusega soovitud sihtkohta (organ või rakk) ja kavandatud funktsiooni (ekspressiooni tase ja funktsionaalsus) saavutamist, uuritakse kavandatud terapeutilisi toiminguid *in vitro* ja *in vivo* (s.o uuringud kontseptsiooni tõestamiseks), kasutades mudeleid ja asjakohaseid loomaliike. Esitatakse andmed, mis käsitlevad nukleotiidijärjestuse funktsiooni säilimise kestust ja soovitatavat manustamisrežiimi kliinilises uuringus.

b) Eesmärgi kohane selektiivsus: kui geeniteraapia ravimi puhul kavandatakse selektiivset või piiratud eesmärgipärast toimet, tõendatakse ravimi spetsiifikat ning eesmärgipärase toime ja aktiivsuse kestust sihtrakkudes ja -kudedes asjakohaste uuringutega.

4.2.2. *Farmakokineetika*

a) Biojaotuvuse uuringud hõlmavad püsivuse, kliirensi ja mobiliseerumise uuringuid. Lisaks hinnatakse biojaotuvuse uuringute käigus geneetilise edasikandumise ohtu.

b) Uuritakse toote organismist väljaviimise ja edasikandumise ohtu kolmandatele isikutele ning koostatakse keskkonnaohu hinnang, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

4.2.3. *Toksikoloogia*

a) Antakse hinnang geeniteraapia valmisravimi toksilisuse kohta. Sõltuvalt toote tüübist uuritakse vajadusel eraldi toime- ja abiaineid ning hinnatakse *in vivo* mõju ekspressiivse nukleotiidijärjestusega toodete puhul, millel ei ole kavandatavat füsioloogilist mõju.

b) Ühekordse doosi toksilisuseuuringuid võib kombineerida ohutusfarmakoloogia ja farmakokineetiliste uuringutega, nt püsivuse uurimisel.

c) Korduvdooside toksilisuse uuringuid tehakse juhul, kui on kavas toodet inimestele korduvalt manustada. Manustamisviis ja -skeem peavad täpselt kajastama kavandatud kliinilist manustamist. Korduvdooside toksilisust tuleb uurida ka juhul, kui ühekordse doseerimisega võib inimestel kaasneda nukleotiidijärjestuse pikaajaline toime. Sõltuvalt geeniteraapia ravimi püsivusest ja võimalikest ennetatavatest ohtudest, võivad uuringud kesta

kauem kui tavapärased toksilisuse uuringud. Uuringute kestust tuleb põhjendada.

d) Uuritakse genotoksilisust. Standardne genotoksilisuse uuring tehakse vaid juhul, kui see on vajalik seoses teatava lisandi või manustamissüsteemi komponendiga.

e) Uuritakse kantserogeensust. Standardset testi kantserogeensuse avaldumise kohta näriliste eluea jooksul ei nõuta. Sõltuvalt toote tüübist hinnatakse võimalikku kantserogeensust asjakohase *in vivo* / *in vitro* mudeli abil.

f) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime: uuritakse mõju viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele. Uuritakse toksilist mõju embrüo/loote ja perinataalses faasis ning geneetilist edasikandumist, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

g) *Täiendavad toksilisuseuuringud*

— Integreerumise uuringud: integreerumise uuringute tulemused esitatakse kõigi geeniteraapia ravimite puhul, välja arvatud juhul, kui selliste uuringute puudumine on teaduslikult põhjendatud, nt juhul kui nukleotiidijärjestus ei integreeru rakutuuma. Geeniteraapia ravimitel, mille puhul integreerumist ei eeldata, tehakse integreerumise uuringud siiski, kui biojaotuvuse andmed osutavad geneetilise edasikandumise ohule.

— Immunogeensus ja immuuntoksilisus: uuritakse võimalikku immunogeenset ja immuuntoksilist mõju.

4.3. Somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

4.3.1. *Farmakoloogia*

a) Esmased farmakoloogilised uuringud peavad olema piisavad kontseptsiooni tõestamiseks. Uuritakse rakke sisaldavate toodete koostoimet ümbritsevate kudedega.

b) Määratakse kindlaks kavandatud mõju saavutamiseks vajalik tootekogus/efektiivdoos ja sõltuvalt toote tüübist ka manustamise sagedus.

c) Korraldatakse kõrvaltoime farmakoloogilised uuringud, et hinnata somaatilise rakuteraapia ravimite, koetehnoloogiliste toodete või lisaainete

võimalikku füsioloogilist mõju, mis ei ole seotud soovitava raviefektiga, sest lisaks valkudele võib nõristuda bioaktiivseid molekule, samuti võivad uuritavad valgud siduda end soovimatute sihtmärkidega.

4.3.2. *Farmakokineetika*

a) Tavapäraste farmakokineetika uuringute tegemist ravimite imendumise, jaotumise, omastatavuse ja eritumise uurimiseks ei nõuta. Siiski uuritakse teatavaid parameetreid nagu eluvõimelisus, pikaealisus, jaotumine, kasv, diferentseerumine ja migratsioon, välja arvatud juhul, kui taotluses on asjaomase tootetüübi puhul vastupidine piisavalt tõendatud.

b) Süsteemselt aktiivseid biomolekule tootvate somaatilise rakuteraapia ravimite ja koetehnoloogiliste toodete puhul uuritakse kõnealuste molekulide jaotumist ning ekspressiooni kestust ja taset.

4.3.3. *Toksikoloogia*

a) Hinnatakse lõpptoote toksilisust. Vajaduse korral uuritakse eraldi toime-, abi- ja lisaaineid ning protsessiga seotud lisandeid.

b) Uuringute kestus võib olla pikem kui toksikoloogiliste uuringute puhul tavaliselt, arvesse võetakse ravimi eeldatavat eluiga ning farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi omadusi. Esitatakse põhjendus uuringute kestuse kohta.

c) Tavapäraseid kantserogeensuse ja genotoksilisuse uuringuid ei nõuta, v.a toote võimalike kasvajate tekkimist soodustavate omaduste puhul.

d) Uuritakse võimalikku immunogeensust ja immuuntoksilisust.

e) Loomseid rakke sisaldavate toodete puhul selgitatakse ohtudega (nt ksenogeensete patogeenide edasikandumine inimesele) seotud spetsiifilisi küsimusi.

5. ERINÕUDED SEOSES MOODULIGA 5

5.1. **Kõigi uudsete ravimitega seotud erinõuded**

5.1.1. IV osa käesolevas punktis sätestatud erinõuded kehtivad lisaks käesoleva lisa I osa moodulis 5 sätestatud nõuetele.

5.1.2. Kui uudse ravimi kliiniline kasutamine eeldab kaasnevat ravi või kirurgilist protseduuri, uuritakse ja kirjeldatakse raviprotseduuri ühtse tervikuna. Esitatakse teave nende protseduuride standardimise ja optimeerimise kohta kliinilise arenduse käigus.

Esitatakse teave kirurgiliste protseduuride käigus uudse ravimi kasutamiseks, siirdamiseks või manustamiseks kasutatavate meditsiiniseadmete kohta, mis võivad mõjutada uudse toote efektiivsust või ohutust.

Määratakse kindlaks kasutamise, siirdamise, manustamise ja järelmeetmetega seotud asjakohased erinõuded. Vajadusel esitatakse tervishoiutöötajate koolituskava seoses kõnealuste toodete kasutamise, pealekandmise, siirdamise ja manustamisega.

5.1.3. Kuna uudsete ravimite olemusest lähtuvalt võib nende tootmisprotsess kliinilise arendamise käigus muutuda, võidakse nõuda lisauuringuid võrreldavuse kinnitamiseks.

5.1.4. Esitatakse teave võimaliku nakkusohu või loomsete materjalidega seotud riskide kohta kliinilise arendamise käigus ja meetmete kohta nende ohtude vähendamiseks.

5.1.5. Doosivalik ja raviskeem määratakse kindlaks doosiuuringutega.

5.1.6. Esitatud näidustuste tõhusust tõendatakse kliiniliste uuringute asjakohaste tulemustega, hinnates kavandatud kasutust kliiniliselt olulise lõpptulemuse seisukohalt. Teatavate kliiniliste tingimuste puhul võidakse nõuda tõendeid pikaajalise tõhususe kohta. Esitatakse pikaajalise tõhususe hindamise strateegia.

5.1.7. Pikaajalise järelevalve strateegia ohutuse ja tõhususe tagamiseks esitatakse riskijuhtimise kavas.

5.1.8. Kombineeritud uudsete ravimite ohutuse ja tõhususe uuringute kavandamisel ja uuringute käigus lähtutakse kombineeritud tootest kui tervikust.

5.2. Geeniteraapia ravimitega seotud erinõuded

5.2.1. *Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud*

Inimesel korraldatavad farmakokineetilised uuringud hõlmavad järgmist:

a) organismist väljaviimise uuringud, et teha kindlaks geeniteraapia ravimi väljumine organismist;

b) biojaotuvuse uuringud;

c) ravimi ja geenisekspressiooniga seotud fragmentide (nt sünteesitud valgu või genoomse signatuuri) farmakokineetilised uuringud.

5.2.2. *Inimesel korraldatavad farmakodünaamilised uuringud*

Farmakodünaamiliste uuringutega tehakse kindlaks nukleotiidijärjestuse ekspressioon ja toime pärast geeniteraapia ravimi manustamist.

5.2.3. *Ohutusuuringud*

Ohutusuuringute käigus uuritakse järgmist:

a) paljunemisvõimeliste vektorite tekkimine;

b) uute tüvede tekkimine;

c) olemasolevate genoomijärjestuste ümberkorraldumine;

d) neoplastiline paljunemine rakkudesse sisestatud mutageensuse tagajärjel.

5.3. **Somaatilise rakuteraapia ravimitega seotud erinõuded**

5.3.1. *Somaatilise rakuteraapia ravimid, mille toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega.*

Somaatilise rakuteraapia ravimite puhul, mille toimemehhanism on seotud teatava(te) aktiivse(te) biomolekuli(de) tootmisega, uuritakse võimaluse korral nende molekulide farmakokineetilisi omadusi, eelkõige jaotuvust ning ekspressiooni kestust ja taset.

5.3.2. *Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvus, püsivus ja sulandumine genoomi.*

Somaatilise rakuteraapia ravimi komponentide biojaotuvust, püsivust ja sulandumist genoomi uuritakse kliinilise arenduse käigus.

5.3.3. *Ohutusuuringud*

Ohutusuuringutel uuritakse järgmist:

a) jaotuvus ja sulandumine genoomi pärast manustamist;

b) väärsulandumine genoomi;

c) onkogeenne muundumine ja rakkude/kudede geeniliini säilimine.

5.4. Koetehnoloogiliste toodetega seotud erinõuded

5.4.1. *Farmakokineetilised uuringud*

Kui tavapärased farmakokineetilised uuringud ei ole koetehnoloogiliste toodete puhul asjakohased, uuritakse koetehnoloogiliste toodete komponentide biojaotuvust, püsivust ja lagunemist kliinilise arenduse käigus.

5.4.2. *Farmakodünaamilised uuringud*

Farmakodünaamiliste uuringute kavandamisel ja korraldamisel võetakse arvesse koetehnoloogiliste toodete eripära. Esitatakse tõendid kontseptsiooni ja toote kineetika (kavandatud regenereerimise, taastamise ja muutmise) tõestamiseks. Arvesse võetakse jälgitavaid farmakodünaamilisi markereid, mis on seotud kavandatava(te) funktsiooni(de) ja struktuuriga.

5.4.3. *Ohutusuuringud*

Kohaldatakse punkti 5.3.3.

III LISA

PÄDEVA ISIKU KVALIFIKATSIOONITINGIMUSED

1. Pädeval isikul on ülikoolist saadud teaduskraad ühes või mitmes järgmises teadusharus: farmaatsia, meditsiin, veterinaaria, keemia, farmaatsiakeemia ja -tehnoloogia, bioloogia.

2. Pädeval isikul on vähemalt kaheaastane täistööajaga praktiline töökogemus ühes või mitmes tootmisloaga tootja ettevõttes, kus ta on saanud piisavad teadmised tootmise, katsetamise, tarneahelate, hea tootmistava ja ravimite kvaliteedisüsteemide kohta ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalike reguleerimisprotsesside ja toimikute sisu kohta.

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

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

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

   Kursus sisaldab teoreetilist ja praktilist koolitust vähemalt järgmistes põhiainevaldkondades:

(a) eksperimentaalfüüsika,

(b) üldine ja anorgaaniline keemia,

(c) orgaaniline keemia,

(d) analüütiline keemia,

(e) farmaatsiakeemia, sealhulgas ravimite analüüsimine,

(f) üldine ja rakenduslik (meditsiiniline) biokeemia,

(g) füsioloogia,

(h) mikrobioloogia,

(i) farmakoloogia,

(j) farmaatsiatehnoloogia,

(k) toksikoloogia,

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

   Kõnealuste ainevaldkondade õppimine peaks olema sellises tasakaalus, et asjaomane isik suudaks täita artiklis 153 kindlaks määratud kohustusi.

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

4. Pädeval isikul peab olema vähemalt kahe aasta pikkune praktiline töökogemus ühes või mitmes ravimite tootmisluba omavas ettevõttes või mittetulundusüksuses ravimite kvalitatiivse analüüsi, toimeainete kvantitatiivse analüüsi ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajaliku katsetamise ja kontrollimise alal.

5. Isikul, kes alates nõukogu teise direktiivi 75/319/EMÜ[20] kohaldamisest täidab liikmesriigis artiklis 152 nimetatud kohustusi, kuid kes ei vasta käesoleva lisa sätetele, on õigus jätkata kõnealuste kohustuste täitmist liidus.

6. Sellise diplomi, tunnistuse või muu kvalifikatsioonitõendi omanikku, mis tõendab ülikoolikursuse või asjaomases liikmesriigis samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamist teadusharus, mis kõnealuse liikmesriigi seaduste kohaselt võimaldab tegutseda artiklis 48 nimetatud tegevusalal, kui õpinguid on alustatud enne 21. maid 1975, võidakse lugeda pädevaks täitma artiklis 152 nimetatud isiku kohustusi selles riigis, kui ta on enne 21. maid 1985 tegutsenud vähemalt kaks aastat ühes või mitmes ravimite tootmisluba omavas ettevõttes või mittetulundusüksuses järgmistel aladel: tootmise järelevalve või toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalik katsetamine ja kontroll artiklis 152 nimetatud isiku otseses alluvuses.

[20] Nõukogu 20. mai 1975. aasta teine direktiiv 75/319/EMÜ ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13). Direktiiv ei ole enam kehtiv.

IV LISA

MÄRGISTUSEL ESITATAVAD ANDMED

Ravimite välispakendile või selle puudumisel esmapakendile kantakse järgmised andmed:

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

(b) toimeainete kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed ühe annusühiku kohta või vastavalt manustamisviisile teatava mahu- või massiühiku kohta, kasutades nende üldnimetusi;

(c) ravimivorm ning sisaldus massina, mahuna või ravimi annusühikutena;

(d) selliste abiainete loetelu, mille toime on teada ja mis sisalduvad artikli 68 kohaselt avaldatud üksikasjalikes juhistes;

(e) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis. Jäetakse ruumi ettenähtud annuse näitamiseks;

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

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

(h) kõlblikkusaja lõpp selgelt (kuu/aasta);

(i) säilitamise eritingimused (kui neid on);

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

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

(l) ravimi müügiloa number;

(m) tootja partii number;

(n) retseptita ravimite korral kasutamisjuhend;

(o) artikli 67 lõikes 1 osutatud ravimite puhul (välja arvatud radiofarmatseutikumid) turvaelemendid, mis võimaldavad hulgimüüjatel ja isikutel, kellel on luba või õigus üldsusele ravimeid tarnida:

(i) kontrollida ravimi ehtsust ning

(ii) identifitseerida iga pakendit;

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

V LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE SISU

Ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab järgmist teavet järgmises järjekorras:

(1) ravimi nimetus, millele järgneb tugevus ja ravimivorm;

(2) kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis toimeainete ja abiainete osas, kuivõrd see on oluline ravimi nõuetekohaseks manustamiseks. Kasutatakse tavapärast üldnimetust või keemilist kirjeldust;

(3) ravimivorm;

(4) kliinilised andmed:

- (a) näidustused;
- (b) täiskasvanutele ja vajaduse korral lastele ettenähtud annustamine ning manustamismeetod;
- (c) vastunäidustused;
- (d) kasutamisega seotud erihoiatused ja ettevaatusabinõud, immunoloogiliste ravimite puhul need eriettevaatusabinõud, mida peavad võtma selliseid ravimeid käitlevad ja patsientidele manustavad isikud, ning kõik patsiendi poolt võetavad ettevaatusabinõud;
- (e) koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed;
- (f) kasutamine raseduse ja imetamise ajal;
- (g) mõju sõiduki juhtimisele ja masinate kasutamisele;
- (h) kõrvaltoimed;
- (i) üleannus (sümptomid, tegutsemine hädaolukorras, antidoodid);

(5) farmakoloogilised omadused:

- (a) farmakodünaamilised omadused;
- (b) farmakokineetilised omadused;
- (c) mittekliinilised ohutusandmed;

(6) farmatseutilised andmed:

- (a) abiainete loetelu;
- (b) põhilised kokkusobimatuse juhud;
- (c) kõlblikkusaeg, vajaduse korral ravimi kõlblikkusaeg pärast selle kasutamiskõlblikuks muutmist või esmapakendi esmakordset avamist;
- (d) säilitamise eritingimused;
- (e) pakendi liik ja sisu;
- (f) vajaduse korral kasutatud ravimi või sellest saadud jäätmematerjalide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusabinõud. Antimikroobikumide korral lisaks ettevaatusabinõudele hoiatus selle kohta, et ravimi ebaõige kõrvaldamine aitab kaasa antimikroobikumiresistentsuse tekkele;

(7) müügiloa hoidja;

(8) müügiloa numbrid;

(9) esmase müügiloa väljastamise või müügiloa pikendamise kuupäev;

(10) teksti lävivaatamise kuupäev;

(11) radiofarmatseutikumide korral kõik seesmise kiirguse dosimeetria üksikasjad;

(12) radiofarmatseutikumide korral üksikasjalikud lisajuhised nende ekstemporaalse valmistamise ja kvaliteedikontrolli ning vajaduse korral maksimaalse hoidmisaja kohta, mille kestel mis tahes vahepreparaat, näiteks eluaat, või kasutusvalmis farmatseutikum vastab oma spetsifikatsioonidele.

Artiklite 9–12 ja nende hilisemate muudatuste alusel väljastatavate müügilubade korral pole vaja esitada neid originaalravimi omaduste kokkuvõtte osi, mis viitavad näidustustele või ravimivormidele, millele geneerilise ravimi või sarnase bioloogilise ravimi turustamise ajal laienes endiselt patendiõigus.

VI LISA

PAKENDI INFOLEHE SISU

Pakendi infoleht sisaldab järgmist teavet järgmises järjekorras:

(1) ravimi identifitseerimiseks:

(a) ravimi nimetus, millele järgneb selle tugevus ja ravimivorm ning vajaduse korral, kas see on ette nähtud imikutele, lastele või täiskasvanutele. Üldnimetus lisatakse, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet ja kui selle nimetus on välja mõeldud;

(b) farmakoterapeutiline rühm või toime liik patsiendile kergesti arusaadavas vormis;

(2) näidustused;

(3) enne ravimi manustamist vajaliku teabe loetelu:

(a) teave vastunäidustuste kohta;

(b) asjakohased kasutamisega seotud ettevaatusabinõud;

(c) koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed (näiteks alkoholi, tubaka, toiduga), mis võivad mõjutada ravimi toimet;

(d) erihoiatused;

(4) nõuetekohaseks kasutamiseks vajalikud ja kasulikud juhised, eelkõige:

(a) annus;

(b) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis;

(c) manustamissagedus, täpsustades vajaduse korral ka ravimi kasutamise soovitusliku või kohustusliku aja;

- ja vastavalt ravimi olemusele:

(d) ravi kestus, kui see on piiratud;

(e) tegutsemisjuhis üleannustamise korral (näiteks sümptomid, esmaabi);

(f) mida teha, kui üks või mitu annust on jäänud võtmata;

(g) vajaduse korral ärajätunähtude oht;

(h) erisoovitus pidada nõu arsti või apteekriga, et vajadusel täpsustada ravimi kasutamisega seotut;

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

(6) järgmised viited:

(a) märgistusel märgitud kõlblikkusaja lõpp koos hoiatusega, et ravimit ei tohi kasutada pärast nimetatud kuupäeva;

(b) vajaduse korral säilitamise eritingimused;

(c) vajaduse korral hoiatus teatavate nähtavate riknemistunnuste suhtes;

(d) ravimi iga esitusviisi täielik kvalitatiivne koostis (toimeained ja abiained) ning kvantitatiivne koostis toimeainete osas, kasutades üldnimetusi;

(e) ravimi iga esitusviisi ravimivorm ja koostis kaalu, mahu või annusühikute järgi;

(f) teave selle kohta, kas infoleht on saadaval puuetega inimestele kättesaadavas vormis;

(g) müügiloa hoidja nimi ja aadress ning vajaduse korral müügiloa hoidja määratud esindajate nimed liikmesriikides;

(h) tootja nimi ja aadress;

(7) pakendi infolehe viimase läbivaatamise kuupäev;

(8) antimikroobikumide korral hoiatus, et ravimi ebaõige kasutamine ja kõrvaldamine aitavad kaasa antimikroobikumiresistentsuse tekkele.

Punktis 3 esitatud loetelus:

a) võetakse arvesse teatavate kasutajakategooriate (lapsed, rasedad või imetavad naised, eakad, konkreetsete patoloogiliste näidustustega ja puuetega isikud) konkreetset seisundit;

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

c) loetletakse need abiained, mille teadmine on vajalik ravimi ohutuks ja tõhusaks kasutamiseks ning mida käsitletakse vastavalt artiklile 77 avaldatud üksikasjalikes juhistes.

VII LISA

ARTIKLIS 28 OSUTATUD KOHANDATUD RAAMISTIKE VALDKONNAD

Faage sisaldavad ravimid, kui ravim on konkreetsest kliinilisest kontekstist tulenevalt muutuva koostisega.

VIII LISA

VASTAVUSTABEL

Direktiiv 2001/83/EÜ	Määrus (EÜ) nr 1901/2006	Käesolev direktiiv
Artikli 2 lõige 1		Artikli 1 lõiked 1 ja 2
Artikli 2 lõige 2		Artikli 1 lõige 4
Artikli 2 lõige 3		Artikli 1 lõige 3 ja artikli 142 lõike 1 teine lause
Artikli 3 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 1 lõike 5 punktid a, b ja c
Artikli 3 lõige 7		Artikli 2 lõiked 1 ja 2
Artikli 4 lõige 4		Artikli 1 lõike 10 punkt a
Artikkel 110		Artikli 1 lõige 7
Artikli 4 lõige 3		Artikli 1 lõige 9
Artikli 4 lõige 5		Artikli 1 lõige 8
Artikli 5 lõige 1		Artikli 3 lõige 1
Artikli 5 lõige 2		Artikli 3 lõige 2
Artikli 5 lõige 3		Artikli 3 lõige 3
Artikli 5 lõige 4		Artikli 3 lõige 4
Artikli 6 lõige 1		Artikkel 5
Artikli 6 lõige 2		Artikli 16 lõige 1
Artikkel 7		Artikli 16 lõige 2
Artikli 6 lõige 1		Artikli 5 lõige 1
Artikli 8 lõige 3		Artikli 6 lõige 2 ja I lisa
Artikli 8 lõike 3 teine ja kolmas lõik		Artikli 6 lõiked 3 ja 4
	Artiklid 7 ja 8	Artikli 6 lõige 5

	Artikkel 9	Artikli 6 lõige 6
Artikkel 12		Artikkel 7
Artikli 10 lõike 1 esimene lõik		Artikli 9 lõige 1
Artikli 10 lõike 2 punkti b kolmas lause		Artikli 9 lõike 3 teine lõik
Artikli 10 lõike 1 kolmas lõik		Artikli 9 lõige 3
Artikli 10 lõike 2 punkti b teine lause		Artikli 9 lõige 4
Artikli 10 lõige 3		Artikkel 10
Artikli 10 lõige 4		Artikkel 11
Artikkel 10a		Artikkel 13
Artikkel 10c		Artikkel 14
Artikli 17 lõike 1 esimene lõik		Artikkel 30
Artikli 17 lõike 1 teine lõik		Artikli 33 lõiked 1 ja 2 ning artikkel 35
Artikli 17 lõige 2		Artikli 33 lõige 3
Artikkel 18		Artikli 33 lõige 4
Artikli 19 lõige 1		Artikli 29 lõike 1 punktid a, b ja c
	Artikli 23 lõige 1	Artikli 48 lõiked 1 ja 2
	Artikli 23 lõike 2 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a ja b	Artikli 48 lõige 3
	Artikli 23 lõike 2 teine lõik	Artikli 48 lõige 4
	Artikli 23 lõike 3 teine lõik	Artikli 48 lõige 5
	Artikkel 24	Artikli 48 lõige 6
	Artikli 28 lõike 1 teine lõik	Artikli 49 lõige 1
	Artikli 28 lõige 2	Artikli 49 lõige 2
	Artikli 28 lõike 3 esimene lause	Artikli 49 lõige 3

	Artikli 29 kolmas lõik	Artikli 49 lõige 4
Artikli 20 esimene lõik		Artikkel 8
Artikkel 21		Artikkel 43
Artikli 21a esimene lõik		Artikli 44 lõike 1 punktid a–f
Artikli 21a teine lõik		Artikli 44 lõige 2
Artikkel 22		Artikli 45 lõiked 1 ja 2
Artikli 26 lõige 1		Artikli 47 lõike 1 punktid a, b ja c
Artikli 26 lõiked 2 ja 3		Artikli 47 lõiked 2 ja 3
Artikli 6 lõige 1a		Artikli 56 lõige 1
Artikli 23a esimene lõik		Artikli 56 lõige 2
Artikli 8 lõige 2		Artikli 56 lõige 6
Artikli 23a kolmas lõik		Artikli 56 lõige 9
Artikkel 25		Artikkel 61
Artikkel 70		Artikkel 50
Artikli 71 lõige 1		Artikli 51 lõike 1 punktid a–d
Artikli 71 lõige 2		Artikli 51 lõige 3
Artikli 71 lõige 3		Artikli 51 lõige 4
Artikli 71 lõiked 4 ja 5		Artikli 51 lõiked 5 ja 6
Artikkel 72		Artikkel 52
Artikkel 73		Artikkel 53
Artikkel 74		Artikkel 54
Artikkel 74a		Artikkel 55
Artikli 11 esimese lõigu sissejuhatav lause		Artikli 62 lõige 1
Artikli 11 teine lõik		Artikli 62 lõige 2

Artikli 11 neljas lõik		Artikli 62 lõige 3
Artikkel 58		Artikli 63 lõige 1
Artikli 63 lõike 2 esimese lõigu esimene lause		Artikli 63 lõige 2
Artikkel 58		Artikli 63 lõige 4
Artikli 59 lõike 1 esimese lõigu sissejuhatav lause		Artikli 64 lõige 1
Artikli 59 lõike 1 kolmas lõik		Artikli 64 lõige 2
Artikkel 59 lõige 3		Artikli 64 lõige 3
Artikli 54 sissejuhatav lause		Artikkel 65 lõige 1
Artikkel 54a		Artikkel 67
Artikkel 66		Artikli 68 lõiked 1, 2 ja 3
Artikkel 67		Artikli 68 lõige 4
Artikkel 56		Artikkel 70
Artikkel 56a		Artikkel 71
Artikkel 57		Artikkel 72
Artikkel 62		Artikkel 73
Artikli 63 lõike 1 esimene ja teine lõik		Artikli 74 lõiked 1 ja 2
Artikli 63 lõike 2 esimese lõigu teine lause		Artikli 74 lõige 3
Artikli 63 lõike 3 teine lause		Artikli 74 lõige 4
Artikli 63 lõike 3 esimene lause		Artikli 75 sissejuhatav lause ning punktid a ja b
Artikkel 61		Artikkel 76
Artikkel 60		Artikkel 78
Artikkel 64		Artikkel 79
Artikkel 65		Artikkel 77

Artikli 10 lõige 5		Artikli 81 lõike 2 punkt d
Artikkel 10 lõige 6		Artikkel 85
Artikkel 27		Artikkel 37
Artikli 28 lõige 1		Artikli 34 lõiked 1 ja 2 ning artikli 36 lõiked 1 ja 2
Artikli 28 lõige 2		Artikli 36 lõiked 5 ja 6
Artikli 28 lõige 3		Artikli 34 lõige 5
Artikli 28 lõiked 4 ja 5		Artikli 34 lõiked 6 ja 7 ning artikli 36 lõiked 6 ja 8
Artikli 29 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 38 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 29 lõike 4 esimene lause		Artikli 38 lõige 4
Artikli 29 lõige 6		Artikli 38 lõige 5
Artikli 30 lõige 1		Artikkel 39
Artikli 30 lõige 2		Artikkel 40
Artikli 32 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 41 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 32 lõike 4 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a–d		Artikli 41 lõike 4 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a–d
Artikli 32 lõike 4 teine ja kolmas lõik		Artikli 41 lõike 4 teine ja kolmas lõik
Artikli 32 lõige 5		Artikli 41 lõige 5
Artikkel 33		Artikkel 42
Artikli 81 kolmas lõik		Artikli 56 lõike 3 teine lõik
	Artikkel 33	Artikkel 59
	Artikkel 35	Artikkel 60
Artikkel 34		Artikkel 42
	Artikli 36 lõige 1	Artikli 86 lõige 1
	Artikli 36 lõige 2	Artikli 86 lõige 2

	Artikli 36 lõige 3	Artikli 86 lõige 3
	Artikli 36 lõige 5	Artikli 86 lõige 4
Artikli 22a esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a ja b		Artikli 87 lõike 1 esimese lõigu sissejuhatav lause ning punktid a ja b
Artikli 22a teine lõik		Artikli 87 lõike 1 teine lõik
Artikli 22a lõiked 2 ja 3		Artikli 87 lõiked 2 ja 3
Artikkel 22b		Artikkel 88
Artikkel 22c		Artikkel 89
Artikli 23 lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 90 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 23 lõike 4 esimene lõik		Artikli 90 lõike 4 esimene lause
Artikli 23 lõike 4 teine lõik		Artikli 90 lõige 5
Artikli 23b lõige 1		Artikli 92 lõige 2
Artikli 23b lõige 2		Artikli 92 lõike 3 esimene ja teine lause
Artikli 23b lõige 2a		Artikli 92 lõike 4 sissejuhatav lause ning punktid a ja b
Artikkel 35		Artikkel 93
	Artikli 45 lõige 1	Artikli 94 lõige 1
	Artikli 46 lõige 3	Artikli 94 lõige 3
	Artikli 46 lõige 4	Artikli 94 lõige 4
	Artikli 46 lõige 5	Artikli 94 lõige 5
Artikli 31 lõike 1 esimene lõik		Artikli 95 lõike 1 esimese lõigu esimene lause
		Artikli 95 lõike 1 esimese lõigu teine lause
Artikli 31 lõike 1 teine kuni viies lõik		Artikli 95 lõike 1 teine kuni viies lõik
Artikli 31 lõiked 2, 3 ja 4		Artikli 95 lõiked 2, 3 ja 4

Artikkel 101		Artikkel 96
Artikli 102 esimese lõigu punktid a–e		Artikli 97 lõige 1
Artikli 102 teine lõik		Artikli 97 lõige 2
Artikkel 103		Artikkel 98
Artikli 104 lõiked 1 ja 2		Artikli 99 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 104 lõike 3 esimene lõik		Artikli 99 lõige 4
Artikli 104 lõike 3 teine lõik		Artikli 99 lõige 5
Artikli 104 lõige 4		Artikli 99 lõige 6
Artikkel 104a		Artikkel 100
Artikkel 105		Artikkel 101
Artikkel 106		Artikli 102 lõike 1 sissejuhatav lause ning punktid a–c ja e
Artikkel 107l		Artikkel 103
Artikkel 106a		Artikkel 104
Artikkel 107		Artikli 105 lõiked 1–5
Artikli 107a lõike 1 esimese lõigu esimene lause		Artikli 106 lõike 1 esimese lõigu esimene lause
Artikli 107a lõike 1 esimese lõigu teine lause		Artikli 106 lõike 1 esimese lõigu kolmas lause
Artikli 107a lõike 1 teine lõik		Artikli 106 lõike 1 teine lõik
Artikli 107a lõiked 2–6		Artikli 106 lõiked 2–6
Artikli 107b lõike 1 esimene lõik		Artikli 107 lõike 1 esimene lõik
Artikli 107b lõike 1 teine ja kolmas lõik		Artikli 107 lõige 2
Artikli 107b lõiked 2 ja 3		Artikli 107 lõiked 3 ja 4
Artikkel 107c		Artikkel 108
Artikkel 107d		Artikkel 109

Artikkel 107e		Artikkel 110
Artikkel 107f		Artikkel 111
Artikkel 107 g		Artikkel 112
Artikkel 107h		Artikkel 113
Artikkel 107i		Artikkel 114
Artikkel 107j		Artikkel 115
Artikkel 107k		Artikkel 116
Artikkel 107m		Artikkel 117
Artikkel 107n		Artikkel 118
Artikkel 107o		Artikkel 119
Artikkel 107p		Artikkel 120
Artikkel 107q		Artikkel 121
Artikkel 108		Artikkel 122
Artikkel 108a		Artikkel 123
Artikkel 108b		Artikkel 124
Artikkel 13		Artikkel 125
Artikkel 14		Artikkel 126
Artikkel 15		Artikkel 127
Artikkel 39		Artikkel 128
Artikkel 68		Artikkel 129
Artikkel 69		Artikkel 130
Artikkel 100		Artikkel 131
Artikkel 124		Artikkel 132
Artikli 16 lõiked 1 ja 2		Artikkel 133
Artikli 16 lõige 3, artiklid 53, 85 ja 119		Artikli 133 lõige 3

Artikkel 16a		Artikkel 134
Artikkel 16b		Artikkel 135
Artikkel 16c		Artikkel 136
Artikkel 16d		Artikkel 137
Artikkel 16e		Artikkel 138
Artikkel 16f		Artikkel 139
Artikkel 16g		Artikkel 140
Artikli 16h lõige 1		Artikli 141 lõige 1
Artikli 16h lõige 2		Artikli 141 lõike 2 esimene ja teine lõik
Artikli 16h lõike 2 viies lõik		Artikli 141 lõike 2 kolmas lõik
Artikli 16h lõiked 3 ja 4		Artikli 141 lõiked 3 ja 4
Artikli 40 lõige 1		Artikli 142 lõige 1
Artikli 40 lõike 2 esimene lõik		Artikli 142 lõige 2
Artikli 40 lõike 2 teine lõik		Artikli 142 lõike 3 sissejuhatav lause ja punkt a
Artikli 40 lõige 3		Artikli 142 lõige 4
Artikli 40 lõige 4		Artikli 142 lõige 5
Artikli 41 esimene lõik		Artikli 143 lõike 1 sissejuhatav lause ning punktid a, b ja c
Artikli 41 teine lõik		Artikli 143 lõige 2
Artikkel 42		Artikli 144 lõike 1 esimene lõik, artikli 144 lõiked 2 ja 3
Artikkel 43		Artikli 144 lõike 1 teine lõik
Artikkel 44		Artikkel 145
Artikkel 45		Artikkel 146
Artikkel 46		Artikli 147 lõiked 1 ja 2

Artikkel 47a		Artikkel 149
Artikli 52b lõige 1		Artikli 150 lõige 1
Artikkel 118b		Artikli 150 lõige 2
Artikli 52b lõige 2		Artikli 150 lõige 3
Artikli 48 lõiked 1 ja 2		Artikli 151 lõiked 1 ja 2
Artikli 49 lõige 1		Artikli 152 lõige 1
Artikkel 51		Artikli 153 lõiked 1, 2 ja 3
Artikkel 52		Artikkel 154
Artikkel 52a		Artikkel 157
Artikli 47 esimene kuni neljas lõik		Artikkel 160
Artikli 47 viies lõik		Artikkel 161
Artikkel 127		Artikkel 155
Artikkel 46a		Artikkel 156
Artikkel 52a		Artikkel 157
Artikli 46b lõiked 1, 2 ja 3		Artikli 158 lõiked 1, 2 ja 3
Artikli 46b lõige 4		Artikli 158 lõige 4
Artikkel 111b		Artikkel 159
Artikkel 76		Artikkel 162
Artikkel 77		Artikkel 163
Artikkel 78		Artikli 165 lõike 1 teine lause
Artikkel 79		Artikkel 164
Artikkel 80		Artikli 166 lõiked 1–4
Artikkel 81		Artikkel 167
Artikkel 82		Artikkel 168
Artikkel 83		Artikkel 169

Artikkel 85a		Artikkel 170
Artikli 85b lõige 1		Artikli 171 lõige 1
Artikli 85b lõike 2 esimene ja kolmas lõik		Artikli 171 lõige 2
Artikli 85b lõiked 3 ja 4		Artikli 171 lõiked 3 ja 4
Artikli 85c lõiked 1 ja 2		Artikli 172 lõiked 1 ja 2
Artikli 85c lõige 6		Artikli 172 lõige 3
Artikli 85c lõige 3		Artikli 173 lõiked 1 ja 2
Artikli 85c lõige 4		Artikli 174 lõige 1
Artikli 85c lõige 5		Artikli 174 lõige 2
Artikkel 85d		Artikli 174 lõige 3
Artikkel 86		Artikkel 175
Artikkel 87		Artikli 176 lõiked 1, 2 ja 3
Artikkel 88		Artikkel 177
Artikkel 89		Artikkel 178
Artikkel 90		Artikkel 179
Artikkel 91		Artikkel 180
Artikkel 92		Artikkel 181
Artikkel 93		Artikkel 182
Artikkel 94		Artikkel 183
Artikkel 95		Artikkel 184
Artikli 96 lõige 1		Artikli 185 lõige 1
Artikli 96 lõige 2		Artikli 185 lõige 3
Artikkel 97		Artikkel 186
Artikkel 98		Artikkel 187
Artikli 111 lõige 1		Artikli 188 lõiked 1, 2 ja 6

Artikli 111 lõige 1a		Artikli 188 lõike 3 punkt a
Artikli 111 lõike 1b esimene lõik		Artikli 188 lõike 3 punkt b
Artikli 111 lõike 1b teise lõigu punktid a ja b		Artikli 188 lõike 5 punktid b, d ja f
Artikli 111 lõige 1c		Artikli 188 lõige 6
Artikli 111 lõige 1d		Artikli 188 lõike 5 punkt g
Artikli 111 lõige 1g		Artikli 188 lõige 7
Artikli 111 lõige 1h		Artikli 188 lõige 8
Artikli 111 lõike 3 esimene lõik		Artikli 188 lõige 9
Artikli 111 lõike 3 teine lõik		Artikli 188 lõige 10
Artikli 111 lõike 3 kolmas lõik		Artikli 188 lõige 11
Artikli 111 lõige 4		Artikli 188 lõige 12
Artikli 111 lõike 5 esimene lõik		Artikli 188 lõige 13
Artikli 111 lõige 6		Artikli 188 lõige 15
Artikli 111 lõige 7		Artikli 188 lõige 16
Artikli 111 lõige 8		Artikli 188 lõige 17
Artikli 111a esimene lõik		Artikli 190 lõige 1
Artikli 111a teine lõik		Artikli 190 lõige 2
Artikkel 112		Artikkel 191
Artikkel 113		Artikkel 192
Artikkel 114		Artikkel 193
Artikkel 115		Artikkel 194
Artikli 116 esimene lõik		Artikli 195 lõige 1
Artikli 116 teine ja kolmas lõik		Artikli 195 lõiked 3 ja 4
Artikli 118 lõige 1		Artikli 195 lõige 5

Artikli 117 lõige 1		Artikli 196 lõike 1 sissejuhatav lause ning punktid a–e
Artikli 117 lõiked 2 ja 3		Artikli 196 lõiked 2 ja 3
Artikli 117 a lõiked 1–3		Artikkel 197
Artikli 118 lõige 2		Artikkel 198
Artikkel 126		Artikkel 199
Artikkel 118a		Artikkel 206
Artikli 118 punkt c		Artikli 201 lõige 2
Artikkel 122		Artikkel 202
Artikkel 123		Artikkel 203
Artikkel 125		Artikkel 204
Artikli 126a lõiked 1–4		Artikkel 205
Artikkel 126b		Artikkel 208
Artikkel 127b		Artikkel 207
Artikkel 5a		Artikli 209 lõige 1
Artikli 8 lõige 2a ja lõike 2b esimene lõik		Artikli 209 lõike 2 esimene lõik
Artikli 8 lõike 2b teine lõik		Artikli 209 lõike 2 teine lõik
Artikli 18 a lõiked 1 ja 2		Artikli 209 lõiked 3 ja 4
Artikli 20 teine lõik		Artikli 209 lõige 5
Artikli 40 lõike 1a esimene lõik		Artikli 209 lõige 6
Artikli 40 lõige 3a		Artikli 209 lõige 7
Artikli 48 lõige 3		Artikli 209 lõige 8
Artikli 104 lõike 3 kolmas lõik		Artikli 209 lõige 9
Artikli 127d lõige 1		Artikli 209 lõige 10
Artikkel 111c		Artikkel 210
Artikli 8 lõige 2b		Artikli 211 lõige 1

Artikli 20 teine lõik		Artikli 211 lõige 2
Artikli 40 lõige 1a		Artikli 211 lõige 3
Artikli 40 lõige 3a		Artikli 211 lõige 4
Artikkel 126c		Artikli 211 lõige 5
Artikkel 127d		Artikli 211 lõige 9
Artikkel 127c		Artikkel 212
Artikkel 120		Artikkel 213
Artikli 121 lõige 1		Artikli 214 lõige 1
Artikli 121 lõike 2 esimene lõik		Artikli 214 lõige 2
Artikli 121 lõike 3 esimene lõik		Artikli 214 lõige 3
Artikli 121 lõige 4		Artikli 214 lõige 4
Artikkel 121a		Artikkel 215
Artikli 8 lõike 3 punktid a–c		I lisa punktid 1, 2 ja 3
Artikli 8 lõike 3 punktid d–i		I lisa punktid 6–12
Artikli 8 lõike 3 punktid ia–m		I lisa punktid 14–20
Artikkel 9		I lisa punkt 22
I lisa		II lisa
Artikli 49 lõige 2		IV lisa punkt 1
Artikli 49 lõige 2		IV lisa punkt 4
Artikli 49 lõike 3 esimene lõik		IV lisa punkt 5
Artikli 50 lõige 1		IV lisa punkt 6
Artikli 50 lõike 2 esimene lõik		IV lisa punkt 7
Artikkel 54		Artikkel 65; V lisa
Artikkel 11		VI lisa
Artikkel 59		VII lisa punktid 1–7