Ez a dokumentum kizárólag tájékoztató jellegű, az intézmények semmiféle felelősséget nem vállalnak a tartalmáért

►B

AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS IRÁNYELVE

(2001. november 6.)

az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről

(2001/83/EK)

(HL L 311., 2001.11.28., 67. o.)

Módosította:

		Hivatalos Lap		
		Szám	Oldal	Dátum
►M1	Az Európai Parlament és a Tanács 2002/98/EK irányelve (2003. január 27.)	L 33	30	2003.2.8.
►M2	A Bizottság 2003/63/EK irányelve (2003. június 25.)	L 159	46	2003.6.27.
►M3	Az Európai Parlament és a Tanács 2004/24/EK irányelve (2004. március 31.)	L 136	85	2004.4.30.
►M4	Az Európai Parlament és a Tanács 2004/27/EK irányelve (2004. március 31.)	L 136	34	2004.4.30.
►M5	Az Európai Parlament és a Tanács 1901/2006/EK rendelete (2006. december 12.)	L 378	1	2006.12.27.
►M6	Az Európai Parlament és a Tanács 1394/2007/EK rendelete (2007. november 13.)	L 324	121	2007.12.10.
►M7	Az Európai Parlament és a Tanács 2008/29/EK irányelve (2008. március 11.)	L 81	51	2008.3.20.
►M8	Az Európai Parlament és a Tanács 2009/53/EK irányelve (2009. június 18.)	L 168	33	2009.6.30.
►M9	A Bizottság 2009/120/EK irányelve (2009. szeptember 14.)	L 242	3	2009.9.15.
►M10	Az Európai Parlament és a Tanács 2010/84/EU irányelve (2010. december 15.)	L 348	74	2010.12.31.

Helyesbítette:

►C1 Helyesbítés, HL L 235., 2006.8.30., 24. o. (2001/83/EK)

►C2 Helyesbítés, HL L 87., 2009.3.31., 174. o. (2001/83/EK)

▼B

AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS IRÁNYELVE

(2001. november 6.)

az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről

(2001/83/EK)

AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK TANÁCSA,

tekintettel az Európai Közösséget létrehozó szerződésre és különösen annak 95. cikkére,

tekintettel a Bizottság javaslatára,

tekintettel a Gazdasági és Szociális Bizottság véleményére ([1]),

a Szerződés 251. cikkében megállapított eljárásnak megfelelően ([2]),

mivel:

(1) A törzskönyvezett gyógyszerkészítményekre vonatkozó törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított rendelkezések közelítéséről szóló, 1965. január 26-i 65/65/EGK tanácsi irányelvet ([3]), a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények vizsgálatával kapcsolatos analitikai, farmako-toxikológiai és klinikai előírásokra és vizsgálati tervekre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló, 1975. május 20-i 75/318/EGK tanácsi irányelvet ([4]), a törzskönyvezett gyógyszerkészítményekre vonatkozó törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított rendelkezések közelítéséről szóló, 1975. május 20-i 75/319/EGK tanácsi irányelvet ([5]), a 65/65/EGK és a 75/319/EGK irányelv hatályának kiterjesztéséről, valamint a vakcinákat, toxinokat vagy szérumokat és allergéneket tartalmazó immunológiai gyógyszerkészítményekre vonatkozó további rendelkezések megállapításáról szóló, 1989. május 3-i 89/342/EGK tanácsi irányelvet ([6]), a 65/65/EGK és a 75/319/EGK irányelvek hatályának kiterjesztéséről, és a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó további rendelkezések megállapításáról szóló, 1989. május 3-i 89/343/EGK tanácsi irányelvet ([7]), a törzskönyvezett gyógyszerkészítményekre vonatkozó törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított rendelkezések közelítéséről szóló 65/65/EGK és a 75/319/EGK irányelvek hatályának kiterjesztéséről, valamint az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerekre vonatkozó különleges rendelkezések megállapításáról szóló, 1989. június 14-i 89/381/EGK tanácsi irányelvet ([8]), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek nagykereskedelmi elosztásáról szóló, 1992. március 31-i 92/25/EGK tanácsi irányelvet ([9]), az emberi

([1]) HL C 368., 1999.12.20., 3. o.
([2]) 2001. július 3-i európai parlamenti vélemény (a Hivatalos Lapban még nem tették közzé) és a 2001. szeptember 27-i tanácsi határozat.
([3]) HL 22., 1965.2.9., 369/65. o. A legutóbb a 93/39/EGK irányelvvel (HL L 214., 1993.8.24., 22. o.) módosított irányelv.
([4]) HL L 147., 1975.6.9., 1. o. A legutóbb az 1999/83/EK bizottsági irányelvvel (HL L 243., 1999.9.15., 9. o.) módosított irányelv.
([5]) HL L 147., 1975.6.9., 13. o. A legutóbb a 2000/38/EK bizottsági irányelvvel (HL L 139., 2000.6.10., 28. o.) módosított irányelv.
([6]) HL L 142., 1989.5.25., 14. o.
([7]) HL L 142., 1989. 5.25., 16. o.
([8]) HL L 181., 1989.6.28., 44. o.
([9]) HL L 113., 1992.4.30., 1. o.

▼B

felhasználásra szánt gyógyszerek szállítása során történő osztályozásról szóló, 1992. március 31-i 92/26/EGK tanácsi irányelvet ([1]), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek címkézéséről és a csomagolásban elhelyezett betegtájékoztatóról szóló, 1992. március 31-i 92/27/EGK tanácsi irányelvet ([2]), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek reklámozásáról szóló, 1992. március 31-i 92/28/EGK tanácsi irányelvet ([3]) és a törzskönyvezett gyógyszerkészítményekre vonatkozó törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított rendelkezések közelítéséről szóló 65/65/EGK és a 75/319/EGK irányelvek hatályának kiterjesztéséről, valamint a homeopátiás gyógyszerekre vonatkozó további rendelkezések megállapításáról szóló, 1992. szeptember 22-i 92/73/EGK tanácsi irányelvet ([4]) többször jelentős mértékben módosították. Ezért az ésszerűség és az egyértelműség érdekében a fent említett irányelveket egységes szerkezetbe kell foglalni.

(2) A gyógyszerek gyártására, forgalmazására és felhasználására vonatkozó szabályok legfontosabb célja a közegészség megóvása.

(3) Ezt a célkitűzést azonban olyan eszközökkel kell elérni, amelyek nem hátráltatják a gyógyszeripar fejlődését, illetve a Közösségen belüli gyógyszer-kereskedelmet.

(4) A nemzeti rendelkezések, különösen a gyógyszerekre (azoknak az anyagoknak vagy anyagösszetételeknek a kivételével, amelyek élelmiszerek, állati takarmányok, illetve kozmetikai cikkek) vonatkozó rendelkezések közötti eltérések akadályozzák a Közösségen belüli gyógyszer-kereskedelmet, és ezek a különbségek közvetlenül befolyásolják a belső piac működését.

(5) Ezért az ilyen akadályokat meg kell szüntetni; mivel ennek érdekében szükséges a vonatkozó jogszabályok közelítése.

(6) A fennmaradó eltérések csökkentése érdekében meg kell határozni a gyógyszerek ellenőrzésére vonatkozó szabályokat és azokat a feladatokat, amelyeket a tagállamok illetékes hatóságainak a jogi előírások betartásának biztosítása érdekében el kell végezniük.

(7) A káros hatás és terápiás hatás fogalmát csak egymáshoz viszonyítva lehet vizsgálni, és csak viszonylagos jelentőséggel bírnak, amely a tudományos haladástól és az adott gyógyszer szándékolt felhasználási céljától függ. Azoknak az adatoknak és dokumentumoknak, amelyeket egy gyógyszer forgalomba hozatali engedélye iránti kérelméhez kell mellékelni, igazolniuk kell, hogy a termék esetleges káros hatásainak a kockázatát meghaladják a várható terápiás hatás előnyei.

(8) A gyógyszereken végzett vizsgálatok előírásai és vizsgálati tervei e termékek ellenőrzésének és ezáltal a közegészségügy védelmének hatékony eszközei, amelyek a vizsgálatokra és kísérletekre, az adatok és dokumentumok összeállítására, valamint a kérelmek elbírálására vonatkozó egységes szabályok meghatározásával elősegíthetik a gyógyszerek szabad forgalmát.

([1]) HL L 113., 1992.4.30., 5. o.
([2]) HL L 113., 1992.4.30., 8. o.
([3]) HL L 113., 1992.4.30., 13. o.
([4]) HL L 297., 1992.10.13., 8. o.

▼B

(9) A tapasztalat azt mutatta, hogy pontosabban kell meghatározni azokat az eseteket, amikor a gyógyszer engedélyezése iránti kérelemben nem kell megadni a toxikológiai és farmakológiai kísérletek vagy klinikai vizsgálatok eredményeit, mert a kérelmezett termék egy, már korábban engedélyezett termékkel lényegi hasonlóságot mutat, ugyanakkor biztosítani kell, hogy ezáltal az innovatív vállalatok nem kerülnek hátrányba.

(l0) Azonban közérdekű okokból, nyomós indok nélkül, nem lehet embereken és állatokon ismételt kísérleteket végezni.

(11) Amennyiben a tagállamok ugyanazokat a rendelkezéseket és vizsgálati terveket fogadják el, akkor az illetékes hatóságok egységes vizsgálatok és kritériumok alapján dönthetnek, és ezáltal elkerülhetők az értékelésben megmutatkozó különbségek.

(12) Azoknak a gyógyszereknek a kivételével, amelyek az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség létrehozásáról szóló, 1993. július 22-i 2309/93/EGK tanácsi rendeletben ([1]) meghatározott központi közösségi engedélyezési eljárás alá tartoznak, az egyik tagállam illetékes hatósága által a gyógyszerre kiadott forgalomba hozatali engedélyt a másik tagállam illetékes hatóságának el kell ismernie, amennyiben nincs alapos indoka azt feltételezni, hogy a szóban forgó gyógyszer engedélyezése veszélyeztetné a közegészségügyet. Amennyiben két tagállam között a gyógyszer minőségének, biztonságosságának vagy hatásosságának kérdésében nézeteltérés merülne fel, az ügyet közösségi szinten tudományos értékelésnek kell alávetni, annak érdekében, hogy az ügy az érintett tagállamokra kötelező, egységes határozattal záruljon. Ezt a határozatot a Bizottság és a tagállamok közötti szoros együttműködést biztosító gyors eljárás keretében kell elfogadni.

(13) Ezért fel kell állítani a fent említett 2309/93/EGK rendelettel létrehozott Európai Gyógyszerértékelő Ügynökséghez tartozó törzskönyvezett gyógyszerkészítmények bizottságát.

(14) Ez az irányelv fontos lépés a gyógyszerek szabad mozgására vonatkozó célkitűzés megvalósítása felé. Azonban, különösen a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények bizottsága tapasztalatai alapján, további intézkedések válhatnak szükségessé a termékek szabad mozgását akadályozó, fennmaradt korlátok megszüntetése érdekében.

(15) A közegészségügy védelmének javítása és a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye iránti kérelmek elbírálása során tett erőfeszítések szükségtelen megkettőzésének elkerülése érdekében a tagállamok az összes általuk engedélyezett gyógyszerről rendszeres értékelő jelentést készítenek, amelyet kérésre kicserélnek egymás között. Ezenkívül egy tagállamnak fel kell tudnia függeszteni azon gyógyszer forgalomba hozatali engedélykérelmének elbírálását, amelyet egy másik tagállamban már vizsgálnak, és el kell ismernie a másik tagállam által hozott döntést.

([1]) HL L 214., 1993.8.24., 1. o. A legutóbb a 649/98/EK bizottsági rendelettel (HL L 88., 1998. 3.24., 7. o.) módosított rendelet.

▼B

(16) A belső piac létrehozását követően a harmadik országokból behozott gyógyszerek minőségének biztosítására kialakított különleges ellenőrzéstől csak akkor lehet eltekinteni, ha a Közösséggel megfelelő megállapodásokat kötöttek, amelyek biztosítják, hogy az exportáló ország elvégezte a szükséges ellenőrzéseket.

(17) Az immunológiai gyógyszerek, a homeopátiás gyógyszerek, az izotóppal jelzett gyógyszerek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítmények esetében különleges rendelkezéseket kell elfogadni.

(18) Az izotóppal jelzett gyógyszerre vonatkozó szabályoknak figyelembe kell venniük az orvosi vizsgálaton részt vevő vagy orvosi kezelésben részesülő személyek sugárvédelmét biztosító alapvető intézkedések megállapításáról szóló, 1984. szeptember 3-i 84/466/Euratom, tanácsi irányelv rendelkezéseit ([1]). Figyelembe kell venni a lakosság és a munkavállalók egészségének az ionizáló sugárzás veszélyeivel szembeni védelmét szolgáló alapvető biztonsági előírások megállapításáról szóló irányelvek módosításáról szóló,1980. július 15-i 80/836/Euratom, tanácsi irányelvet ([2]) is, amelynek célkitűzése annak megakadályozása, hogy abetegek és a munkavállalók túlzott vagy szükségtelenül magas szintű ionizáló sugárzásnak legyenek kitéve, valamint különösen ezen irányelv 5. cikk c) pontját, amely előzetes engedélyezést ír elő, amikor a gyógyszerekhez radioaktív anyagokat adnak, illetve a radioaktív anyagokat tartalmazó gyógyszerek behozatalára.

(19) A Közösség teljes mértékben támogatja az Európa Tanácsnak az önkéntes, ingyenes vér- és vérplazmaadás elősegítésére irányuló törekvését annak érdekében, hogy a vérkészítmények tekintetében megvalósítsák a teljes önellátást a Közösség egész területén, és hogy biztosítsák az etikai elvek tiszteletben tartását az emberi eredetű gyógyászati anyagok kereskedelmében.

(20) Az emberi vér- és vérplazmakészítmények minőségét, biztonságosságát és hatásosságát biztosító szabályokat mind a közintézményekben, mind a magánlétesítményekben, mind pedig a harmadik országokból behozott vér és vérplazma esetében alkalmazni kell.

(21) Tekintettel a homeopátiás gyógyszerek különleges jellemzőire, mint például a rendkívül alacsony hatóanyag-tartalom, illetve az, hogy a klinikai vizsgálatok során nehéz alkalmazni rájuk a hagyományos statisztikai módszereket, kívánatosnak tűnik egy különleges, egyszerűsített törzskönyvezési eljárás kialakítása azoknak a homeopátiás gyógyszereknek az esetében, amelyeket terápiás javallat nélkül olyan gyógyszerformában és adagolásban hoznak forgalomba, amelyek nem jelentenek veszélyt a betegekre.

(22) A hivatalos gyógyszerkönyvekben leírt, homeopátiás módszerekkel készített antropozófikus gyógyszereket a törzskönyvezés és a forgalomba hozatali engedély szempontjából homeopátiás gyógyszernek kell tekinteni.

([1]) HL L 265., 1984.10.5., 1. o. A 97/43/Euratom irányelvvel (HL L 180., 1997.7.9., 22. o.) 2000. május 13-tól kezdődően hatályon kívül helyezett irányelv.

([2]) HL L 246., 1980.9.17., 1. o. A 84/467/Euratom irányelvvel (HL L 265., 1984.10.5., 4. o.) módosított és a 96/29/Euratom irányelvvel (HL L 314., 1996.12.4., 20. o.) 2000. május 13-tól kezdődően hatályon kívül helyezett irányelv.

▼B

(23) Mindenekelőtt szükséges, hogy a homeopátiás gyógyszerek felhasználóinak egyértelmű tájékoztatást adjanak a készítmény homeopátiás jellegéről, és szavatolják azok minőségét és ártalmatlanságát.

(24) A homeopátiás gyógyszerek gyártására, ellenőrzésére és felügyeletére vonatkozó szabályokat össze kell hangolni annak érdekében, hogy a Közösség egész területén lehetővé váljon a biztonságos és jó minőségű gyógyszerek forgalmazása.

(25) A gyógyszerek forgalmazására vonatkozó általános szabályokat kell alkalmazni azokra a homeopátiás gyógyszerekre, amelyeket terápiás javallattal, vagy olyan gyógyszerformában hoznak forgalomba, amely a kívánt terápiás hatással szemben mérlegelendő kockázatot jelent. Különösen a homeopátia terén nagy hagyománnyal rendelkező tagállamok különleges szabályokat alkalmazhatnak e gyógyszerek biztonságosságának és hatásosságának megállapítására szolgáló vizsgálatok és kísérletek eredményeinek értékelésekor, feltéve hogy ezekről értesítik a Bizottságot.

(26) A gyógyszerek szabad mozgásának megkönnyítésére és annak elkerülésére, hogy az egyik tagállamban lefolytatott vizsgálatot egy másik tagállamban meg kelljen ismételni, meg kell határozni a gyógyszerek gyártására, harmadik országból való behozatalára, valamint az engedélyezésükre vonatkozó minimumkövetelményeket.

(27) Biztosítani kell, hogy a tagállamokban a gyógyszerek gyártásának ellenőrzését és felügyeletét olyan személy végezze, aki rendelkezik az ehhez szükséges alapvető képesítéssel.

(28) Mielőtt egy immunológiai gyógyszerre, illetve emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítményre kiadják a forgalomba hozatali engedélyt, a gyártónak igazolnia kell, hogy biztosítani tudja az egyes gyártási tételek állandóságát. Mielőtt az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítményre kiadják a forgalomba hozatali engedélyt, a gyártónak azt is igazolnia kell, hogy készítménye – a technológia jelenlegi állásának lehetőségei szerint – nem fertőződött meg bizonyos vírusokkal.

(29) A lakossági felhasználásra szánt gyógyszerek forgalmazását szabályozó feltételeket is harmonizálni kell.

(30) A Közösségen belül utazó személyek ésszerű mennyiségben magukkal vihetik a személyes felhasználás céljából jogszerűen beszerzett gyógyszereket. Azt is lehetővé kell tenni, hogy az egyik tagállamban letelepedett személy személyes felhasználás céljából ésszerű mennyiségben beszerezhesse a gyógyszert egy másik tagállamból.

(31) Ezenkívül egyes gyógyszerek a 2309/93/EGK rendelet értelmében közösségi forgalomba hozatali engedélyezés hatálya alá tartoznak. Ebben az összefüggésben létre kell hozni a közösségi forgalomba hozatali engedélyezés alá tartozó gyógyszerek forgalmazására vonatkozó osztályozási rendszert. Ezért fontos, hogy meghatározzák azokat a szempontokat, amelyek alapján a közösségi döntéseket meghozzák.

▼B

(32) Ezért helyénvaló, hogy első lépésként a Közösségben vagy az érintett tagállamban összehangolják a gyógyszerek forgalmazásának osztályozására alkalmazandó alapelveket, amelynek során kiindulásként figyelembe veszik az Európa Tanács által e tárgyban már megállapított alapelveket, valamint az Egyesült Nemzetek keretében a kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal kapcsolatosan már elvégzett harmonizáció eredményeit.

(33) A gyógyszerforgalmazás céljából a gyógyszerek osztályozásával foglalkozó rendelkezések nem sértik a rendelvényre rendelt gyógyszerek árának fizetésére, illetve visszatérítésére vonatkozó nemzeti egészségbiztosítási intézkedéseket.

(34) Számos, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazásával kapcsolatos művelet egyszerre több tagállamot is érinthet.

(35) Szükséges, hogy az ellenőrzés a gyógyszerek teljes értékesítési láncára kiterjedjen, azaz a gyártástól vagy a Közösségbe való behozataltól a lakossági ellátásig, annak biztosítása érdekében, hogy a termékek tárolása, szállítása és kezelése megfelelő körülmények között történjen. Az e célból elfogadandó követelmények megkönnyítik a hibás termékek forgalomból történő kivonását, és lehetővé teszik, hogy hatékonyabban lépjenek fel a hamisított termékekkel szemben.

(36) A gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazásában részt vevő személynek külön engedéllyel kell rendelkeznie. Ezen engedély alól mentesülnek a gyógyszerészek és a lakossági ellátásra engedéllyel rendelkező személyek, valamint azok, akik tevékenységüket csupán a lakossági ellátásra korlátozzák. Azonban a gyógyszerek értékesítési láncának teljes ellenőrzése érdekében a gyógyszerészeknek és a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező személyeknek nyilvántartást kell vezetniük a kapott termékekkel kapcsolatos tranzakciókról.

(37) Az engedélyezést bizonyos lényegi feltételekhez kell kötni, amelyek betartását az érintett tagállamnak kell biztosítania; minden tagállamnak el kell ismernie a többi tagállam által kiállított engedélyt.

(38) Egyes tagállamok bizonyos közszolgálati feladatokat állapítanak meg a gyógyszerészeket kiszolgáló nagykereskedők és a lakossági gyógyszerellátási engedéllyel rendelkező személyek vonatkozásában. E tagállamok számára biztosítani kell, hogy fenntarthatják ezeket a kötelezettségeket a területükön letelepedett nagykereskedőkre. Lehetővé kell tenni számukra azt is, hogy ezeket a kötelezettségeket más tagállamok nagykereskedőire is alkalmazzák, amennyiben nem írnak elő szigorúbb kötelezettségeket, mint amilyeneket a saját nagykereskedőikre alkalmaznak, és e kötelezettségek a közegészségügy védelme érdekében indokoltnak tekinthetők, és arányosak e védelemre vonatkozó célkitűzésekkel.

(39) Meg kell határozni a címkézésre és a betegtájékoztató kialakítására vonatkozó szabályokat.

▼B

(40) A felhasználók tájékoztatását szabályozó rendelkezéseknek biztosítaniuk kell a magas szintű fogyasztóvédelmet annak érdekében, hogy a gyógyszert a teljes körű és érthető tájékoztatás alapján helyesen használhassák fel.

(41) Azoknak a gyógyszerek esetében, amelyek címkézése és betegtájékoztatója megfelel ezen irányelvkövetelményeinek, a címkézés vagy a betegtájékoztató alapján nem lehet megtiltani vagy megakadályozni a forgalomba hozatalát.

(42) Ez az irányelv nem sérti a megtévesztő reklámra vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1984. szeptember 10-i 84/450/EGK tanácsi irányelv ([1]) alapján elfogadott intézkedések alkalmazását.

(43) A tagállamok továbbá különleges intézkedéseket fogadtak el a gyógyszerek reklámozásával kapcsolatban. Ezen intézkedések között eltérések vannak. Ezek az eltérések befolyásolják a belső piac működését, mivel az egyik tagállamban terjesztett reklámnak valószínűleg hatása van a többi tagállamban is.

(44) A tagállamok törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított, televíziós műsorszolgáltató tevékenységre vonatkozó egyes rendelkezéseinek összehangolásáról szóló, 1989. október 3-i 89/552/EGK tanácsi irányelv ([2]) megtiltja azoknak a gyógyszereknek a televíziós reklámozását, amelyek abban a tagállamban, amelyben a televíziós műsorszolgáltató működik csak orvosi rendelvényre kaphatók. Ezt az alapelvet általánosan alkalmazni kell, kiterjesztve a többi tömegtájékoztatási eszközre.

(45) A lakosság számára történő reklámozás, még akkor is, ha csak rendelvény nélkül kapható termékekre vonatkozik, hatást gyakorolhat a közegészségügyre, amennyiben a reklámozás túlzott és nem átgondolt. Ezért a lakosságnak szóló gyógyszerreklámozásnak, amennyiben megengedett, meg kell felelnie bizonyos lényegi kritériumoknak, amelyeket meg kell határozni.

(46) Ezenkívül meg kell tiltani a lakosság körében promóciós célból forgalmazott ingyenes minták terjesztését.

(47) A gyógyszerek rendelésére és forgalmazására jogosult személyeknél a reklám kiegészíti az e személyek rendelkezésére álló információkat. Mindazonáltal e reklámokat szigorú feltételekhez kell kötni, és hatékony ellenőrzésnek kell alávetni, különös tekintettel az Európa Tanács keretében végzett munkára.

(48) A gyógyszerek reklámozását hatékonyan és megfelelően ellenőrizni kell. Ezzel kapcsolatban figyelembe kell venni a 84/450/EGK irányelvvel létrehozott ellenőrzési rendszert.

(49) A gyógyszerismertetést végző személyeknek fontos szerepük van a gyógyszerek reklámozásában. Ezért számukra bizonyos kötelezettségeket kell meghatározni, különösen azt, hogy a meglátogatott személynek át kell adniuk az alkalmazási előírást.

([1]) HL L 250., 1984.9.19., 17. o. A 97/55/EK irányelvvel (HL L 290., 1997.10.23., 18. o.) módosított irányelv.
([2]) HL L 298., 1989.10.17., 23. o. A 97/36/EK irányelvvel (HL L 202., 1997.7.30., 60. o.) módosított irányelv.

▼B

(50) A gyógyszerek rendelésére jogosult személyeknek minden elfogultság nélkül kell tudniuk ellátni ezeket a feladatokat anélkül, hogy közvetlen vagy közvetett pénzügyi érdekeltséggel befolyásolni lehetne őket.

(51) Bizonyos korlátozó feltételek mellett lehetővé kell tenni, hogy a gyógyszerek rendelésére vagy forgalmazására jogosult személyek ingyenes mintát kapjanak a gyógyszerekből annak érdekében, hogy ezek a személyek megismerkedhessenek az új termékekkel, és tapasztalatot szerezhessenek alkalmazásukról.

(52) A gyógyszerek rendelésére vagy forgalmazására jogosult személyeknek a piacon forgalmazott termékekről objektív és semleges információkkal kell rendelkezniük. Azonban a tagállamok feladata, hogy e célból a saját helyzetüknek megfelelően meghozzák a szükséges intézkedéseket.

(53) Az összes, a gyógyszerek gyártásával vagy behozatalával foglalkozó vállalkozásnak létre kell hoznia azt a mechanizmust, amely biztosítja, hogy a gyógyszerekről nyújtott információk megfelelnek a jóváhagyott felhasználási feltételeknek.

(54) A forgalomba hozott gyógyszerek biztonságosságának folyamatos biztosítása érdekében a közösségi farmakovigilancia-rendszereket a tudományos és műszaki fejlődés eredményeinek figyelembevételével folyamatosan módosítani kell.

(55) A farmakovigilancia területén figyelembe kell venni a meghatározások és a terminológia nemzetközi harmonizálásából, valamint a műszaki fejlődés eredményeiből eredő változásokat.

(56) A Közösség területén forgalmazott gyógyszerek mellékhatásaira vonatkozó információ átadása egyre inkább elektronikus hálózatokon keresztül történik annak érdekében, hogy az illetékes hatóságok egyszerre kapják meg az információt.

(57) A Közösség érdekében áll, hogy biztosítsa a központilag engedélyezett gyógyszerekre és a más eljárás alapján engedélyezett gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilancia-rendszerek összeegyeztethetőségét.

(58) A forgalomba hozatali engedély jogosultjai felelősséggel tartoznak az általuk forgalmazott gyógyszerekre vonatkozó folyamatos farmakovigilanciáért.

(59) Az ezen irányelv végrehajtásához szükséges intézkedéseket a Bizottságra ruházott végrehajtási hatáskörök gyakorlására vonatkozó eljárások megállapításáról szóló, 1999. június 28-i 1999/468/EK tanácsi határozatnak ([1]) megfelelően kell elfogadni.

(60) A Bizottságot fel kell hatalmazni arra, hogy a tudományos és műszaki fejlődés figyelembevétele érdekében szükséges módosítások elfogadásával kiigazítsa az I. mellékletet.

(61) Ez az irányelv nem érinti a tagállamoknak a II. melléklet B. részében felsorolt irányelvek átvételének határidejére vonatkozó kötelezettségeit,

([1]) HL L 184., 1999.7.17., 23. o.

▼B

ELFOGADTA EZT AZ IRÁNYELVET:

I. CÍM

FOGALOMMEGHATÁROZÁSOK

1. cikk

Ennek az irányelvnek az alkalmazásában:

▼M4

_____

2. *Gyógyszer:*

a) bármely anyag, vagy azok kombinációja, amelyet emberi betegségek kezelésére vagy megelőzésére készítenek; vagy

b) azok az anyagok vagy anyagok kombinációi, amelyek farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatások kiváltása révén az ember valamely élettani funkciójának helyreállítása, javítása vagy módosítása, illetve az orvosi diagnózis felállítása érdekében alkalmazhatók.

▼B

3. *Hatóanyag:*

eredetétől függetlenül bármely olyan anyag, amely:

— emberi, mint például

emberi vér és vérkészítmények,

— állati, mint például

mikroorganizmusok, egész állatok, állatok szervrészei, állati váladékok, méreganyagok, kivonatok, vérkészítmények,

— növényi, mint például

mikroorganizmusok, növények, növények részei, növényi váladékok, kivonatok,

— vegyi, mint például

elemek, természetes körülmények között előforduló vegyi anyagok és kémiai reakciókkal, illetve szintézissel előállított vegyi anyagok.

4. *Immunológiai gyógyszerek:*

vakcinából, toxinból, szérumból vagy allergénből álló termékből készült gyógyszer:

a) a vakcinák, toxinok és szérumok közé különösen a következők tartoznak:

i. aktív immunitás kialakítására használt ágensek, például kolera elleni vakcina, BCG-oltás, gyermekbénulás elleni vakcina, himlőoltás;

ii. a védettség állapotának ellenőrzésére alkalmas ágensek, különösen a tuberkulin és tisztított PPD-, Schick- és Dick-próbákban használt toxinok és a brucellin;

iii. passzív immunitás kialakítására használt ágensek, például a diftéria antitoxin, a himlő elleni globulin vagy az antilimfocita globulin;

▼B

b) „allergén” az a gyógyszer, amely az allergiát kiváltó anyagokkal szembeni immunválasz specifikusan szerzett megváltozásának azonosítására vagy kiváltására szolgál.

▼M6

4a. *Fejlett terápiás gyógyszerkészítmény:*

a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről szóló, 2007. november 13-i 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet ([1]) 2. cikkében meghatározott készítmény.

▼M4

5. *Homeopátiás gyógyszer:*

az Európai gyógyszerkönyvben, illetve ennek hiányában a tagállamokban jelenleg hivatalosan használatban lévő gyógyszerkönyvekben leírt homeopátiás gyártási eljárásnak megfelelően készült, homeopátiás törzsoldatnak nevezett anyagból előállított gyógyszer. A homeopátiás gyógyszer több alkotóelemet is tartalmazhat.

▼B

6. *Izotóppal jelzett gyógyszer:*

olyan gyógyszer, amely felhasználásra kész állapotában egy vagy több, gyógyászati céllal beépített radioaktív izotópot tartalmaz.

7. *Izotópgenerátor:*

kötött anyaizotópokat tartalmazó rendszer, amelyből leányizotópok képződnek, amelyek elúcióval vagy más módszerrel nyerhetők ki, és az izotóppal jelzett gyógyszerekben használhatók fel.

8. ►M4 *Készlet* ◄*:*

olyan készítmény, amelyet – rendszerint a felhasználását megelőzően – az izotóppal jelzett gyógyszerkészítményekben újraképeznek vagy radioizotópokkal egyesítenek.

9. *Izotópprekurzor:*

egyéb izotóp, amelyet a felhasználást megelőzően egy másik anyag izotópos megjelölésére használnak.

10. *Emberi vérből vagy plazmából származó gyógyszerek:*

közintézményekben vagy magánlétesítményekben a vér összetevőiből iparilag előállított gyógyszerek, különösen az albumin, a véralvadási faktorok, valamint az emberi eredetű immunglobulinok.

▼M10

11. *Mellékhatás:*

a gyógyszerek által kiváltott káros és nem kívánt hatás.

([1]) HL L 324, 2007.12.10., 121. o.

▼B

12. *Súlyos mellékhatás:*

halállal végződő, életveszélyes, a beteg kórházi ápolását vagy annak meghosszabbítását szükségessé tevő, ►C1 maradandó vagy súlyos fogyatékossággal ◄ vagy rokkantsággal járó, valamint veleszületett rendellenességet vagy születési hibát okozó mellékhatás.

13. *Nem várt mellékhatás:*

olyan mellékhatás, amelynek jellege, súlyossága vagy kimenetele nem egyezik meg az alkalmazási előírásban felsorolt mellékhatásokkal.

▼M10

_____

15. *Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat:*

forgalombahozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerrel összefüggő minden olyan vizsgálat, amelynek célja, hogy azonosítsa, bemutassa vagy felmérje a gyógyszerrel kapcsolatos biztonsági kockázatot, alátámasztva a gyógyszer biztonsági profilját vagy felbecsülje a kockázatkezelési intézkedések hatékonyságát.

▼B

16. *Gyógyszerekkel való visszaélés:*

a gyógyszerek, akár rendszeres, akár alkalomszerű, szándékos és túlzott használata, amely káros fizikai vagy pszichológiai hatásokkal jár.

17. *Gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazása:*

a gyógyszerek beszerzésével, raktározásával, szállításával vagy kivitelével kapcsolatos valamennyi tevékenység, kivéve a lakossági gyógyszerellátást. Ezek a tevékenységek gyártók vagy azok letéteményesei, az importőrök, egyéb nagykereskedelmi forgalmazók, illetve gyógyszerészek és egyéb, az érintett tagállamban a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező vagy arra jogosult személyek között történnek.

18. *Közszolgálati kötelezettség:*

a nagykereskedők kötelezettsége, hogy folyamatosan biztosítsák az adott földrajzi terület követelményeinek megfelelő termékválasztékot, és hogy a kért szállítmány az adott területen rövid időn belül rendelkezésre álljon.

▼M4

18a. *A forgalombahozatali engedély jogosultjának képviselője:*

a forgalombahozatali engedély jogosultja által kijelölt személy, általánosan használt elnevezéssel helyi képviselő, aki őt az adott tagállamban képviseli.

▼B

19. *Orvosi rendelvény:*

az erre jogosult szakember által kiadott orvosi rendelvény.

▼M4

20. *A gyógyszer neve:*

elnevezés, amely lehet fantázianév – amelyet nem lehet összetéveszteni a közönséges névvel –, illetve olyan közönséges vagy tudományos név, amelyet a védjeggyel vagy a forgalombahozatali engedély jogosultjának nevével együtt adnak meg.

▼B

21. *Közönséges név:*

az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlása alapján adott nemzetközi szabadnév, illetve ennek hiányában az általánosan használt közönséges elnevezés.

22. *A gyógyszerek hatáserőssége:*

adagolási, térfogat- vagy tömegegységben megadott, az adagolási formának megfelelő hatóanyag-tartalom.

23. *Közvetlen csomagolás:*

a gyógyszerkészítménnyel közvetlen érintkezésben álló tároló-edény vagy egyéb csomagolási forma.

24. *Külső csomagolás:*

az a csomagolás, amelybe a közvetlen csomagolást helyezik.

25. *Címke:*

a közvetlen vagy a külső csomagoláson feltüntetett tájékoztatás.

26. *Betegtájékoztató:*

a gyógyszerekhez mellékelt, a felhasználó tájékoztatását tartalmazó nyomtatvány.

▼M4

27. *Ügynökség:*

a 726/2004/EK rendelettel létrehozott Európai Gyógyszer-ügynökség ([1]).

28. *A gyógyszer használatával kapcsolatos kockázatok:*

— a gyógyszer minőségével, biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos, a betegségek egészét vagy a közegészség-ügyet érintő bármely kockázat,

— a környezetre gyakorolt nemkívánatos hatások kockázata.

28a. *Előny/kockázat viszony:*

a gyógyszer pozitív terápiás hatásainak értékelése a 28. pont első francia bekezdésében meghatározottak szerinti kockázatokhoz képest.

▼M10

28b. *Kockázatkezelési rendszer:*

azon farmakovigilancia-tevékenységek és -beavatkozások összessége, amelyek célja a gyógyszerekkel kapcsolatos kockázatok azonosítása, jellemzése, megelőzése vagy csökkentése, beleértve az ilyen tevékenységek és beavatkozások hatékonyságának értékelését is.

28c. *Kockázatkezelési terv:*

a kockázatkezelési rendszer részletes leírása.

28d. *Farmakovigilancia-rendszer:*

a forgalombahozatali engedély jogosultja és a tagállamok által a IX. címben felsorolt feladatok és felelősségek megvalósításához alkalmazott rendszer, amely a forgalombahozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek biztonságosságának figyelemmel kísérésére és előny/kockázat viszonyában bekövetkező változás felismerésére szolgál.

([1]) HL L 136., 2004.4.30., 1. o.

▼M10

28e. *Farmakovigilanciarendszer-törzsdokumentáció:*

A forgalombahozatali engedély jogosultja által egy vagy több forgalombahozatali engedéllyel rendelkező gyógyszer tekintetében alkalmazott farmakovigilancia-rendszer részletes leírása.

▼M3

29. *Hagyományos növényi gyógyszer:*

a 16a. cikk (1) bekezdésében megállapított feltételeknek megfelelő, növényi gyógyszer.

30. *Növényi gyógyszer:*

bármilyen gyógyszer, amely hatóanyagként kizárólag egy vagy több növényi anyagot vagy egy vagy több növényi készítményt, vagy egy vagy több ilyen növényi anyag és egy vagy több ilyen növényi készítmény kombinációját tartalmazza.

31. *Növényi anyag:*

minden egész, darabokra tört vagy vágott növény, növényi rész, alga, gomba vagy zuzmó, feldolgozatlan formában, általában szárítva, de néha frissen. Bizonyos váladékokat, melyeken nem végeztek különleges kezelést, szintén növényi anyagnak kell tekinteni. A növényi anyagok pontos meghatározását a felhasznált növényi rész és a binomiális rendszernek megfelelő növénytani elnevezés (nemzetség, faj, fajta és szerző) adja meg.

32. *Növényi készítmények:*

növényi anyagokon végzett kezelések, például extrakció, desztilláció, sajtolás, frakcionálás, tisztítás, koncentrálás vagy fermentálás révén nyert készítmények. Ezek közé tartoznak a növényekből származó aprított vagy porított anyagok, tinktúrák, kivonatok, illóolajok, kisajtolt levek és feldolgozott váladékok.

▼B

II. CÍM

AZ IRÁNYELV HATÁLYA

▼M4

2. cikk

(1) Ezt az irányelvet a tagállamokban történő forgalmazásra szánt és vagy iparilag előállított, vagy ipari folyamat bevonásával járó módszerrel gyártott, emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre kell alkalmazni.

(2) Kétséges esetben, amikor valamely termék – valamennyi sajátosságát figyelembe véve – a „gyógyszer” fogalommeghatározása és más közösségi jogszabály által szabályozott valamely termék fogalommeghatározása alá is tartozhat, ezen irányelv rendelkezéseit kell alkalmazni.

(3) Az (1) bekezdés és a 3. cikk (4) bekezdésének ellenére, ezen irányelv IV. címe csak kivitelre szánt gyógyszerekre és köztitermékekre vonatkozik.

▼B

3. cikk

Ez az irányelv nem alkalmazható:

1. azokra a gyógyszerekre, amelyeket egy adott beteg számára a gyógyszertárban, orvosi rendelvényre készítenek el (közönséges nevén magisztrális gyógyszer);

2. azokra a gyógyszerekre, amelyeket a gyógyszertárban, a gyógyszerkönyvi előírásoknak megfelelően készítenek el, és a szóban forgó gyógyszertárban közvetlenül a betegeknek kívánják értékesíteni (közönséges nevén gyógyszertári készítmény);

▼M4

3. a kutatási és fejlesztési kísérletekre szánt gyógyszerekre, de az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001. április 4-i 2001/20/E K európai parlamenti és tanácsi irányelv rendelkezéseinek sérelme nélkül ([1]);

▼B

4. azokra a köztitermékekre, amelyeket engedéllyel rendelkező gyártó általi további feldolgozásra szánnak;

5. a lezárt forrás formájában forgalmazott radioizotópokra;

▼M4

6. az emberi eredetű teljes vérre, plazmára vagy vérsejtekre, kivéve az olyan plazmát, amelyet ipari folyamat bevonásával járó módszerrel állítottak elő.

▼M6

7. Az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletben meghatározott minden fejlett terápiás gyógyszerkészítmény, amelyet nem rendszeres jelleggel egy meghatározott minőségi szabvány alapján, a gyakorló orvos kizárólagos szakmai felelőssége mellett állítottak elő és használtak fel ugyanabban a tagállamban egy adott kórházban, egy adott beteg számára szóló, rendelésre készült készítményre vonatkozó egyedi orvosi rendelvény teljesítése érdekében.

E készítmények gyártását a tagállam illetékes hatósága hagyja jóvá. A tagállamok biztosítják, hogy a követhetőségre és a farmakovigilanciára vonatkozó nemzeti követelmények, illetve az ezen bekezdésben említett konkrét minőségi szabványok azonosak legyenek a közösségi szintű szabályokkal azon fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre tekintetében, amelyek engedélykötelesek az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló, 2004. március 31-i 726/2004/EK rendelet ([2]) értelmében.

([1]) HL L 121., 2001.5.1., 34. o.
([2]) HL L 136., 2004.4.30., 1. o. Az 1901/2006/EK rendelettel (HL L 378., 2006.12.27., 1. o.) módosított rendelet.

▼B

4. cikk

(1) Ez az irányelv semmiben sem tér el az orvosi vizsgálaton részt vevő, vagy orvosi kezelésben részesülő személyek sugárvédelmét biztosító közösségi szabályoktól, illetve a lakosság és a munkavállalók körében az ionizáló sugárzás veszélyei elleni egészségvédelem alapvető biztonsági szabványait meghatározó közösségi szabályoktól.

(2) Ez az irányelv nem sérti az emberi eredetű, gyógyászati felhasználású anyagok cseréjére vonatkozó európai megállapodásnak a Közösség részéről történő elfogadásáról szóló, 1986. június 25-i 86/346/EGK tanácsi határozatot ([1]).

(3) Ennek az irányelvnek a rendelkezései nem befolyásolják a tagállamok hatóságainak azon hatáskörét, hogy egészségügyi, gazdasági és szociális szempontok alapján meghatározzák a gyógyszerek árát, illetve hogy azokat a nemzeti egészségbiztosítási rendszer hatálya alá vonják.

(4) Ez az irányelv nem befolyásolja a gyógyszerek fogamzásgátló, illetve magzatelhajtó szerként történő értékesítését, szállítását és felhasználását tiltó vagy korlátozó nemzeti jogszabályok alkalmazását.

▼M6

(5) Ez az irányelv és a benne említett rendeletek nem érintik azon nemzeti jogszabályok alkalmazását, amelyek a fent említett közösségi jogszabályokban nem említett okokból megtiltják vagy korlátozzák valamely meghatározott fajtájú emberi vagy állati sejt felhasználását, vagy az ilyen sejteket tartalmazó vagy ezekből álló vagy származó gyógyszerkészítmények eladását, szállítását vagy felhasználását. A tagállamok közlik a Bizottsággal az érintett nemzeti jogszabályokat. A Bizottság ezt az információt egy nyilvántartásban nyilvánosan hozzáférhetővé teszi.

▼M4

5. cikk

(1) A tagállamok a hatályos jogszabályokkal összhangban, különös szükség esetén kizárhatják ezen irányelv hatálya alól azokat a gyógyszereket, amelyeket jóhiszeműen, előzetes engedély nélkül, egészségügyi tevékenység végzésére jogosult szakember előírásai alapján összeállítva szállítanak, és e személy közvetlen személyes felelősségére veszik igénybe betegei.

(2) A tagállamok ideiglenesen engedélyezhetik valamely nem engedélyezett gyógyszer forgalmazását bármely olyan kórokozó, toxin, kémiai anyag vagy nukleáris sugárzás feltételezett vagy igazolt terjedése esetén, amely ártalmas lehet.

([1]) HL L 207., 1986.7.30., 1. o.

▼M4

(3) Az (1) bekezdés sérelme nélkül, a tagállamok rendelkezéseket állapítanak meg annak biztosítására, hogy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai, a gyártók és az egészségügyben dolgozó személyek ne tartozzanak polgári jogi vagy közigazgatási felelősséggel bármely olyan következmény miatt, amely valamely gyógyszernek az engedélyezett javallatoktól eltérő használatából vagy nem engedélyezett gyógyszerek felhasználásából származnak, amikor az ilyen felhasználást az illetékes hatóság javasolja vagy kéri a kórokozók, toxinok, kémiai anyagok vagy nukleáris sugárzás feltételezett vagy igazolt terjedése esetén. E rendelkezések érvényesek, függetlenül attól, hogy adtak-e ki nemzeti vagy közösségi engedélyt, vagy nem.

(4) A (3) bekezdés nem érinti a hibás termékekért való felelősséget a hibás termékekért való felelősségre vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1985. július 25-i 85/374/EGK tanácsi irányelv ([1]) által előírtak szerint.

▼B

III. CÍM

FORGALOMBA HOZATAL

1. FEJEZET

Forgalomba hozatali engedély

6. cikk

▼M5

(1) ►M6 ►C2 A tagállamokban gyógyszert csak akkor lehet forgalomba hozni, ha az adott tagállam illetékes hatóságai az ezen irányelvvel összhangban forgalombahozatali engedélyt adnak ki, vagy ha az engedélyt a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről szóló, 2006. december 12-i 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelettel ([2]) és az 1394/2007/EK rendelettel összefüggésben értelmezett 726/2004/EK rendelettel összhangban adták ki. ◄ ◄

▼M4

Amennyiben valamely gyógyszerre első ízben adnak ki forgalombahozatali engedélyt az első albekezdéssel összhangban, bármely további hatáserősségnek, gyógyszerformának, alkalmazási módnak, kiszerelésnek, valamint minden módosításnak és bővítésnek is meg kell adni az engedélyt az első albekezdéssel összhangban, vagy azt bele kell foglalni az első ízben kiadott forgalombahozatali engedélybe. Mindezeket a forgalombahozatali engedélyeket akként kell tekinteni, hogy azok ugyanazon átfogó forgalombahozatali engedélybe tartoznak, különösen a 10. cikk (1) bekezdésének alkalmazása céljából.

(1a) A forgalombahozatali engedély jogosultja felelős a gyógyszer forgalomba hozataláért. Képviselő kijelölése nem mentesíti a forgalombahozatali engedély jogosultját a jogi felelőssége alól.

([1]) HL L 210., 1985.8.7., 29. o. A legutóbb az 1999/34/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvvel (HL L 141., 1999.6.4., 20. o.) módosított irányelv.
([2]) HL L 378., 2006.12.27., 1. o.

▼B

(2) Az (1) bekezdésben említett engedély kötelező az izotópgenerátorok, a ►M4 készletek ◄, az izotópprekurzor izotóppal jelzett gyógyszerek, valamint az iparilag gyártott izotóppal jelzett gyógyszerek esetében is.

7. cikk

Nem szükséges a forgalomba hozatali engedély kiállítása azoknak az izotóppal jelzett gyógyszereknek az esetében, amelyeket a felhasználással egyidejűleg a gyártó utasításai szerint, engedéllyel rendelkező egészségügyi létesítményben kizárólag az engedélyezett izotópgenerátorok, ►M4 készletek ◄, izotópprekurzorok felhasználásával olyan személy vagy intézmény állít elő, amely a nemzeti jogszabályok szerint jogosult e gyógyszerek használatára.

8. cikk

(1) Annak érdekében, hogy a 2309/93/EGK rendeletben megállapított eljárás alá nem tartozó gyógyszer forgalomba hozatali engedélyt kapjon, kérelmet kell benyújtani az érintett tagállam illetékes hatóságához.

(2) Csak a Közösségben letelepedett kérelmezőknek adható ki forgalomba hozatali engedély.

(3) A kérelemhez a következő, az I. mellékletnek megfelelően benyújtott adatokat és dokumentumokat kell mellékelni:

a) a kérelmező, illetve adott esetben a gyártó neve vagy cégneve és állandó címe vagy székhelye;

▼M4

b) a gyógyszer neve;

c) a gyógyszer összetevőinek minőségi és mennyiségi adatai, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásában szereplő nemzetközi szabadnév (INN) – amennyiben van a gyógyszernek INN-je – vagy a vonatkozó kémiai név megadásával;

ca) a gyógyszer jelentette potenciális környezeti veszélyek értékelése. E hatást meg kell vizsgálni, és ennek korlátozására eseti alapon különleges rendelkezéseket kell előirányozni;

▼B

d) a gyártási módszer leírása;

e) a terápiás javallatok, ellenjavallatok és a mellékhatások;

f) adagolás, gyógyszerforma, a gyógyszer alkalmazásának módja és a feltételezett felhasználhatósági időtartam;

▼M4

g) a gyógyszer tárolásakor, alkalmazásakor vagy a keletkezett hulladékok ártalmatlanításakor meghozandó óv- és biztonsági intézkedések, valamint azok az esetleges veszélyek, amit a gyógyszer a környezetre jelent;

h) a gyártó által alkalmazott ellenőrzési módszerek leírása;

▼M4

i) a következő vizsgálatok eredményei:

— gyógyszerészeti (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai) vizsgálatok,

— preklinikai (toxikológiai és farmakológiai) kísérletek,

— klinikai vizsgálatok;

▼M10

ia) a kérelmező farmakovigilancia-rendszerének összefoglalása, amely az alábbi elemeket tartalmazza:

— bizonyíték (igazolás), hogy a kérelmező rendelkezik egy farmakovigilanciáért felelős, megfelelően képesített személlyel,

— a megfelelően képesített személy illetősége szerinti és feladatának elvégzése helyéül szolgáló tagállamok,

— a megfelelően képesített személy elérhetősége,

— a kérelmező által aláírt nyilatkozat arról, hogy rendelkezik a IX. címben felsorolt feladatok és felelősségek teljesítéséhez szükséges eszközökkel,

— hivatkozás arra a helyre, ahol a gyógyszer farmakovigilancia-rendszer-törzsdokumentációját kezelik.

iaa) a kockázatkezelési terv, amelyet a kérelmező az érintett gyógyszer vonatkozásában, a kockázatkezelési terv összefoglalója mellett bevezet.

▼M4

ib) nyilatkozat arról, hogy az Európai Unión kívül végzett klinikai vizsgálatok megfelelnek a 2001/20/EK irányelv etikai követelményeinek;

j) a 11. cikknek megfelelően egy alkalmazási előírat, a gyógyszer külső csomagolásának mintája, amely az 54. cikkben előírt adatokat tartalmazza, és a gyógyszer közvetlen csomagolásának mintája, amely az 55. cikkben előírt adatokat tartalmazza, valamint az 59. cikknek megfelelő betegtájékoztató;

▼B

k) egy olyan dokumentum, amely igazolja, hogy a gyártó a saját országában engedéllyel rendelkezik a gyógyszerek gyártására;

▼M10

l) másolat a következőkről:

— másik tagállamban vagy harmadik országban az adott gyógyszerre kiadott forgalombahozatali engedély, az adott esetben rendelkezésre álló időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben és a feltételezett mellékhatásokra vonatkozó jelentésekben szereplő biztonsági adatok összefoglalása, valamint azon tagállamok jegyzéke, ahol az ezen irányelvnek megfelelően benyújtott engedély iránti kérelem elbírálás alatt áll,

— a kérelmező által a 11. cikknek megfelelően javasolt, illetve a tagállam illetékes hatósága által a 21. cikknek megfelelően jóváhagyott alkalmazási előírás összefoglalása, valamint az 59. cikknek megfelelően javasolt, vagy a tagállam illetékes hatósága által a 61. cikknek megfelelően engedélyezett betegtájékoztató,

▼M10

— az engedélyezést elutasító határozat részletei és az elutasítás indoklása, akár az Unióban, akár harmadik országban történt.

▼M4

m) a gyógyszer ritka betegségek gyógyszereként való besorolásának másolata, a ritka betegségek gyógyszereiről szóló, 1999. december 16-i 141/2000/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet ([1]) értelmében, az Ügynökség vonatkozó véleménye másolatának kíséretében;

▼M10

_____

▼M4

Az első albekezdés i) pontjában említett gyógyszerészeti, preklinikai és klinikai vizsgálatok eredményeivel kapcsolatos dokumentumokhoz és információkhoz a 12. cikkel összhangban részletes összefoglalót kell csatolni.

▼M10

Az első albekezdés iaa) pontjában említett kockázatkezelési terv arányban áll a gyógyszer felismert, illetve lehetséges kockázataival, valamint az engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági adatokkal.

Az első albekezdésben említett információt szükség esetén frissíteni kell.

▼B

9. cikk

A 8. cikkben és a 10. cikk (1) bekezdésében meghatározott követelményeken kívül az izotóp-generátor forgalomba hozatali engedélye iránti kérelem a következő adatokat és dokumentumokat is tartalmazza:

— a rendszer általános ismertetése és a rendszer azon összetevőinek részletes ismertetése, amelyek befolyásolják a leányizotóp-készítmény összetételét vagy minőségét,

— az eluátum vagy a szublimátum mennyiségi és minőségi jellemzői.

▼M4

10. cikk

(1) A 8. cikk (3) bekezdésének i) pontjától eltérve, valamint az ipari és kereskedelmi tulajdonjog védelmére vonatkozó jogszabályok sérelme nélkül, a kérelmezőnek nem kell benyújtania a preklinikai és a klinikai vizsgálatok eredményeit, amennyiben bizonyítani tudja, hogy a gyógyszer valamely olyan referencia-gyógyszer generikuma, amely valamely tagállamban vagy a Közösségben a 6. cikk alapján legalább nyolc éve engedélyezett.

Az e rendelkezés értelmében engedélyezett generikus gyógyszerek nem hozhatók addig forgalomba, amíg tíz év el nem telik a referenciatermék első ízben kiadott forgalombahozatali engedélyének kibocsátását követően.

([1]) HL L 18., 2000.1.22., 1. o.

▼M4

Az első albekezdést kell alkalmazni akkor is, ha a referencia-gyógyszert nem abban a tagállamban engedélyezték, ahol a generikus gyógyszerre vonatkozó kérelmet beterjesztették. Ebben az esetben a kérelmezőnek meg kell jelölnie a kérelemben annak a tagállamnak a nevét, amelyben a referencia-gyógyszert engedélyezték vagy az engedélyezett. Azon tagállam illetékes hatósága kérésére, ahol a kérelmet benyújtják, a másik tagállam illetékes hatósága egy hónapon belül igazolást küld arról, hogy a referencia-gyógyszert engedélyezték vagy az engedélyezett, illetve megküldi a referenciatermék teljes összetételét és szükség esetén más releváns dokumentumokat is.

A második albekezdésben előírt tízéves időtartam legfeljebb tizenegy évre hosszabbítható, ha e tíz év első nyolc éve során a forgalombahozatali engedély jogosultja engedélyt szerez egy vagy több új terápiás javallatra, amelyekről az engedélyezésüket megelőző tudományos értékelés során úgy vélik, hogy jelentős klinikai előnnyel rendelkeznek a meglévő gyógykezelésekkel összehasonlítva.

(2) E cikk alkalmazásában:

a) „referencia-gyógyszer”: a 6. cikk alapján, a 8. cikk rendelkezéseinek megfelelően engedélyezett gyógyszer;

b) „generikus gyógyszer”: a referencia-gyógyszerrel a hatóanyagok tekintetében azonos minőségi és mennyiségi összetételű, illetve azonos gyógyszerformájú gyógyszer, amelynek a referencia-gyógyszerrel való bio-egyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. Valamely hatóanyag különböző sóit, észtereit, étereit, izomereit, izomerkeverékeit, komplexeit vagy származékait egyazon hatóanyagnak kell tekinteni, kivéve ha tulajdonságaik jelentősen különböznek a biztonságosság és/vagy hatásosság tekintetében. Ilyen esetekben a kérelmezőnek az engedélyezett hatóanyag különböző sói, észterei vagy származékai biztonságosságára és/vagy hatásosságára vonatkozó további bizonyítékokat kell benyújtania. A különböző azonnali hatóanyag-leadású orális gyógyszerformák egy és ugyanazon gyógyszerformának tekintendők. Nem szükséges biohasznosulási tanulmányokat kérni a kérelmezőtől, ha az bizonyítani tudja, hogy a generikus gyógyszer eleget tesz a vonatkozó kritériumoknak a megfelelő részletes iránymutatásokban meghatározottak szerint.

(3) Abban az esetben, ha a gyógyszer nem tartozik a generikus gyógyszernek a (2) bekezdés b) pontjában foglalt fogalommeghatározásába, vagy a bio-egyenértékűségi biohasznosulási tanulmányok útján nem igazolható, vagy megváltoztatták a hatóanyago(ka)t, a terápiás javallatokat, a hatáserősséget, a gyógyszerformát vagy az alkalmazási módot a referenciatermékhez képest, meg kell adni a megfelelő preklinikai vagy klinikai vizsgálatok eredményeit.

(4) Amennyiben valamely biológiai gyógyszer, amely hasonlít a referencia biológiai termékre, nem felel meg a generikus gyógyszer fogalommeghatározásában foglalt feltételeknek, elsősorban a nyersanyagokkal kapcsolatos vagy a biológiai gyógyszer és a referencia biológiai gyógyszer gyártási folyamataiban mutatkozó különbségek miatt, akkor meg kell adni a megfelelő preklinikai vagy klinikai vizsgálatok eredményeit e feltételekre vonatkozóan. A megadandó kiegészítő adatok típusának és mennyiségének meg kell felelnie az I. mellékletben és a vonatkozó részletes iránymutatásokban megadott kritériumoknak. A referencia-gyógyszer dokumentációjából az egyéb vizsgálatok és kísérletek eredményeit nem kell megadni.

▼M4

(5) Amennyiben kérelmet nyújtanak be valamely jól megalapozott felhasználású hatóanyag új javallatára vonatkozóan, az (1) bekezdésben meghatározott rendelkezéseken túl az adatok vonatkozásában meg kell adni egy egyéves, nem halmozódó adatkizárólagossági időtartamot, amennyiben jelentős preklinikai vagy klinikai tanulmányokat végeztek az új javallattal kapcsolatban.

(6) Az (1), a (2), a (3) és a (4) bekezdés alkalmazásához szükséges tanulmányok és vizsgálatok, valamint az azokból adódó gyakorlati követelmények végrehajtása nem tekintendő ellentétesnek a szabadalmi jogokkal vagy a gyógyszerekre vonatkozó kiegészítő szabadalmi oltalmi tanúsítvánnyal.

10a. cikk

A 8. cikk (3) bekezdésének i) pontjától eltérve, valamint az ipari és kereskedelmi tulajdonjog védelmére vonatkozó jogszabályok sérelme nélkül, a kérelmezőnek nem kell benyújtania a preklinikai és a klinikai vizsgálatok eredményeit, amennyiben bizonyítani tudja, hogy a gyógyszer hatóanyagai legalább tíz éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkeznek a Közösségben, továbbá e hatóanyagok elismert hatásossággal és elfogadható biztonságossággal rendelkeznek az I. mellékletben felsorolt feltételek értelmében. Ebben az esetben a vizsgálati és kísérleti eredményeket megfelelő tudományos szakirodalommal kell helyettesíteni.

10b. cikk

Amennyiben a gyógyszer olyan hatóanyagokat tartalmaz, amelyek már engedélyezett gyógyszerek alkotórészei, de azokat terápiás célokra még nem kombinálták egymással, akkor be kell mutatni az e kombinációval végzett új preklinikai vagy klinikai vizsgálatok eredményeit a 8. cikk (3) bekezdésének i) pontjával összhangban, de nem szükséges minden egyes hatóanyagra vonatkozóan tudományos referenciával szolgálni.

10c. cikk

A forgalombahozatali engedély megadását követően az engedély jogosultja beleegyezését adhatja ahhoz, hogy felhasználják a gyógyszerre vonatkozó gyógyszerészeti, preklinikai és klinikai dokumentációt azzal a céllal, hogy megvizsgálják az olyan egyéb gyógyszerekre vonatkozó későbbi kérelmeket, amelyek a hatóanyagok tekintetében azonos minőségi és mennyiségi összetétellel rendelkeznek, és azonos a gyógyszerformájuk.

11. cikk

Az alkalmazási előírat az alább megadott sorrendben a következő adatokat tartalmazza:

1. a gyógyszer neve, ezt követően a hatáserősség és a gyógyszerforma;

2. a hatóanyagok és összetevők szempontjából a segédanyag mennyiségi és minőségi összetétele, amelyek ismerete szükséges a gyógyszer rendeltetésszerű alkalmazásához. Az általánosan használt közönséges nevet vagy a kémiai leírást kell használni;

3. gyógyszerforma;

4. klinikai adatok:

   4.1. terápiás javallatok;

▼M4

4.2. adagolás és a beadás módja felnőtteknél és adott esetben a gyermekeknél;

4.3. ellenjavallatok;

4.4. különleges figyelmeztetések az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, az immunológiai gyógyszerek esetében pedig azok a különleges óvintézkedések, amelyeket a készítményt kezelő és azt a betegnek beadó személynek kell betartania, továbbá a betegek részéről megkívánt óvintézkedések;

4.5. más gyógyszerekkel való kölcsönhatása és egyéb kölcsönhatási formák;

4.6. alkalmazás a terhesség és a szoptatás alatt;

4.7. a gépjárművezetésre és gépkezelési képességre gyakorolt hatások;

4.8. nem kívánt hatások;

4.9. túladagolás (tünetek, elsősegély, antidotum);

5. farmakológiai tulajdonságok:

5.1. farmakodinámiás tulajdonságok;

5.2. farmakokinetikai tulajdonságok;

5.3. preklinikai biztonságossági adatok;

6. gyógyszerészeti adatok:

6.1. a segédanyagok felsorolása;

6.2. főbb inkompatibilitások;

6.3. felhasználhatósági időtartam a gyógyszer beadásra kész formájának elkészülte, illetve a közvetlen csomagolás első felnyitása után;

6.4. különleges óvintézkedések a tárolás során;

6.5. a tárolóedény jellege és összetevői;

6.6. a fel nem használt gyógyszer és – adott esetben – a gyógyszerből származó hulladékok ártalmatlanítására vonatkozó óvintézkedések;

7. a forgalombahozatali engedély jogosultja;

8. a forgalombahozatali engedély száma(i);

9. a forgalombahozatali engedély első ízben történő megadása vagy az engedély megújításának időpontja;

10. a szöveg felülvizsgálatának időpontja;

11. izotóppal jelzett gyógyszereknél a belső sugárzási dozimetria részletes ismertetése;

12. izotóppal jelzett gyógyszerek esetében további részletes utasítások az azonnali beadásra készült készítményekhez és ezek minőségellenőrzéséhez, és adott esetben a leghosszabb felhasználhatósági időtartam, amely alatt egy köztes készítmény, mint például az eluátum vagy a használatra kész gyógyszer, megfelel az előírásoknak.

A 10. cikk alapján történő engedélyezésekhez nem kell a referenciagyógyszer alkalmazási előíratának a javallatokra vagy az adagolási formákra vonatkozó azon részeit benyújtani, amelyek még szabadalmi jog alá tartoztak, amikor a generikus gyógyszert forgalomba hozták.

▼M10

A 726/2004/EK rendelet 23. cikkében említett jegyzékben szereplő gyógyszerek esetében az alkalmazási előírás tartalmazza a következő nyilatkozatot: „Ez a gyógyszer kiegészítő monitorozás alatt áll.” E nyilatkozat előtt fel kell tüntetni a 726/2004/EK rendelet 23. cikkében említett fekete szimbólumot, amelyet megfelelő szabványos magyarázó mondat követ.

Az összes gyógyszer esetében sablonszöveget kell feltüntetni, amely kifejezetten felszólítja az egészségügyi szakembereket, hogy a 107a. cikk (1) bekezdésében hivatkozott nemzeti spontán jelentési rendszernek megfelelően bármilyen feltételezett mellékhatásról tegyenek jelentést. A 107a. cikk (1) bekezdésének második albekezdésével összhangban e jelentés megtételére különböző módokon, többek között elektronikus úton kerülhet sor.

▼M4

12. cikk

(1) A kérelmező gondoskodik arról, hogy a 8. cikk (3) bekezdésének utolsó albekezdésében említett részletes összefoglalókat, mielőtt azokat benyújtják az illetékes hatósághoz, a szükséges műszaki vagy szakmai képesítéssel rendelkező szakértők állítsák össze és írják alá; a szakértők képesítését egy rövid önéletrajzban kell összefoglalni.

(2) Az (1) bekezdésben említett műszaki vagy szakmai képesítéssel rendelkező személyek megindokolják a tudományos szakirodalom 10a. cikk szerinti felhasználását, az I. mellékletben felsorolt feltételekkel összhangban.

(3) A részletes összefoglalók részét képezik annak a dokumentációnak, amelyet a kérelmező az illetékes hatóságoknak benyújt.

▼B

2. FEJEZET

A homeopátiás gyógyszerekre alkalmazandó különös rendelkezések

▼M4

13. cikk

(1) A tagállamok biztosítják, hogy a Közösségben gyártott és forgalmazott homeopátiás gyógyszerek törzskönyvezése vagy engedélyezése a 14., a 15. és a 16. cikknek megfelelően történik, kivéve azokat az eseteket, amikor a terméknek a nemzeti jogszabályok alapján való törzskönyvezése vagy engedélyezése 1993. december 31-én vagy azt megelőzően történt. Törzskönyvezés esetén a 28. cikket és a 29. cikk (1)–(3) bekezdését kell alkalmazni.

(2) A tagállamok különleges, egyszerűsített törzskönyvezési eljárást alakítanak ki a 14. cikkben említett homeopátiás gyógyszerekre vonatkozóan.

▼B

14. cikk

(1) A különleges, egyszerűsített törzskönyvezési eljárás csak azokra a homeopátiás gyógyszerekre vonatkozik, amelyek megfelelnek a következő feltételeknek:

— szájon át vagy külsőleg alkalmazható,

— a gyógyszer címkéjén nincs feltüntetve különleges terápiás javallat, illetve ezzel kapcsolatos információ,

▼B

— a gyógyszer hígítási foka biztosítja az ártalmatlanságot; azaz a gyógyszerben az őstinktúra aránya nem lehet több egy tízezrednél, illetve azoknak az aktív hatóanyagoknak az aránya nem lehet több egy századnál, amelyeket az allopátiás gyógymódban alkalmazott legkisebb adaghoz használnak, és amelyeknek az allopátiás gyógyszerekben való jelenléte miatt a készítmény vényköteles.

▼M7

Ha új tudományos ismeretek indokolják, a Bizottság módosíthatja az első albekezdés harmadik francia bekezdésének rendelkezéseit. Az irányelv nem alapvető fontosságú elemeinek módosítására irányuló ezen intézkedést a 121. cikk (2a) bekezdésében említett, ellenőrzéssel történő szabályozási bizottsági eljárással összhangban kell elfogadni.

▼B

A törzskönyvezéskor a tagállamok meghatározzák a gyógyszer kiadhatóság szempontjából történő besorolását is.

(2) A 4. cikk (4) bekezdésében, a 17. cikk (1) bekezdésében, a 22-26., a 112., 116. és a 125. cikkben megállapított eljárás szabályait és kritériumait értelemszerűen kell alkalmazni a homeopátiás gyógyszerek különleges, egyszerűsített törzskönyvezési eljárására, kivéve a terápiás hatás bizonyítását.

▼M4

_____

▼B

15. cikk

A különleges egyszerűsített törzskönyvezési eljárás iránti kérelem az azonos homeopátiás törzsoldatból vagy -oldatokból nyert többféle gyógyszersorozatra is vonatkozhat. A kérelemhez a következő dokumentumokat kell mellékelni, különösen annak érdekében, hogy meghatározzák az érintett termékek gyógyszerészeti minőségét és szállítmányonkénti homogenitását:

— homeopátiás törzsoldatnak vagy -oldatoknak a gyógyszerkönyvben megadott tudományos neve vagy egyéb neve egy nyilatkozattal az alkalmazás módjáról, valamint arról, hogy milyen gyógyszerformákban áll rendelkezésre, és milyen hígítási fokban kívánják törzskönyveztetni,

▼M4

— a homeopátiás törzsoldat vagy -oldatok kinyerésének, ellenőrzésének a leírása, valamint megfelelő szakirodalom alapján a homeopátiás alkalmazásuk/alkalmazásaik igazolása,

▼B

— az egyes gyógyszerformák gyártására és ellenőrzésére vonatkozó adatok, valamint a hígítás és potenciális módszerének ismertetése,

— az adott gyógyszerek gyártási engedélye,

— az ugyanarra a gyógyszerre egy másik tagállamban kiadott törzskönyvezés vagy engedély másolata,

▼M4

— a törzskönyveztetni kívánt gyógyszer külső és közvetlen csomagolásának egy vagy több mintája,

▼B

— a gyógyszer stabilitásával kapcsolatos adatok.

16. cikk

(1) A 14. cikk (1) bekezdésében nem említett homeopátiás gyógyszereket a ►M4 8., 10., 10a., 10b., 10c. és a 11. cikkeknek ◄ megfelelően engedélyezik és címkézik.

(2) Egy tagállam a területén érvényben lévő homeopátiás elveknek és jellemzőknek megfelelően különös szabályokat vezethet be a 14. cikk (1) bekezdésében nem említett homeopátiás gyógyszerek ►M4 preklinikai ◄ és klinikai vizsgálatával kapcsolatban, illetve fenntarthatja azokat.

Ebben az esetben az érintett tagállam tájékoztatja a Bizottságot a hatályban lévő különös szabályokról.

(3) A IX. címet – a 14. cikk (1) bekezdésében említett készítmények kivételével – a homeopátiás gyógyszerekre is alkalmazni kell.

▼M3

2a. FEJEZET

A hagyományos növényi gyógyszerekre alkalmazandó különös rendelkezések

16a. cikk

(1) Egyszerűsített törzskönyvezési eljárást (a továbbiakban: hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés) hoznak létre a következő kritériumok mindegyikének megfelelő, növényi gyógyszerekre vonatkozóan:

a) kizárólag olyan hagyományos növényi gyógyszerekre vonatkozó javallatokat tartalmaznak, mely szereket – összetételük és céljuk szerint – orvos diagnosztikai célú vagy receptírásra, illetve a kezelés nyomon követésére vonatkozó felügyelete nélküli használatra szántak és terveztek;

b) kizárólag meghatározott hatáserősség és adagolás szerint alkalmazhatóak;

c) szájon át, külsőleg és/vagy belélegezve alkalmazandó készítmények;

d) a hagyományos használatnak a 16c. cikk (1) bekezdése c) pontjában említett időszaka letelt;

e) a gyógyszer hagyományos használatára vonatkozó adatok elegendőek; különösen azt kell bizonyítani, hogy a termék nem bizonyul ártalmasnak a meghatározott használati feltételek mellett, és a termék farmakológiai hatása vagy hatásossága a régóta fennálló használat és a tapasztalatok alapján egyértelmű.

(2) Az 1. cikk (30) bekezdésének sérelme nélkül a vitaminok vagy ásványi anyagok jelenléte a növényi gyógyszerben nem gátolja a termék (1) bekezdéssel összhangban történő törzskönyvezését, amennyiben a biztonságosság kielégítően bizonyított, és azok hatása a meghatározott javallatok tekintetében a növényi anyagok hatásához képest alárendelt.

▼M3

(3) Ha azonban az illetékes hatóságok úgy ítélik meg, hogy a hagyományos növényi gyógyszer megfelel a 6. cikkel összhangban történő engedélyezésre vagy a 14. cikk szerinti törzskönyvezésre vonatkozó kritériumoknak, e fejezet rendelkezéseit nem kell alkalmazni.

16b. cikk

(1) A kérelmezőnek és a törzskönyv jogosultjának a Közösségben letelepedettnek kell lennie.

(2) A hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés érdekében a kérelmező kérelmet nyújt be az érintett tagállam illetékes hatóságához.

16c. cikk

(1) A kérelemhez a következőket kell csatolni:

a) adatok és dokumentumok:

i. a 8. cikk (3) bekezdése a)–h), j) és k) pontjában említett adatok és dokumentumok;

ii. a 8. cikk (3) bekezdése i. pontjának második francia bekezdésében említett farmakológiai kísérletek eredményei;

iii. az alkalmazási előírat a 11. cikk (4) bekezdésében meghatározott adatok nélkül;

iv. az 1. cikk (30) bekezdésében vagy a 16a. cikk (2) bekezdésében említett kombinációk esetében a 16a. cikk (1) bekezdése e) pontjában a kombinációra magára vonatkozóan említett információk; amennyiben a hatóanyagok nem ismertek elegendő mértékben, akkor az egyes hatóanyagokkal kapcsolatos adatokat is közölni kell;

b) a kérelmező által a gyógyszer forgalomba hozatalára vonatkozóan más tagállamban vagy harmadik országban megszerzett engedély vagy törzskönyv, az engedély vagy törzskönyv akár a Közösségben, akár egy harmadik országban történő visszautasításáról szóló határozattal kapcsolatos adatok és az ilyen határozatok indoklása;

c) irodalmi adatok vagy szakértői jelentések arra vonatkozóan, hogy a szóban forgó gyógyszer vagy egy ennek megfelelő termék a kérelem időpontját megelőzően legalább 30 éves időtartamon keresztül gyógyászati használatban volt, ebből legalább 15 évig a Közösségben. A hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés iránti kérelem benyújtásának helye szerinti tagállam kérésére a növényi gyógyszerekkel foglalkozó bizottság véleményt alakít ki a gyógyszer vagy az ennek megfelelő termék régóta fennálló használatára vonatkozó bizonyítékok helytállóságáról. A tagállam megfelelő dokumentációt nyújt be a kérelem alátámasztására;

d) a biztonságosságra vonatkozó adatok irodalmi áttekintése szakértői jelentéssel együtt, valamint, ha az illetékes hatóság azt előírja, kiegészítésként a gyógyszer biztonságosságának értékeléséhez szükséges adatok.

Az I. mellékletet az a) pontban meghatározott adatokra és dokumentumokra értelemszerűen kell alkalmazni.

(2) Az (1) bekezdés c) pontjában említett megfelelő terméket az jellemzi, hogy a kérelem tárgyát képező gyógyszerrel megegyező hatóanyagokat tartalmaz a felhasznált segédanyagoktól függetlenül, szándékolt felhasználása megegyezik vagy hasonló, hatáserőssége és adagolása egyenértékű, és alkalmazási módja ugyanaz vagy hasonló.

▼M3

(3) A 30 éven keresztül tartó gyógyászati felhasználás igazolására vonatkozó, az (1) bekezdés c) pontjában említett követelmény akkor is teljesül, ha a termék forgalmazása nem egyedi engedélyen alapult. Ehhez hasonlóan akkor is teljesül, ha a gyógyszer összetevőinek száma vagy mennyisége ezen időszak alatt csökkent.

(4) Amennyiben a terméket a Közösségben 15 évnél rövidebb ideig használták, de egyébként jogosult az egyszerűsített törzskönyvezésre, a hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés iránti kérelem benyújtásának helye szerinti tagállam a terméket a növényi gyógyszerekkel foglalkozó bizottság elé utalja. A tagállam megfelelő dokumentációt nyújt be a kérelem alátámasztására.

A bizottság mérlegeli, hogy az egyszerűsített törzskönyvezésre vonatkozóan a 16a. cikkben említett egyéb kritériumok teljes mértékben teljesülnek-e. Amennyiben a bizottság lehetségesnek ítéli, a 16h. cikk (3) bekezdésében említett közösségi növénymonográfiát készít, melyet az érintett tagállam a végső határozat meghozatalakor figyelembe vesz.

16d. cikk

(1) A 16h. cikk (1) bekezdésének sérelme nélkül a III. cím 4. fejezetét kell értelemszerűen alkalmazni a 16a. cikkel összhangban megadott törzskönyvekre, feltéve, hogy:

a) a 16h. cikk (3) bekezdésével összhangban közösségi növénymonográfiát készítettek; vagy

b) a növényi gyógyszer a 16f. cikkben említett jegyzéken szereplő növényi anyagokból, növényi készítményekből vagy ezek kombinációjából áll.

(2) A 16a. cikkben említett egyéb növényi gyógyszerek esetében a hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés iránt kérelem értékelésekor minden tagállam kellően figyelembe veszi az e fejezettel összhangban más tagállam által megadott törzskönyveket.

16e. cikk

(1) A hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezést vissza kell utasítani, ha a kérelem nem felel meg a 16a., 16b. vagy 16c. cikknek, vagy ha a következő feltételek legalább egyike fennáll:

a) a minőségi és/vagy mennyiségi összetétel nem felel meg a bejelentettnek;

b) a javallatok nem felelnek meg a 16a. cikkben megállapított feltételeknek;

c) a termék a szokásos alkalmazási feltételek mellett ártalmas lehet;

▼M3

d) a hagyományos használatra vonatkozó adatok nem elegendőek, különösen, ha a régóta fennálló használat és a tapasztalatok alapján a farmakológiai hatások vagy a hatásosság nem egyértelmű;

e) a gyógyszerészeti minőség igazolása nem kielégítő.

(2) A tagállamok illetékes hatóságai értesítik a kérelmezőt, a Bizottságot, valamint az ezt kérelmező bármely illetékes hatóságot a hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés iránti kérelem visszautasítására vonatkozó bármely határozatról és a visszautasítás okairól.

16f. cikk

(1) A hagyományos növényi gyógyszerekben felhasználandó növényi anyagok, növényi készítmények és ezek kombinációinak jegyzékét a 121. cikk (2) bekezdésében említett eljárással összhangban kell elkészíteni. A jegyzék minden egyes növényi anyagra vonatkozóan tartalmazza a javallatot, a meghatározott hatáserősséget és az adagolást, az alkalmazási módot és bármely más információt, amely a hagyományos növényi gyógyszer biztonságos alkalmazásához szükséges.

(2) Amennyiben egy hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés iránti kérelem olyan növényi anyagra, növényi készítményre vagy ezek kombinációjára vonatkozik, amely szerepel az (1) bekezdésben említett jegyzékben, a 16c. cikk (1) bekezdése b), c) és d) pontjában meghatározott adatokat nem kell megadni. A 16e. cikk (1) bekezdésének c) és d) pontját nem kell alkalmazni.

(3) Amennyiben valamely növényi anyag, növényi készítmény vagy ezek kombinációja többé már nem szerepel az (1) bekezdésben említett jegyzékben, a fenti anyagot tartalmazó növényi gyógyszerek (2) bekezdés szerinti törzskönyveit vissza kell vonni, kivéve, ha a 16c. cikk (1) bekezdésében említett adatokat és dokumentumokat három hónapon belül benyújtják.

16g. cikk

▼M10

(1) Ezen irányelv 3. cikkének (1) és (2) bekezdését, 4. cikkének (4) bekezdését, 6. cikkének (1) bekezdését, 12. cikkét, 17. cikkének (1) bekezdését, 19., 20., 23., 24., 25., 40–52., 70–85., 101–108b. cikkét, 111. cikkének (1) és (3) bekezdését, 112., 116., 117., 118., 122., 123., 125. cikkét, 126. cikkének második albekezdését és 127. cikkét, valamint az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek és az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások megállapításáról szóló, 2003. október 8-i 2003/94/EK ([1]) bizottsági irányelvet kell értelemszerűen alkalmazni az e fejezet szerinti hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezés esetén.

([1]) HL L 262., 2003.10.14., 22. o.

▼M3

(2) Az 54–65. cikk előírásain felül valamennyi címkének és a betegtájékoztatónak nyilatkozatot kell tartalmaznia arra vonatozóan:

a) hogy a termék hagyományos növényi gyógyszer, kizárólag a régóta fennálló használaton alapuló, meghatározott javallat(ok)ra alkalmazandó; és

b) hogy a felhasználónak orvossal vagy egy szakképzett egészségügyi dolgozóval egyeztetnie kell, ha a tünetek a gyógyszer használata alatt fennmaradnak, vagy a betegtájékoztatóban nem említett mellékhatások lépnek fel.

A tagállamok előírhatják, hogy a címkézés és a betegtájékoztató jelölje meg a szóban forgó hagyomány jellegét.

(3) A 86–99. cikk előírásain felül az e fejezet szerint törzskönyvezett bármely gyógyszer hirdetésének a következő nyilatkozatot kell tartalmaznia: hagyományos növényi gyógyszer meghatározott javallat(ok)ra történő alkalmazásra, kizárólag a régóta fennálló használat alapján.

16h. cikk

(1) Létrejön a növényi gyógyszerekkel foglalkozó bizottság. A bizottság az Ügynökség része, és feladatai a következők:

a) az egyszerűsített törzskönyvezés tekintetében:

— a 16c. cikk (1) és (4) bekezdése szerinti feladatok elvégzése,

— a 16d. cikkből eredő feladatok elvégzése,

— a növényi anyagok, növényi készítmények és ezek kombinációit tartalmazó jegyzék tervezetének elkészítése a 16f. cikk (1) bekezdése szerint, és

— a hagyományos növényi gyógyszerek közösségi monográfiáinak elkészítése e cikk (3) bekezdése szerint;

b) a növényi gyógyszerek engedélyei tekintetében a növényi gyógyszerekre vonatkozó közösségi növénymonográfiák elkészítése e cikk (3) bekezdése szerint;

c) a III. cím 4. fejezete szerint az Ügynökségnek címzett beadványok tekintetében a 16a. cikkben említett, növényi gyógyszerekkel kapcsolatban a 32. cikkben meghatározott feladatok elvégzése;

d) amennyiben a III. cím 4. fejezete szerint egyéb növényi anyagokat tartalmazó gyógyszereket utalnak az Ügynökség elé, megfelelő esetben vélemény adása a növényi anyaggal kapcsolatban.

Végezetül a növényi gyógyszerekkel foglalkozó bizottság elvégzi a közösségi jogszabályok által ráruházott bármely egyéb feladatot.

▼M3

Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottságával való megfelelő koordinációt az Ügynökség ügyvezető igazgatója által a 2309/93/EGK rendelet 57. cikkének (2) bekezdésével összhangban meghatározandó eljárás révén kell biztosítani.

(2) Valamennyi tagállam egy tagot és egy póttagot nevez ki a növényi gyógyszerekkel foglalkozó bizottságba hároméves időtartamra, a megbízatás megújítható.

A jelen nem levő tagokat a póttagok képviselik, és szavaznak helyettük. A tagok és póttagok kiválasztására a növényi gyógyszerek értékelése terén játszott szerepük és szerzett tapasztalatuk alapján kerül sor, és az illetékes nemzeti hatóságokat képviselik.

Az említett bizottság legfeljebb öt további tagot választhat azok különleges tudományos szakértelme alapján. Ezeket a tagokat három évre nevezik ki, megbízatásuk megújítható, póttagjaik nincsenek.

Az ilyen tagok megválasztása céljából az említett bizottság megvizsgálja a további tagok különleges, egymást kiegészítő jellegű tudományos szakértelmét. A megválasztott tagokat a tagállamok vagy az Ügynökség által megnevezett szakértők közül kell kiválasztani.

Az említett bizottság tagjait a különleges tudományos vagy műszaki területek szakértői kísérhetik.

(3) A növényi gyógyszerekkel foglalkozó bizottság a 10. cikk (1) bekezdése a) pontja ii. alpontja alkalmazásának figyelembevételével a növényi gyógyszerekre, valamint a hagyományos növényi gyógyszerekre vonatkozóan elkészíti a közösségi növénymonográfiákat. Az említett bizottság az e fejezet rendelkezései és a közösségi jogszabályok által ráruházott további feladatokat is ellátja.

Amikor a közösségi növénymonográfiák e bekezdés értelmében elkészülnek, azokat a tagállamok figyelembe veszik a kérelmek elbírálásánál. Amennyiben ilyen közösségi növénymonográfia még nem készült, egyéb megfelelő monográfiákra, publikációkra vagy adatokra lehet hivatkozni.

Az új közösségi növénymonográfiák elkészültekor a törzskönyv jogosultja mérlegeli, szükséges-e a törzskönyvezési dokumentációt annak megfelelően módosítani. A törzskönyv jogosultja bármely ilyen módosításról értesíti az érintett tagállam illetékes hatóságát.

A növénymonográfiákat közzé kell tenni.

(4) A 2309/93/EGK rendeletnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottságára vonatkozó általános rendelkezéseit kell értelemszerűen alkalmazni a növényi gyógyszerekkel foglalkozó bizottságra.

16i. cikk

A Bizottság 2007. április 30. előtt jelentést nyújt be az Európai Parlamentnek és a Tanácsnak e fejezet rendelkezéseinek alkalmazására vonatkozóan.

A jelentés tartalmazza a hagyományos gyógyszerként való törzskönyvezésnek a gyógyszerek más kategóriáira történő lehetséges kiterjesztésének értékelését.

▼B

3. FEJEZET

A forgalomba hozatali engedéllyel kapcsolatos eljárás

▼M4

17. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy egy gyógyszer forgalombahozatali engedélyezésével kapcsolatos eljárás az érvényes kérelem benyújtását követően 210 napon belül befejeződjön.

Amennyiben ugyanazon gyógyszerre vonatkozóan két vagy több tagállamban nyújtanak be forgalombahozatali engedély iránti kérelmeket, akkor a ►**M10** 28 ◄–39. cikk rendelkezéseit kell alkalmazni.

(2) Amennyiben valamely tagállam arról értesül, hogy ugyanazon gyógyszer forgalombahozatali engedélye iránti kérelem elbírálása egy másik tagállamban folyamatban van, az érintett tagállam megtagadja a kérelem elbírálását és tájékoztatja a kérelmezőt arról, hogy a ►**M10** 28 ◄–39. cikk vonatkozik erre az esetre.

18. cikk

Amennyiben egy tagállamot a 8. cikk (3) bekezdése 1. pontjának megfelelően arról értesítenek, hogy egy másik tagállam olyan gyógyszert engedélyezett, amelyre az érintett tagállamban forgalombahozatali engedély iránti kérelmet nyújtottak be, akkor a tagállam visszautasítja a kérelmet, kivéve ha azt a ►**M10** 28 ◄–39. cikknek megfelelően nyújtották be.

▼B

19. cikk

A tagállam illetékes hatósága a ►**M4** 8., 10., 10a., 10b. és a 10c. cikkeknek ◄ megfelelően benyújtott kérelem elbírálásakor:

1. ellenőrzi, hogy a kérelemhez mellékelt adatok megfelelnek-e az említett ►**M4** 8., 10., 10a., 10b. és a 10c. cikkeknek ◄, és megvizsgálja, hogy a gyógyszer forgalomba hozatalára vonatkozó engedély kiadásának feltételei teljesülnek-e;

2. vizsgálat céljából beküldheti a gyógyszert, annak kiindulási anyagait, illetve szükség esetén a köztitermékét vagy egyéb összetevőit egy ►**M4** hivatalos gyógyszerellenőrző laboratóriumba vagy a tagállam által erre a célra kijelölt laboratóriumba ◄ annak biztosítása érdekében, hogy a gyártó által alkalmazott, a 8. cikk (3) bekezdése h) pontjának megfelelően a kérelemhez mellékelt anyagokban leírt ellenőrzési módszerek megfelelőek legyenek;

3. adott esetben felszólíthatja a kérelmezőt, hogy egészítse ki a kérelemhez mellékelt adatokat a ►**M4** 8. cikk (3) bekezdésében és a 10., 10a., 10b. és a 10c. cikkben ◄ felsorolt tételekkel. Amennyiben az illetékes hatóság él ezzel a lehetőséggel, akkor az előírt kiegészítő információk benyújtásáig felfüggesztik a 17. cikkben meghatározott határidőket. A határidőket arra az időtartamra is felfüggesztik, amely adott esetben szóbeli vagy írásbeli nyilatkozattétel céljából a kérelmező rendelkezésére áll.

▼B

20. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy:

a) az illetékes hatóságok felülvizsgálhassák, hogy a gyártók és a harmadik országokból származó gyógyszerek importőrei képesek-e a gyártást a 8. cikk (3) bekezdése d) pontjának megfelelően benyújtott adatok betartásával, és/vagy az ellenőrzést a kérelemhez a 8. cikk (3) bekezdése h) pontjának megfelelően mellékelt anyagokban leírt módszerekkel elvégezni;

b) az illetékes hatóságok a gyártók és a harmadik országból származó gyógyszerek importőrei számára ►M4 indokolt esetben ◄ engedélyezhessék, hogy az a) pontban említett gyártás és ellenőrzés egyes szakaszait egy harmadik személlyel végeztessék; ebben az esetben az illetékes hatóságok által végzett ellenőrzést a kijelölt üzemben is végrehajtják.

21. cikk

(1) A forgalomba hozatali engedély kiállításakor az érintett tagállam illetékes hatósága tájékoztatja az engedély jogosultját a termék alkalmazási előírásának jóváhagyásáról.

(2) Az illetékes hatóságok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy az alkalmazási előírásban megadott információk megfeleljenek a forgalomba hozatali engedély kiadásakor vagy az utána elfogadott információknak.

▼M10

(3) Az illetékes nemzeti hatóságok haladéktalanul nyilvánosan hozzáférhetővé teszik a forgalombahozatali engedélyt a betegtájékoztatóval, az alkalmazási előírással és a 21a., a 22. és a 22a. cikknek megfelelően meghatározott valamennyi feltétellel, valamint a feltételek teljesítésére meghatározott határidőkkel együtt, valamennyi általuk engedélyezett gyógyszer esetében.

(4) Az illetékes nemzeti hatóságok értékelő jelentést dolgoznak ki az érintett gyógyszer gyógyszerészeti és nem klinikai, valamint klinikai vizsgálatainak eredményei, kockázatkezelési rendszere és farmakovigilancia-rendszere tekintetében összeállított dokumentációról, és megjegyzésekkel látják el azt. Az értékelő jelentést frissítik, ha az érintett gyógyszer minőségének, biztonságosságának vagy hatásosságának értékelésével kapcsolatban fontos új adat merül fel.

Az illetékes nemzeti hatóságok haladéktalanul nyilvánosan hozzáférhetővé teszik az értékelő jelentést, állásfoglalásuk indoklásával együtt, miután az üzleti szempontból bizalmas jellegű információkat törölték belőle. Az indoklást minden kérelmezett javallatra külön adják meg.

A nyilvános értékelő jelentés egy, a nyilvánosság számára közérthető stílusban írt összegzést is tartalmaz. Ez az összegzés tartalmaz egy szakaszt, amely különösen a gyógyszerek felhasználásának feltételeire vonatkozik.

21a. cikk

A 19. cikkben megállapított rendelkezéseken túlmenően egy gyógyszer forgalombahozatali engedélyét csak egy vagy több, az alábbiakban felsorolt feltétellel lehet megadni:

a) meghatározott intézkedések meghozatala a kockázatkezelési rendszerben szereplő gyógyszer biztonságos alkalmazása érdekében;

b) engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat lefolytatása;

▼M10

c) a feltételezett mellékhatások IX. címben említetteknél szigorúbb nyilvántartási vagy bejelentési kötelezettségeinek teljesítése;

d) a gyógyszer biztonságos és hatásos használatára vonatkozó minden egyéb feltétel vagy korlátozás;

e) megfelelő farmakovigilancia-rendszer létezése;

f) engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat lefolytatása olyankor, ha a gyógyszer hatásosságának bizonyos szempontjai tekintetében aggályok merültek fel, amelyeket csak a gyógyszer forgalomba hozatalát követően lehet megoldani. Az ilyen vizsgálatok elvégzésére vonatkozó e kötelezettség a 22b. cikk alapján elfogadott felhatalmazáson alapuló jogi aktusokon alapul, és figyelembe veszi a 108a. cikkben szereplő tudományos iránymutatásokat.

A forgalombahozatali engedélyben szükség esetén meg kell határozni a feltételek teljesítésére vonatkozó határidőket.

22. cikk

Kivételes körülmények között és a kérelmezővel folytatott konzultációt követően a forgalombahozatali engedély megadását bizonyos feltételekhez köthetik, különösen a gyógyszer biztonságosságát, az alkalmazással kapcsolatban előforduló váratlan események illetékes hatóságnak való bejelentését és a meghozandó intézkedéseket illetően.

A forgalombahozatali engedélyt – melynek az I. mellékletben említett okok egyikén kell alapulnia – csak objektív és igazolható indokok alapján, akkor állíthatják ki, ha a kérelmező igazolni tudja, hogy nem tudja benyújtani a gyógyszernek a szokásos alkalmazása mellett a biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó összehasonlító adatokat.

A forgalombahozatali engedély meghosszabbítása e feltételek évenkénti újraértékeléséhez kötődik.

22a. cikk

(1) A forgalombahozatali engedély megadását követően az az illetékes nemzeti hatóság a forgalombahozatali engedély jogosultjának előírhatja a következő kötelezettségeket:

a) engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat végzését, amennyiben valamely engedélyezett gyógyszerrel összefüggő kockázatok aggodalomra adnak okot. Ha ugyanazok az aggályok merülnek fel egynél több gyógyszer esetén, az illetékes nemzeti hatóság a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottsággal való konzultációt követően az érintett forgalombahozatali engedély jogosultját közös engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat elvégzésére ösztönzi;

b) engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat lefolytatását abban az esetben, ha a betegség megértése vagy a klinikai módszertan azt sugallja, hogy a korábbi hatásossági becsléseket esetleg jelentősen felül kell vizsgálni. Az engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat elvégzésére vonatkozó kötelezettség a 22b. cikk alapján elfogadott felhatalmazáson alapuló jogi aktusokon alapul és figyelembe veszi a 108a. cikkben szereplő tudományos iránymutatásokat.

E kötelezettség kiszabását megfelelő indokolással, írásban kell közölni, megadva az elvégzendő vizsgálat céljait, valamint végrehajtásának és benyújtásának határidejét.

▼**M10**

(2) Az illetékes nemzeti hatóság lehetőséget biztosít a forgalombahozatali engedély jogosultjának, hogy – a hatóság által meghatározott határidőn belül – írásban ismertesse a kötelezettség kiszabásával kapcsolatos észrevételeit, amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultja a kötelezettségre vonatkozó írásbeli felszólítás kézhezvételétől számított 30 napon belül igényli ezt.

(3) A forgalombahozatali engedély jogosultjának írásbeli észrevételei alapján az illetékes nemzeti hatóság visszavonja vagy megerősíti a kötelezettséget. Ha az illetékes nemzeti hatóság megerősíti a kötelezettséget, a forgalombahozatali engedélyt úgy kell módosítani, hogy az előírt vizsgálat elvégzését a forgalombahozatali engedély feltételeként tartalmazza, és a kockázatkezelési rendszert ennek megfelelően aktualizálni kell.

22b. cikk

(1) Azon esetek megállapítása céljából, amelyekben engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatokat lehet kérni ezen irányelv 21a. és 22a. cikke szerint, a Bizottság a 121a. cikknek megfelelően felhatalmazáson alapuló jogi aktusok útján és a 121b. és 121c. cikkben meghatározott feltételekkel intézkedéseket fogadhat el, kiegészítve a 21a. és 22a. cikkekben foglalt rendelkezéseket.

(2) E felhatalmazáson alapuló jogi aktusok elfogadásakor a Bizottság ezen irányelv rendelkezéseivel összhangban jár el.

22c. cikk

(1) A forgalombahozatali engedély jogosultja a 21a., 22. vagy 22a. cikkben említett valamennyi feltételt és kötelezettséget beépíti a kockázatkezelési rendszerbe.

(2) A tagállamok értesítik az Ügynökséget azokról a forgalombahozatali engedélyekről, amelyeket a 21a., 22. vagy 22a. cikk értelmében feltételekhez vagy kötelezettségekhez kötve adtak meg.

23. cikk

(1) A forgalombahozatali engedély kiadását követően a forgalombahozatali engedély jogosultja a 8. cikk (3) bekezdésének d) és h) pontjában előírt gyártási és ellenőrzési módszerek tekintetében figyelemmel kíséri a tudományos és műszaki haladást, és bevezeti a szükséges változtatásokat annak érdekében, hogy a gyógyszert az általánosan elfogadott tudományos módszerekkel gyártsák és ellenőrizzék.

Ezekhez a változtatásokhoz az érintett tagállam illetékes hatóságának jóváhagyását kell kérni.

(2) A forgalombahozatali engedély jogosultja azonnal az illetékes nemzeti hatóság rendelkezésére bocsát minden olyan új információt, amely maga után vonhatja a 8. cikk (3) bekezdésében, a 10., 10a., 10b. és a 11. cikkben, vagy a 32. cikk (5) bekezdésében, vagy az I. mellékletben említett adatok vagy dokumentumok módosítását.

Különösképpen azonnal tájékoztatja az illetékes nemzeti hatóságot bármely olyan tilalomról vagy korlátozásról, amelyet valamely olyan ország illetékes hatósága rendelt el, ahol a gyógyszert forgalmazzák, valamint bármilyen olyan új információról, amely esetleg befolyásolhatja az érintett gyógyszer jelentette előnyök és kockázatok értékelését. A tájékoztatás kiterjed a klinikai és egyéb vizsgálatok mind pozitív, mind negatív eredményeire valamennyi javallat és populáció vonatkozásában, függetlenül attól, hogy a forgalombahozatali engedély tartalmazza-e ezeket, valamint kiterjed a gyógyszer nem az alkalmazási előírással összhangban történő alkalmazására vonatkozó adatokra.

▼M10

(3) A forgalombahozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy a kísérőiratokat a legújabb tudományos ismereteknek megfelelően naprakészen tartsa, beleértve a 726/2004/EK rendelet 26. cikkével összhangban létrehozott európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott értékelések következtetéseit és az ajánlásokat.

(4) Annak érdekében, hogy az előny/kockázat viszonyt folyamatosan értékelni lehessen, az illetékes nemzeti hatóság bármikor felszólíthatja a forgalombahozatali engedély jogosultját olyan adatok bemutatására, amelyek igazolják, hogy az előny/kockázat viszony továbbra is kedvező. A forgalombahozatali engedély jogosultjának teljes mértékben és azonnali hatállyal teljesítenie kell ezeket a felszólításokat.

Az illetékes nemzeti hatóság bármikor felszólíthatja a forgalombahozatali engedély jogosultját, hogy nyújtsa be a farmakovigilancia-rendszer törzsdokumentációjának másolatát. A forgalombahozatali engedély jogosultja legkésőbb hét nappal a felszólítás kézhezvétele után benyújtja a másolatot.

▼M4

23a. cikk

A forgalombahozatali engedély megadását követően az engedély jogosultja tájékoztatja az engedélyező tagállam illetékes hatóságát az emberi felhasználásra szánt gyógyszer tagállamban való forgalomba hozatalának tényleges időpontjáról, figyelembe véve a különböző engedélyezett kiszereléseket.

Az engedély jogosultja arról is értesíti az illetékes hatóságot, ha a termék forgalmazása az adott tagállamban akár ideiglenesen, akár véglegesen megszűnik. E bejelentést – különleges körülmények fennállásának kivételével – legalább a forgalmazás megszüntetése előtt 2 hónappal kell megtenni.

Az illetékes hatóság kérésére – különösen a farmakovigilanciával összefüggésben – a forgalombahozatali engedély jogosultja a rendelkezésére bocsát minden, a gyógyszer értékesítési mennyiségével, továbbá az orvosi rendelvények mennyiségével kapcsolatban birtokában lévő adatot.

▼M8

23b. cikk

(1) A Bizottság elfogadja az ezen irányelvvel összhangban kiadott forgalombahozatali engedély feltételei módosításának vizsgálatához szükséges megfelelő rendelkezéseket.

(2) A Bizottság az (1) bekezdésben említett rendelkezéseket végrehajtási rendelet útján fogadja el. Az ezen irányelv nem alapvető fontosságú elemeinek kiegészítéssel történő módosítására irányuló ezen intézkedést a 121. cikk (2a) bekezdésében említett, ellenőrzéssel történő szabályozási bizottsági eljárással összhangban kell elfogadni.

(3) Az (1) bekezdésben említett intézkedések elfogadása során a Bizottságnak arra kell törekednie, hogy lehetővé tegye, hogy a több forgalombahozatali engedély feltételeit érintő, egy vagy több azonos módosítás esetén egyetlen kérelmet nyújthassanak be.

▼M8

(4) A tagállam a továbbiakban is alkalmazhatja az e végrehajtási rendelet hatálybalépésekor érvényben lévő, a módosításokra vonatkozó nemzeti rendelkezéseket azon forgalombahozatali engedélyek esetében, amelyeket 1998. január 1. előtt és csak az adott tagállamban engedélyezett gyógyszerekhez adtak ki. Abban az esetben, ha az ezzel a cikkel összhangban álló nemzeti jogszabályok hatálya alá tartozó gyógyszer később más tagállamban is forgalombahozatali engedélyt szerez, ettől az időponttól kezdve a végrehajtási rendelet hatálya alá tartozik.

(5) Amennyiben egy tagállam úgy dönt, hogy a (4) bekezdésnek megfelelően továbbra is a nemzeti rendelkezéseket alkalmazza, erről értesíti a Bizottságot. Ha az értesítés 2011. január 20-ig nem történik meg, a végrehajtási rendeletet kell alkalmazni.

▼M4

24. cikk

(1) A (4) és az (5) bekezdésben foglaltak sérelme nélkül, a forgalombahozatali engedély öt évig érvényes.

(2) A forgalombahozatali engedélyt az engedélyező tagállam illetékes hatósága öt év után megújíthatja az előny/kockázat viszony újraértékelése alapján.

▼M10

Ebből a célból a forgalombahozatali engedély jogosultja legalább kilenc hónappal azt megelőzően, hogy az (1) bekezdéssel összhangban a forgalombahozatali engedély érvényessége megszűnik, benyújtja az illetékes nemzeti hatóságnak a minőségre, biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó dokumentáció egységes szerkezetbe foglalt változatát, beleértve a IX. címmel összhangban benyújtott, feltételezett mellékhatásokra vonatkozó jelentések és időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések adatainak értékelését, valamint a forgalombahozatali engedély megadása után végrehajtott valamennyi módosítást.

(3) Megújítása esetén a forgalombahozatali engedély korlátlan ideig érvényes, kivéve, ha az illetékes nemzeti hatóság úgy dönt, hogy azt a (2) bekezdéssel összhangban farmakovigilanciával kapcsolatos indokok – többek között az adott gyógyszerrel történő nem elegendő számú beteg expozíciója – miatt csak további öt évre újítja meg.

▼M4

(4) Bármely engedély érvényessége megszűnik, ha a megadását követő három éven belül nem hozzák ténylegesen forgalomba az engedélyezett gyógyszert az engedélyező tagállamban.

(5) Ha egy korábban az engedélyező tagállamban forgalomba hozott engedélyezett gyógyszer nincs többé ténylegesen jelen a piacon három egymást követő éven keresztül, akkor e gyógyszerre vonatkozó engedély érvényessége megszűnik.

(6) Az illetékes hatóság kivételes körülmények között és közegészségügyi okokból felmentést adhat a (4) és az (5) bekezdés alól. E felmentéseket alaposan meg kell indokolni.

▼B

25. cikk

Az engedély nem érinti a gyártó, illetve adott esetben a forgalomba hozatali engedély jogosultjának polgári jogi és büntetőjogi felelősségét.

▼M4

26. cikk

(1) A forgalombahozatali engedélyt elutasítják, ha a 8., 10., 10a., 10b. és a 10c. cikkben felsorolt adatok és a dokumentumok felülvizsgálatát követően megállapítják, hogy:

a) az előny/kockázat viszony nem tekinthető kedvezőnek; vagy

b) a terápiás hatást a kérelmező nem bizonyította megfelelően; vagy

c) a gyógyszer mennyiségi és minőségi összetétele nem felel meg a megadott összetételnek.

(2) Az engedélyt szintén elutasítják, ha kérelem alátámasztására benyújtott adatok és dokumentumok nem felelnek meg a 8., 10., 10a., 10b. és a 10c. cikknek.

(3) A kérelmező vagy a forgalombahozatali engedély jogosultja felelős a benyújtott dokumentumok és adatok helyességéért.

▼M10

_____

▼M4

27. cikk

▼M10

(1) Koordinációs csoportot kell létrehozni az alábbi célból:

a) a gyógyszerek két vagy több tagállamban a 4. fejezetben meghatározott eljárásokkal összhangban való forgalombahozatali engedélyezésére vonatkozó kérdések vizsgálata;

b) a 107c., 107e., 107 g., 107k. és 107q. cikkel összhangban, a tagállamok által engedélyezett gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilanciával kapcsolatos kérdések vizsgálata;

c) a 35. cikk (1) bekezdésével összhangban, a tagállamok által megadott forgalombahozatali engedélyek módosításával kapcsolatos kérdések vizsgálata.

Az Ügynökség biztosítja e koordinációs csoport titkárságát.

Farmakovigilancia-feladatainak teljesítésében – beleértve a kockázatkezelő rendszerek jóváhagyását és a hatékonyságuk megfigyelését – a koordinációs csoport a 726/2004/EK rendelet 56. cikke (1) bekezdésének aa) pontjában említett farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság tudományos értékelésére és ajánlásaira támaszkodik.

(2) A koordinációs csoport tagállamonként egy-egy képviselőből áll, akiket hároméves megújítható időszakokra neveznek ki. A tagállamok egy-egy póttagot is kinevezhetnek hároméves megújítható időszakokra. A koordinációs csoport tagjait szakértők kísérhetik.

Feladataik teljesítése érdekében a koordinációs csoport tagjai és a szakértők a forgalombahozatali engedélyezéssel foglalkozó illetékes nemzeti hatóságok rendelkezésére álló tudományos és szabályozási forrásokra támaszkodnak. Minden illetékes nemzeti hatóság figyelmet fordít az elvégzett értékelések szakmai színvonalára, és elősegíti a koordinációs csoport kijelölt tagjainak és a szakértőknek a tevékenységét.

A tagok átlátható és független működésének tekintetében a 726/2004/EK rendelet 63. cikke alkalmazandó a koordinációs csoportra.

▼M4

(3) A koordinációs csoport kidolgozza eljárási szabályzatát, amely a Bizottság kedvező állásfoglalását követően lép hatályba. Az eljárási szabályzatot nyilvánosságra kell hozni.

▼M10

(4) Az Ügynökség ügyvezető igazgatója vagy annak képviselője, valamint a Bizottság képviselői jogosultak részt venni a koordinációs csoport ülésein.

(5) A koordinációs csoport tagjai biztosítják a csoport feladatainak, valamint az illetékes nemzeti hatóságok – többek között a forgalombahozatali engedélyezéssel foglalkozó tanácsadó szervek – munkájának megfelelő koordinációját.

(6) Amennyiben ez az irányelv másképp nem rendelkezik, a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok megtesznek mindent annak érdekében, hogy a meghozandó intézkedéseket illető álláspontjukat konszenzussal alakítsák ki. Amennyiben nem sikerül konszenzusra jutni, a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok többségének álláspontja érvényesül.

(7) A koordinációs csoport tagjai megbízatásuk lejártát követően sem fedhetnek fel hivatali titoknak minősülő információkat.

4. FEJEZET

Kölcsönös elismerési és decentralizált eljárás

▼M4

28. cikk

(1) Adott gyógyszer forgalombahozatali engedélyének több tagállamban történő megadása céljából a kérelmező azonos dokumentáción alapuló kérelmet nyújt be az adott tagállamokban. A dokumentációnak tartalmaznia kell a 8., 10., 10a., 10b., 10c. és a 11. cikkben említett információkat és dokumentumokat. A benyújtott dokumentumok tartalmazzák a kérelem által érintett tagállamok jegyzékét.

A kérelmező felkér egy tagállamot, hogy mint „referencia-tagállam” működjön közre és készítsen értékelő jelentést a gyógyszerről a (2) és a (3) bekezdéssel összhangban.

(2) Amennyiben a gyógyszer a kérelem benyújtásakor már rendelkezik forgalombahozatali engedéllyel, az érintett tagállamok elismerik a referencia-tagállam által kiállított forgalombahozatali engedélyt. Ebből a célból a forgalombahozatali engedély jogosultja felkéri a referencia-tagállamot, hogy vagy készítsen értékelő jelentést a gyógyszerről, vagy szükség esetén frissítse fel valamelyik meglévő értékelő jelentést. A referencia-tagállam elkészíti vagy felfrissíti az értékelő jelentést az érvényes kérelem benyújtását követő 90 napon belül. Az értékelő jelentést a jóváhagyott alkalmazási előírattal, a címkézéssel és a betegtájékoztatóval együtt megküldik az érintett tagállamoknak és a kérelmezőnek.

(3) Abban az esetben, ha a gyógyszer nem kapott még forgalombahozatali engedélyt a kérelem benyújtásakor, akkor a kérelmező felkéri a referencia-tagállamot, hogy készítse el az értékelő jelentés tervezetét, az alkalmazási előírat tervezetét és címkézés és betegtájékoztató tervezetét. A referencia-tagállam az érvényes kérelem benyújtását követő 120 napon belül elkészíti ezeket a tervezeteket és megküldi azokat az érintett tagállamoknak és a kérelmezőnek.

▼M4

(4) A (2) és a (3) bekezdésben említett dokumentumok kézhezvételét követő 90 napon belül az érintett tagállamok jóváhagyják az értékelő jelentést, az alkalmazási előíratot, valamint a címkézést és betegtájékoztatót, és erről tájékoztatják a referencia-tagállamot. A referencia-tagállam írásba foglalja valamennyi fél beleegyezését, lezárja az eljárást és erről tájékoztatja a kérelmezőt.

(5) Valamennyi tagállam, amelyben kérelmet nyújtottak be az (1) bekezdésnek megfelelően, határozatot hoz a jóváhagyott értékelő jelentéssel, alkalmazási előírattal, valamint a címkézéssel és a betegtájékoztatóval összhangban a beleegyezés elismerését követő 30 napon belül.

29. cikk

(1) Ha a 28. cikk (4) bekezdésében meghatározott időtartamon belül valamely tagállam a lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat miatt nem hagyhatja jóvá az értékelő jelentést, az alkalmazási előíratot, valamint a címkézést és a betegtájékoztatót, részletes indoklást közöl a referencia-tagállammal, a többi érintett tagállammal és a kérelmezővel. Azokat a pontokat, amelyekkel kapcsolatban nem tudtak megállapodni, haladéktalanul a koordinációs csoport elé utalják.

(2) A Bizottság által elfogadott iránymutatások határozzák meg, hogy mi tekintendő lehetséges súlyos közegészségügyi kockázatnak.

(3) A koordinációs csoporton belül az (1) bekezdésben említett valamennyi tagállam törekszik arra, hogy megállapodjanak a meghozandó intézkedésekről. Lehetőséget biztosítanak arra, hogy a kérelmező szóban vagy írásban ismertesse álláspontját. Ha a nézeteltérés tárgyát képező pontok bejelentését követő 60 napon belül a tagállamok egyezségre jutnak, a referencia-tagállam írásba foglalja valamennyi fél beleegyezését, lezárja az eljárást és erről tájékoztatja a kérelmezőt. A 28. cikk (5) bekezdését kell alkalmazni.

(4) Ha a tagállamoknak nem sikerül megállapodniuk a (3) bekezdésben meghatározott 60 napos időtartamon belül, azonnal értesíteni kell az Ügynökséget a 32., 33. és a 34. cikkben meghatározott eljárás alkalmazása céljából. Az Ügynökségnek részletesen meg kell adni azokat a pontokat, amelyekkel kapcsolatban a tagállamok nem tudtak megállapodni, valamint a nézeteltérés okait. Ezekről a kérelmező másolatot kap.

(5) Miután a kérelmezőt tájékoztatták arról, hogy az ügyet az Ügynökség elé utalták, a kérelmező haladéktalanul eljuttatja az Ügynökséghez a 28. cikk (1) bekezdésének első albekezdésében említett információkat és dokumentumokat.

(6) A (4) bekezdésben említett körülmények között azok tagállamok, amelyek jóváhagyták a referencia-tagállam által kiadott értékelő jelentést, az alkalmazási előíratot, valamint a címkézést és a betegtájékoztatót, a kérelmező kérésére engedélyezhetik a gyógyszer forgalomba hozatalát anélkül, hogy megvárnák a 32. cikkben meghatározott eljárás kimenetelét. Ebben az esetben az engedély megadása nem érinti az eljárás kimenetelét.

▼M4

30. cikk

(1) Amennyiben valamely gyógyszer forgalomba hozatalára a 8., 10., 10a., 10b., 10c. és a 11. cikknek megfelelően két vagy több kérelmet is benyújtottak, a tagállamok pedig eltérő döntéseket hoztak a gyógyszer engedélyezésével, felfüggesztésével vagy visszavonásával kapcsolatban, akkor valamelyik tagállam, a Bizottság, a kérelmező, illetve a forgalombahozatali engedély jogosultja a 32., a 33. és a 34. cikkben meghatározott eljárás alkalmazása érdekében az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottsága (a továbbiakban: bizottság) elé utalhatja az ügyet.

(2) A Közösségben engedélyezett gyógyszerek harmonizációjának előmozdítása érdekében a tagállamok minden évben megküldik a koordinációs csoportnak azon gyógyszerek jegyzékét, amelyek esetében összehangolt alkalmazási előíratot kell kidolgozni.

A koordinációs csoport a tagállamoktól érkező javaslatok figyelembevételével összeállít egy jegyzéket, és ezt megküldi a Bizottságnak.

A Bizottság vagy valamely tagállam az Ügynökséggel egyetértésben és figyelembe véve az érdekelt felek szempontjait, a gyógyszert az (1) bekezdéssel összhangban a bizottság elé utalhatja.

31. cikk

(1) ►M10 A tagállamok, a Bizottság, a kérelmező, illetve a forgalombahozatali engedély jogosultja különleges, az Unió érdekeit érintő esetekben a 32., a 33. és a 34. cikkben megállapított eljárás alkalmazása érdekében a bizottság elé utalja az ügyet, mielőtt még határozatot hoznának a forgalombahozatali engedély iránti kérelemről, a forgalombahozatali engedély felfüggesztéséről vagy visszavonásáról, illetve a forgalombahozatali engedély egyéb, szükségesnek tűnő módosításáról. ◄

▼M10

Amennyiben a bizottság elé utalás valamely engedélyezett gyógyszerre vonatkozó farmakovigilanciával kapcsolatos adatok értékelésének következménye, az ügyet a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság elé kell utalni, és a 107j. cikk (2) bekezdése alkalmazható. A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság a 32. cikkben lefektetett eljárásnak megfelelően ajánlást fogalmaz meg. A végleges ajánlást továbbítani kell az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága vagy adott esetben a koordinációs csoport részére, és a 107k. cikkben megállapított eljárást kell alkalmazni.

Ha azonban sürgős fellépésre van szükség, a 107i–107k. cikkben megállapított eljárást kell alkalmazni.

▼M4

Az érintett tagállam vagy a Bizottság egyértelműen meghatározza a bizottság elé állásfoglalásra utalt kérdést, és erről értesíti a kérelmezőt vagy a forgalombahozatali engedély jogosultját.

A tagállamok és a kérelmező, illetve a forgalombahozatali engedély jogosultja a vitatott kérdéssel kapcsolatos, összes rendelkezésre álló információt továbbítja a bizottságnak.

(2) Amennyiben a bizottság elé utalt ügy valamely gyógyszersorozatra vagy terápiás osztályra vonatkozik, az Ügynökség az eljárást az engedély egyes meghatározott részeire korlátozhatja.

▼M4

Ebben az esetben a 35. cikk csak akkor alkalmazandó a fenti gyógyszerekre, ha azok az ebben a fejezetben említett engedélyezési eljárás hatálya alá tartoznak.

32. cikk

(1) Amennyiben az e cikkben meghatározott eljárásra hivatkoznak, a bizottság tanácskozik a szóban forgó ügyről és 60 napon belül azt követően, hogy az ügyet elé utalták, indoklással ellátott véleményt ad ki.

Azokban az esetekben azonban, amelyeket a 30. és a 31. cikknek megfelelően utalnak a bizottsághoz, a bizottság legfeljebb kilencven nappal meghosszabbíthatja ezt az időszakot, figyelembe véve az érintett kérelmezők, illetve forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak szempontjait.

Sürgős esetben az elnök javaslatára a bizottság rövidebb határidőt is megállapíthat.

(2) Az ügy vizsgálatakor a bizottság az egyik tagját előadónak nevezi ki. Különleges kérdésekben a bizottság egyéni szakértőket is kinevezhet tanácsadónak. Szakértők kinevezésekor a bizottság meghatározza feladataikat és azt a határidőt, ameddig el kell végezniük ezeket a feladatokat.

(3) A bizottság véleményének kinyilvánítása előtt lehetőséget biztosít a kérelmezőnek vagy a forgalombahozatali engedély jogosultjának, hogy szóban vagy írásban ismertesse álláspontját a bizottság által meghatározott határidőn belül.

A bizottság véleményéhez csatolni kell a termék alkalmazási előíratának tervezetét és a címkézés és a betegtájékoztató tervezetét.

Szükség esetén a bizottság más személyt is felkérhet arra, hogy adjon felvilágosítást az adott ügyről.

A bizottság felfüggesztheti az (1) bekezdésben említett határidőt annak biztosítása érdekében, hogy a kérelmező vagy a forgalombahozatali engedély jogosultja elkészíthesse az állásfoglalását.

(4) Az Ügynökség haladéktalanul értesíti a kérelmezőt vagy a forgalombahozatali engedély jogosultját, ha a bizottság véleménye szerint:

a) a kérelem nem felel meg az engedélyezés követelményeinek; vagy

b) a kérelmező vagy a forgalombahozatali engedély jogosultja által a 11. cikknek megfelelően javasolt alkalmazási előíratot módosítani kell; vagy

c) az engedély kiadása bizonyos – a gyógyszer biztonságos és hatásos alkalmazása szempontjából (ide értve a farmakovigilancia kérdését is) alapvető fontosságú – feltételekhez kötött; vagy

d) a forgalombahozatali engedélyt fel kell függeszteni, módosítani kell, illetve vissza kell vonni.

A kérelmező vagy a forgalombahozatali engedély jogosultja a vélemény kézhezvételét követő 15 napon belül írásban értesítheti az Ügynökséget a vélemény felülvizsgálatára vonatkozó szándékáról. Ebben az esetben a vélemény kézhezvételét követő 60 napon belül benyújtja a felülvizsgálati kérelem részletes indoklását.

▼M4

A felülvizsgálati kérelem indoklásának kézhezvételét követő 60 napon belül a bizottság felülvizsgálja véleményét a 726/2004/EK rendelet 62. cikke (1) bekezdésének negyedik albekezdésével összhangban. Következtetéseinek indoklását az e cikk (5) bekezdésében említett értékelő jelentéshez mellékeli.

(5) A bizottság végső véleményének elfogadását követő 15 napon belül az Ügynökség eljuttatja azt a tagállamoknak, a Bizottságnak és a kérelmezőnek vagy a forgalombahozatali engedély jogosultjának, és mellékeli hozzá a gyógyszer értékelését és a következtetéseinek indoklását tartalmazó jelentést.

Amennyiben a szóban forgó gyógyszer forgalombahozatali engedélyének kiállításával vagy fenntartásával kapcsolatban pozitív véleményt adnak ki, akkor ahhoz a következő dokumentumokat mellékelik:

a) az alkalmazási előírat tervezete a 11. cikknek megfelelően;

b) az engedélyezést a (4) bekezdés c) pontja értelmében befolyásoló feltételek;

c) a gyógyszer biztonságos és hatásos használata szempontjából ajánlott feltételek és korlátozások leírása;

d) a címkézés és a betegtájékoztató tervezete.

▼B

33. cikk

A Bizottság a közösségi jog figyelembevételével a vélemény kézhezvételét követő ►M4 15 napon ◄ belül elkészíti a kérelemmel kapcsolatos határozattervezetét.

Azokhoz a határozattervezetekhez, amelyek a forgalomba hozatali engedély megadását helyezik kilátásba, a ►M4 32. cikk (5) bekezdésének második albekezdésében ◄ említett dokumentumokat mellékelik.

Ha kivételes esetben a határozattervezet nincs összhangban az Ügynökség véleményével, a Bizottság az eltérő vélemény részletes indoklását is mellékeli a tervezethez.

A határozattervezetet eljuttatják a tagállamoknak és a ►M4 forgalombahozatali engedély jogosultjának ◄.

▼M4

34. cikk

(1) A Bizottság meghozza a végleges határozatot a 121. cikk (3) bekezdésében említett eljárásnak megfelelően, annak lezárását követő 15 napon belül.

(2) A 121. cikk (1) bekezdésével létrehozott állandó bizottság eljárási szabályzatát a rá háruló feladatok figyelembevételével ennek a fejezetnek megfelelően alakítják ki.

Ezek a következőket tartalmazzák:

a) a 33. cikk (3) bekezdésében említett esetek kivételével az állandó bizottság írásban adja ki véleményét;

b) a tagállamoknak 22 nap áll a rendelkezésükre, hogy eljuttassák a Bizottságnak a határozattervezettel kapcsolatos írásbeli észrevételeiket. Azonban ha sürgősen kell határozatot hozni, az elnök rövidebb határidőt is megállapíthat, attól függően, hogy mennyire sürgős a határozathozatal. E határidő – kivéve a különleges körü lményeket – nem lehet rövidebb 5 napnál;

▼M4

c) a tagállamok írásban kérhetik, hogy az állandó bizottság plenáris ülésén vitassák meg a határozattervezetet.

Amennyiben a Bizottság véleménye szerint valamely tagállam írásbeli észrevételei fontos, új, az Ügynökség véleményében eddig nem említett tudományos vagy műszaki kérdéseket vetnek fel, akkor az elnök felfüggeszti az eljárást, és további vizsgálat céljából visszautalja a kérelmet az Ügynökségnek.

Az e bekezdés végrehajtásához szükséges rendelkezéseket a Bizottság a 121. cikk (2) bekezdésben említett eljárásnak megfelelően fogadja el.

(3) Az (1) bekezdésben említett határozat címzettjei a tagállamok, a forgalombahozatali engedély jogosultját, illetve a kérelmezőt pedig tájékoztatni kell a határozatról. A referencia-tagállam és az érintett tagállamok az értesítéstől számított 30 napon belül megadják vagy visszavonják a forgalombahozatali engedélyt, vagy módosítják a forgalombahozatali engedély feltételeit annak érdekében, hogy azok megfeleljenek a határozatnak, ekkor a határozatra hivatkoznak. Erről tájékoztatják a Bizottságot és az Ügynökséget.

▼B

35. cikk

(1) A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, az e fejezet rendelkezéseinek megfelelően kiállított forgalomba hozatali engedély módosítása iránti összes kérelmet minden olyan tagállamban be kell nyújtani, ahol a szóban forgó gyógyszert korábban engedélyezték.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

(2) A Bizottsághoz benyújtott döntőbírósági eljárás esetén a forgalomba hozatali engedély módosítására értelemszerűen a 32., 33. és a 34. cikkben megállapított eljárást kell alkalmazni.

▼M10

_____

▼B

37. cikk

A 35. és 36. cikket értelemszerűen kell alkalmazni azokra a gyógyszerekre, amelyeket a tagállamok a bizottságnak a 87/22/EGK irányelv 4. cikkének megfelelően adott véleményét követően 1995. január 1-je előtt engedélyeztek.

38. cikk

(1) Az Ügynökség éves beszámolót tesz közzé az e fejezetben megállapított eljárások alkalmazásáról, és ezt a beszámolót tájékoztatás céljából eljuttatja az Európai Parlamentnek és a Tanácsnak.

▼M4

(2) A Bizottság legalább tízévente jelentést tesz közzé az e fejezetben megállapított eljárások alkalmazása során szerzett tapasztalatokról és javaslatot tesz az eljárások javítása érdekében szükséges módosításokra. A Bizottság benyújtja ezt a jelentést az Európai Parlamentnek és a Tanácsnak.

39. cikk

A 29. cikk (4), (5) és (6) bekezdését és a 30–34. cikket nem kell alkalmazni a 14. cikkben említett homeopátiás gyógyszerekre.

A 28–34. cikket nem kell alkalmazni a 16. cikk (2) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerekre.

▼B

IV. CÍM

GYÁRTÁS ÉS BEHOZATAL

40. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy a területükön a gyógyszerek gyártását engedélyhez kössék. Ez a gyártási engedély a kivitelre gyártott gyógyszerek esetében is szükséges.

(2) Az (1) bekezdésben említett engedély mind a teljes vagy részleges gyártás esetében, mind pedig a készletek elosztásakor, csomagolásakor és kiszerelésekor kötelező.

Nem szükséges azonban az engedély, ha az elkészítést, elosztást, a csomagolás vagy kiszerelés változtatását gyógyszertárban egy gyógyszerész, illetve a tagállamokban erre törvényesen felhatalmazott személy végzi kizárólag kiskereskedelmi ellátás céljából.

(3) Az (1) bekezdésben említett engedély a harmadik országokból a tagállamokba irányuló behozatal esetében is kötelező; e cím és a 118. cikk ugyanúgy alkalmazandó a behozatal tekintetében, mint a gyártásra vonatkozóan.

▼M4

(4) A tagállamok az (1) bekezdésben említett engedély másolatát eljuttatják az Ügynökségnek. Az Ügynökség ezt az információt rögzíti a 111. cikk (6) bekezdésében említett közösségi adatbázisban.

▼B

41. cikk

A gyártási engedély megszerzése érdekében a kérelmező teljesíti a következő követelményeket:

a) meghatározza a gyártandó és a behozni kívánt gyógyszereket és gyógyszerformákat, valamint azt a helyet, ahol a gyártás, illetve ellenőrzés történik;

b) rendelkezik a gyógyszerek gyártásához vagy behozatalához szükséges megfelelő telephelyekkel, műszaki felszereléssel és ellenőrző berendezésekkel, amelyek kielégítik az érintett tagállam által a gyógyszerek gyártásával, ellenőrzésével és raktározásával kapcsolatban a 20. cikknek megfelelően megállapított jogszabályi követelményeket;

▼B

c) legalább egy, a 48. cikk értelmében vett, megfelelően képesített személlyel rendelkezik.

A kérelmező adatokkal igazolja a kérelmében, hogy a fent említett feltételeknek eleget tesz.

42. cikk

(1) A tagállam illetékes hatósága csak azután állítja ki a gyártási engedélyt, hogy a meghatalmazottja által elvégzett vizsgálat alapján meggyőződött a 41. cikknek megfelelően benyújtott adatok helyességéről.

(2) A 41. cikkben említett követelmények betartásának biztosítása érdekében az engedélyezést bizonyos, az engedély kiállításakor vagy egy későbbi időpontban teljesítendő kötelezettségekhez köthetik.

(3) Az engedély csak a kérelemben meghatározott telephelyekre, valamint ugyanabban a kérelemben meghatározott gyógyszerekre és gyógyszerformákra alkalmazható.

43. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy a gyártási engedély megadásának eljárása ne vegyen igénybe 90 napnál hosszabb időt attól a naptól számítva, hogy az illetékes hatóság megkapta a kérelmet.

44. cikk

Amennyiben a forgalomba hozatali engedély jogosultja a 41. cikk (1) bekezdésének a) és b) pontjában említett adatok megváltoztatását kéri, az ezzel a kéréssel kapcsolatos eljárás nem haladhatja meg a 30 napot. Kivételes esetekben ezt az időszakot meg lehet hosszabbítani 90 napra.

45. cikk

A tagállam illetékes hatósága további felvilágosítást kérhet a 41. cikknek megfelelően benyújtott adatokkal és a 48. cikkben említett megfelelően képesített személyekkel kapcsolatban a kérelmezőtől; amennyiben az érintett illetékes hatóság él ezzel a jogával, a 43. és 44. cikkben említett határidőt a kért kiegészítő adatok benyújtásáig felfüggesztik.

46. cikk

A gyártási engedély jogosultja megfelel legalább a következő kötelezettségeknek:

a) olyan személyzet áll rendelkezésére, amely az érintett tagállamban megfelel mind a gyártásra, mind az ellenőrzésre vonatkozó meglévő jogszabályi követelményeknek;

b) az engedélyezett gyógyszert kizárólag az érintett tagállam jogszabályainak megfelelően értékesíti;

c) előzetesen értesíti az illetékes hatóságot azokról a változásokról, amelyeket a 41. cikk alapján benyújtott adatokkal kapcsolatban kíván végrehajtani; az illetékes hatóságot haladéktalanul értesítik, ha a 48. cikkben említett megfelelően képesített személyt váratlanul helyettesíteni kell;

▼B

d) lehetővé teszi, hogy az érintett tagállam illetékes hatóságának megbízottjai bármikor megtekinthessék a telephelyeket;

e) lehetővé teszi, hogy a 48. cikkben említett, megfelelően képesített személy elvégezze a feladatait, különösen azáltal, hogy biztosítja számára a szükséges eszközöket;

▼M4

f) betartja a gyógyszerekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat elveit és iránymutatásait, és csak olyan hatóanyagokat használ fel kiindulási anyagként, amelyeket a kiindulási anyagok helyes gyártási gyakorlatáról szóló részletes iránymutatások alapján gyártottak.

▼M7

E pontot bizonyos segédanyagokra is alkalmazni kell, amelyek jegyzékét, valamint az alkalmazás meghatározott feltételeit a Bizottság által elfogadott irányelvben határozzák meg. Az ezen irányelv kiegészítése által annak nem alapvető fontosságú elemei módosítására irányuló ilyen intézkedést a 121. cikk (2a) bekezdésében említett, ellenőrzéssel történő szabályozási bizottsági eljárással összhangban kell elfogadni.

▼M4

46a. cikk

(1) Ezen irányelv alkalmazásában a kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagok gyártása magában foglalja az I. melléklet I. részének 3.2.1.1. b) pontjában meghatározott kiindulási anyagként felhasznált hatóanyag teljes és részleges gyártását vagy behozatalát, valamint a készletek elosztásának, csomagolásának és kiszerelésének különböző folyamatait a gyógyszerbe való beépítést megelőzően, beleértve az újracsomagolást vagy az újracímkézést, amelyeket a kiindulási anyagok forgalmazója végez.

▼M7

(2) A Bizottság módosíthatja az (1) bekezdést annak tudományos és technikai fejlemények szerinti kiigazítása érdekében. Az ezen irányelv nem alapvető fontosságú elemeinek módosítására irányuló ilyen intézkedést a 121. cikk (2a) bekezdésében említett, ellenőrzéssel történő szabályozási bizottsági eljárással összhangban kell elfogadni.

▼B

47. cikk

▼M7

A 46. cikk f) pontjában említett, a gyógyászati készítmények gyártására vonatkozó helyes gyártási gyakorlat elveit és iránymutatásait irányelv formájában fogadják el. Az ezen irányelv kiegészítése által annak nem alapvető fontosságú elemei módosítására irányuló ilyen intézkedést a 121. cikk (2a) bekezdésében említett, ellenőrzéssel történő szabályozási bizottsági eljárással összhangban kell elfogadni.

▼B

A Bizottság közzéteszi az ezekkel az elvekkel összhangban lévő részletes iránymutatásokat, és szükség szerint a tudományos és műszaki fejlődés figyelembevétele érdekében felülvizsgálja azokat.

▼M4

A 46. cikk f) pontjában említett, kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlat elveit részletes iránymutatások formájában fogadják el.

▼M4

A Bizottság a 40. cikk (1) bekezdésében említett engedélyekre vonatkozó formai és tartalmi követelményekről, a 111. cikk (3) bekezdésében említett jelentésekről és a 111. cikk (5) bekezdésében említett helyes gyártási gyakorlatról szóló tanúsítványra vonatkozó formai és tartalmi követelményekről is ad ki útmutatásokat.

▼B

48. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy a gyártási engedély jogosultja folyamatosan rendelkezzen legalább egy olyan, megfelelően képesített személlyel, aki megfelel a 49. cikkben megállapított feltételeknek, és különösen az 51. cikkben meghatározott feladatok elvégzéséért felelős.

(2) Amennyiben a gyártási engedély jogosultja személyesen is teljesíti a 49. cikkben megállapított követelményeket, akkor az (1) bekezdésben említett felelősséget saját maga is vállalhatja.

49. cikk

(1) A tagállamok biztosítják, hogy a 48. cikkben említett, megfelelően képesített személy rendelkezzen a (2) és (3) bekezdésben előírt ►M4 ———— ◄ szakképesítéssel.

(2) A megfelelően képesített személy rendelkezik egy legalább négyéves elméleti és gyakorlati képzésből álló, egyetemen, illetve az érintett tagállam által azzal egyenértékűnek elismert képzésen szerzett oklevéllel, bizonyítvánnyal vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítvánnyal a következő tudományterületek egyikén: gyógyszerészet, orvostudomány, állatorvos-tudomány, kémia, gyógyszerészeti kémia és gyógyszer-technológia, biológia.

Azonban az egyetemi képzés legrövidebb időtartama három és fél év is lehet, ha az oktatást legalább egyéves elméleti és gyakorlati képzés követi, amelynek keretében egy legalább hat hónapos gyakorlatot kell elvégezni egy közforgalmú gyógyszertárban, a képzés pedig egyetemi szintű vizsgával zárul.

Amennyiben egy tagállamban két egyetemi képzés, illetve a tagállam által azzal egyenértékűnek elismert két képzés is létezik, amelyek egyike négyéves, míg a másik hároméves, és a hároméves képzés is az egyetemi képzés, illetve az érintett tagállam által azzal egyenértékűnek elismert képzés elvégzését tanúsító oklevéllel, bizonyítvánnyal vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítvánnyal zárul, akkor úgy tekintik, hogy a képzés kielégíti a második albekezdésben említett, a képzési időtartamra vonatkozó feltételeket, amennyiben a szóban forgó állam a képzések elvégzését tanúsító okleveleket, bizonyítványokat vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítványokat egyenértékűnek ismeri el.

A képzés legalább a következő alaptantárgyak elméleti és gyakorlati oktatását foglalja magában:

▼M4

— kísérleti fizika,

▼B

— általános és szervetlen kémia,

— szerves kémia,

— analitikai kémia,

— gyógyszerészeti kémia, beleértve a gyógyszerek analitikáját is,

▼B

— általános és alkalmazott (orvosi) biokémia,

— élettan,

— mikrobiológia,

— gyógyszerészet,

— gyógyszerészeti technológia,

— toxikológia,

— gyógyszerismeret (növényi és állati eredetű természetes hatóanyagok összetételének és hatásának tanulmányozása).

Ezeknek a tárgyaknak az oktatását úgy kell megtervezni, hogy az érintettek teljesíteni tudják az 51. cikkben meghatározott kötelezettségeket.

Amennyiben az első albekezdésben említett oklevelek, bizonyítványok vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítványok nem felelnek meg az e bekezdésben említett követelményeknek, a tagállam illetékes hatósága gondoskodik arról, hogy az érintettek bizonyítsák, hogy a fent említett tantárgyakban megfelelő tudással rendelkeznek.

(3) A megfelelően képesített személyek legalább kétéves, gyógyszerek gyártására engedéllyel rendelkező vállalatnál vagy vállalatoknál szerzett, a gyógyszerek minőségi elemzésével, a hatóanyagok mennyiségi elemzésével, valamint a gyógyszerek minőségének biztosításához szükséges vizsgálatokkal és ellenőrzésekkel kapcsolatos gyakorlati tapasztalatokkal rendelkeznek.

A gyakorlati időt egy évvel csökkenthetik, ha az egyetemi képzés legalább ötéves, illetve másfél évvel, ha a képzés legalább hatéves.

50. cikk

(1) Az a személy, aki a 75/319/EGK irányelv alkalmazása óta az egyik tagállamban a 48. cikkben említett személy tevékenységét végzi anélkül, hogy megfelelne a 49. cikk rendelkezéseinek, továbbra is jogosult a ►**M4** Közösségen belül ◄ az említett tevékenységek folytatására.

(2) Az egyetemen vagy az érintett tagállamban azzal egyenértékűnek elismert egyéb képzésen olyan tudományterületen szerzett oklevéllel, bizonyítvánnyal vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítvánnyal rendelkező személy, amely alapján végezheti az érintett tagállam jogszabályainak megfelelően a 48. cikkben említett személy tevékenységét – amennyiben tanulmányait 1975. május 21-e előtt kezdte meg – az érintett államban a 48. cikkben említett személy feladatainak elvégzésére megfelelően képesített személynek tekinthető, amennyiben 1985. május 21-e előtt, az ezen irányelvről szóló értesítést követően gyógyszerek gyártására engedéllyel rendelkező vállalatnál vagy vállalatoknál legalább két évig végezte a következő tevékenységek egyikét: a termelés ellenőrzése és/vagy a hatóanyagok mennyiségi és minőségi elemzése, valamint a gyógyszerek minőségének biztosításához szükséges vizsgálatok és ellenőrzések a 48. cikkben említett személy közvetlen felügyelete alatt.

Amennyiben az érintett személy az első albekezdésben említett gyakorlati tapasztalatait 1965. május 21-e előtt szerezte meg, akkor az első albekezdésben említett feltételeknek megfelelően további egyéves szakmai gyakorlat megszerzése szükséges, mielőtt ilyen tevékenységbe fogna.

▼B

51. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy a 48. cikkben említett, megfelelően képesített személy – a gyártási engedély jogosultjával fennálló kapcsolatának sérelme nélkül – az 52. cikkben említett eljárásokkal kapcsolatban gondoskodjon a következőkről:

a) az érintett tagállamban gyártott gyógyszerek esetében minden gyógyszertételt az adott tagállam hatályos jogszabályainak betartásával és a forgalomba hozatali engedély követelményeinek megfelelően gyártsanak és ellenőrizzenek;

▼M4

b) harmadik országból érkező gyógyszerek esetén, függetlenül attól, hogy azokat a Közösségben gyártották-e, az összes behozott gyártási tételnek valamelyik tagállamban teljes körű minőségelemzésen, legalább a hatóanyagok tekintetében mennyiségi elemzésen, valamint az összes többi, a forgalombahozatali engedély követelményeinek megfelelő gyógyszer minőségének biztosításához szükséges vizsgálaton és ellenőrzésen kell keresztülmennie.

▼B

Azon gyógyszertételek, amelyeken egy tagállamban elvégezték ezeket az ellenőrzéseket, mentesülnek az ellenőrzés alól, amennyiben a megfelelően képesített személy aláírásával ellátott ellenőrzési jelentéssel hozzák forgalomba őket egy másik tagállamban.

(2) A harmadik országból behozott gyógyszerek esetében, amennyiben az exportáló ország és a Közösség között megfelelő megállapodás született, hogy a gyógyszer gyártója a gyártás során legalább a Közösség által meghatározott helyes gyártási gyakorlat előírásaival egyenértékű előírásokat alkalmaz, és hogy az exportáló országban elvégzik az (1) bekezdés első albekezdésének b) pontjában említett ellenőrzéseket, a megfelelően képesített személyt fel lehet menteni az ellenőrzések elvégzése alól.

(3) Minden esetben és különösen akkor, amikor a gyógyszereket forgalomba bocsátják, a megfelelően képesített személy igazolja a nyilvántartásban vagy más, azzal egyenértékű, e célra használt dokumentumban, hogy minden egyes gyártási tétel megfelel e cikk rendelkezéseinek; a fent említett nyilvántartásba, illetve az azzal egyenértékű dokumentumba be kell jegyezni az egyes műveleteket, és azt az érintett tagállam rendelkezéseiben meghatározott időtartamig, de legalább öt évig meg kell őrizni, és az illetékes hatóság megbízottjainak a rendelkezésére kell bocsátani.

52. cikk

A tagállamok akár a megfelelő közigazgatási intézkedések meghozatalával, akár azáltal, hogy az ilyen személyeket szakmai kódex hatálya alá helyezik, biztosítják, hogy a 48. cikkben említett, megfelelően képesített személyek kötelezettségei teljesüljenek.

A tagállamok rendelkezhetnek arról, hogy ezeket a személyeket tisztségükből ideiglenesen felfüggesszék, ha kötelezettségeik elmulasztása okán közigazgatási vagy fegyelmi eljárás indul ellenük.

53. cikk

E cím rendelkezéseit a homeopátiás gyógyszerekre is alkalmazni kell.

▼B

V. CÍM

CÍMKÉZÉS ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

54. cikk

A gyógyszer külső csomagolásán, illetve, amennyiben nincs külső csomagolás, a közvetlen csomagoláson a következő adatokat tüntetik fel:

▼M4

a) a gyógyszer neve, ezt követően a hatáserőssége és gyógyszerformája, valamint adott esetben az, hogy csecsemőnek, gyermeknek vagy felnőttnek szánják-e; ha a termék legfeljebb három hatóanyagot tartalmaz, a nemzetközi szabadnevet (INN), illetve ennek hiányában az általánosan használt közönséges elnevezést is fel kell tüntetni;

▼B

b) a hatóanyag-tartalom adagolási egységenként, mennyiségileg és minőségileg megadva, illetve az alkalmazás módjának megfelelően az adott térfogatra vagy tömegre is meghatározva, a hatóanyagok közönséges nevének feltüntetésével;

c) gyógyszerforma és annak tartalmának tömege, térfogata vagy a termék adagjainak száma;

d) azoknak az ismert hatású segédanyagoknak a felsorolása, amelyek szerepelnek a 65. cikk alapján közzétett ►M4 részletes útmutatásban ◄. Az injekciós termékek, a helyileg alkalmazott készítmények vagy a szemcseppek esetében viszont az összes kötőanyagot megadják;

▼M4

e) az alkalmazás módja és adott esetben az útja. Helyet kell hagyni az előírt adag feltüntetésére;

f) különleges figyelmeztetés, hogy a gyógyszert a gyermekektől elzárva, általuk nem látható helyen kell tartani;

▼B

g) szükség esetén különleges figyelmeztetés;

h) a lejárati idő (év/hónap) egyértelműen megadva;

i) amennyiben szükséges, a különleges tárolási óvintézkedések;

▼M4

j) adott esetben a fel nem használt gyógyszer, vagy az abból származó hulladék ártalmatlanítására vonatkozó különleges óvintézkedések, valamint utalás bármely meglévő megfelelő gyűjtőrendszerre;

k) a forgalombahozatali engedély jogosultjának neve és címe, valamint adott esetben az általa a képviseletére kijelölt személy neve;

▼B

l) a gyógyszerre vonatkozó forgalomba hozatali engedély száma;

m) a gyártási tétel száma;

▼M4

n) vény nélkül kapható gyógyszerek esetében a felhasználására vonatkozó utasítások.

▼B

55. cikk

(1) A (2) és (3) bekezdésben említett közvetlen csomagolások kivételével az ►M4 54. cikkben ◄ meghatározott adatokat feltüntetik a közvetlen csomagoláson.

(2) Az 54. és 62. cikkben meghatározott követelményeknek megfelelő külső csomagolásba helyezett, egyedi fóliás (bliszter) közvetlen csomagoláson fel kell tüntetni legalább a következő adatokat:

▼M4

— a gyógyszer neve az 54. cikk a) pontjában meghatározottak szerint,

▼B

— a forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve,

— a lejárati idő,

— a gyártási tétel száma.

(3) Azokon a kisebb közvetlen csomagolási egységeken, amelyeken nem lehet elhelyezni az 54. és 62. cikkben meghatározott követelményeknek megfelelő adatokat, legalább a következő adatokat tüntetik fel:

▼M4

— a gyógyszer neve az 54. cikk a) pontjában meghatározottak szerint, és szükség esetén a beadás útja,

▼B

— az alkalmazás módja,

— a lejárati idő,

— a gyártási tétel száma,

— a tartalom tömegben, térfogatban vagy egységben megadva.

56. cikk

Az 54., 55. és a 62. cikkben említett adatokat könnyen olvashatóan, egyértelműen és kitörölhetetlenül tüntetik fel.

▼M4

56a. cikk

A gyógyszernek az 54. cikk a) pontjában meghatározottak szerinti nevét Braille-írással is fel kell tüntetni a csomagoláson. A forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a betegtájékoztató a betegek érdekképviseleti szervezeteinek kérésére a vakok és gyengén látók számára megfelelő formában is rendelkezésre álljon.

▼B

57. cikk

A 60. cikktől függetlenül a tagállamok előírhatják egyéb címkézési formák használatát annak érdekében, hogy a terméken feltüntessék:

— a gyógyszer árát,

— a szociális biztonsági intézmények térítési feltételeit,

▼B

— a VI. címnek megfelelően a betegnek való kiadhatóság szabályozását,

— a gyógyszer azonosítását és eredetiségét.

▼M4

A 726/2004/EK rendelet alapján engedélyezett gyógyszerekkel kapcsolatban a tagállamok e cikk alkalmazásakor betartják az ezen irányelv 65. cikkében említett részletes útmutatást.

▼B

58. cikk

A gyógyszerek csomagolásához betegtájékoztatót kell mellékelni, amennyiben az 59. és 62. cikkben előírt információk nincsenek megadva közvetlenül a külső csomagoláson vagy a közvetlen csomagoláson.

▼M4

59. cikk

(1) A betegtájékoztatót az alkalmazási előírat alapján állítják össze, és az az alábbi sorrendben a következő adatokat tartalmazza:

a) a gyógyszer azonosításához:

i. a gyógyszer neve, ezt követően hatáserőssége és gyógyszerformája, valamint adott esetben az, hogy csecsemőnek, gyermeknek vagy felnőttnek szánják-e. Meg kell adni a közönséges nevet is, amennyiben a termék csak egy hatóanyagot tartalmaz, a neve pedig fantázianév;

ii. a gyógyszer terápiás csoportja vagy hatása a beteg számára könnyen érthető formában;

b) terápiás javallatok;

c) a gyógyszer felhasználása előtt szükséges tájékoztatás:

i. ellenjavallatok;

ii. a felhasználáskor szükséges óvintézkedések;

iii. más gyógyszerekkel való kölcsönhatása és a kölcsönhatás egyéb formái (pl. alkohol, dohány és élelmiszerek), amelyek befolyásolhatják a gyógyszer hatását;

iv. különleges figyelmeztetések;

d) a helyes alkalmazásához szükséges szokásos utasítások, különösen:

i. az adagolás;

ii. az alkalmazás módja és szükség esetén az útja;

iii. az alkalmazás gyakorisága, szükség esetén annak az időpontnak a megjelölésével, amikor a gyógyszert be kell venni vagy be lehet adni;

és adott esetben a termék jellegétől függően:

iv. a kezelés időtartama, amennyiben azt korlátozni kell;

v. a túladagolás esetén alkalmazandó eljárás (pl. tünetek, elsősegély);

▼M4

vi. a teendők akkor, ha egy vagy több adagot nem vettek be;

vii. szükség esetén a megvonási tünetek feltüntetése;

viii. kifejezett ajánlás arra vonatkozóan, hogy adott esetben a betegek konzultáljanak orvosukkal vagy gyógyszerészükkel a termék használatának tisztázása érdekében;

▼M10

e) a gyógyszer szokásos alkalmazása során esetlegesen fellépő mellékhatások, valamint adott esetben az ilyenkor szükséges teendők leírása.

▼M4

f) hivatkozás a csomagoláson szereplő lejárati időre, illetve:

i. figyelmeztetés arra, hogy a jelzett időpont után a gyógyszert nem szabad felhasználni;

ii. szükség esetén a különleges tárolási óvintézkedések;

iii. szükség esetén figyelmeztetés a bomlás látható jeleire;

iv. a teljes minőségi összetétel (hatóanyagok és segédanyagok) és a hatóanyagok mennyiségi összetétele, amelyet minden egyes kiszerelésen közönséges néven adnak meg;

v. a gyógyszer minden egyes kiszerelése esetén a gyógyszerforma és a tartalma tömegben kifejezve, térfogat vagy az adagolási egységek;

vi. a forgalombahozatali engedély jogosultjának neve és címe, és adott esetben a tagállamokban kijelölt képviselőjének neve;

vii. a gyártó neve és címe;

g) amennyiben a gyógyszert a 28–39. cikkel összhangban különböző neveken engedélyezték az érintett tagállamokban, az egyes tagállamokban engedélyezett nevek jegyzéke;

h) a betegtájékoztató legutóbbi átdolgozásának időpontja.

▼M10

A 726/2004/EK rendelet 23. cikkében említett jegyzékbe felvett gyógyszerek esetében a következő kiegészítő nyilatkozatot is fel kell tüntetni: „Ez a gyógyszer kiegészítő monitorozás tárgyát képezi.” E nyilatkozat előtt fel kell tüntetni a 726/2004/EK rendelet 23. cikkében említett fekete szimbólumot, amelyet egy megfelelő szabványos magyarázó mondatnak kell követnie.

Az összes gyógyszer esetében egy sablonszöveg kifejezetten felszólítja a betegeket, hogy orvosuknak, gyógyszerészüknek, valamely egészségügyi szakembernek vagy közvetlenül a 107. cikk (1) bekezdésében hivatkozott nemzeti spontán jelentési rendszernek bármilyen feltételezett mellékhatást jelentsenek be, és pontosan meghatározza a 107a. cikk (1) bekezdése második albekezdésének megfelelő, különböző (elektronikus, postai és/vagy egyéb) bejelentési módokat.

▼M4

(2) Az (1) bekezdés c) pontjában megnevezett lista:

a) figyelembe veszi bizonyos felhasználói csoportok sajátosságait (pl. gyermekek, terhes vagy szoptatós anyák, idősek, meghatározott betegségekben szenvedő személyek);

▼M4

b) szükség esetén megemlíti, hogy milyen hatással van a gyógyszer a járművezetői, illetve gépkezelői képességekre;

c) felsorolja azokat a segédanyagokat, amelyeket a gyógyszer biztonságos és hatásos felhasználása érdekében fontos ismerni, és szerepelnek a 65. cikk alapján közzétett részletes útmutatásban.

(3) A betegtájékoztató szövegének tükröznie kell a betegek célcsoportjaival folytatott konzultációk eredményét annak érdekében, hogy az olvasható, egyértelmű és könnyen használható legyen.

▼M10

(4) 2013. január 1-jéig a Bizottság értékelő jelentést nyújt be az Európai Parlamentnek és a Tanácsnak az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató hiányosságairól és arról, hogy ezek hogyan javíthatók annak érdekében, hogy jobban megfeleljenek a betegek és az egészségügyi szakemberek szükségleteinek. Amennyiben helyénvaló, a Bizottság a jelentés alapján és a megfelelő érdekelt felekkel történő konzultációt követően adott esetben javaslatokat terjeszt elő e dokumentumok érthetőségének, formátumának és tartalmának javítása érdekében.

▼B

60. cikk

A tagállamok a címkézéssel és csomagolással kapcsolatos indokkal nem tilthatják és nem akadályozhatják egy gyógyszer forgalmazását a területükön, ha az megfelel e cím követelményeinek.

61. cikk

▼M4

(1) A forgalomba hozatal engedélyezésére illetékes hatósághoz a forgalombahozatali engedély iránti kérelem beadásával egyidejűleg benyújtják a gyógyszer külső csomagolásának és közvetlen csomagolásának, valamint a betegtájékoztató tervezetének egy vagy több mintáját. A betegek célcsoportjaival együttműködésben végzett értékelés eredményeit szintén az illetékes hatóság rendelkezésére kell bocsátani.

▼B

(2) Az illetékes hatóság elutasítja a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, ha a címkézés vagy a betegtájékoztató nem felel meg e cím rendelkezéseinek, illetve az alkalmazási előírásban felsorolt adatoknak.

(3) Az e cím alá tartozó, az alkalmazási előírással nem kapcsolatos, de a címkézésre vagy a betegtájékoztatóra vonatkozó módosító javaslatokat a forgalomba hozatal engedélyezésére illetékes hatóságnak nyújtják be. Amennyiben az illetékes hatóság a kérelem benyújtásától számított 90 napon belül nem ellenzi a változtatást, a kérelmező végrehajthatja azt.

(4) Az a tény, hogy az illetékes hatóság nem utasítja el a (2) bekezdés alapján a forgalomba hozatali engedélyt, illetve a címkének vagy a betegtájékoztatónak a (3) bekezdés szerinti változtatását, nem érinti a gyártó ►M4 és ◄ a forgalomba hozatali engedély jogosultjának általános jogi felelősségét.

▼B

62. cikk

A külső csomagolás és a betegtájékoztató olyan szimbólumokat és piktogramokat is tartalmazhat, amelyeket annak érdekében tüntetnek fel, hogy egyértelműbbé tegyék az 54. cikkben és az 59. cikk (1) bekezdésében említett információkat, illetve a ►M4 betegek ◄ szempontjából hasznos, az alkalmazási előírással összeegyeztethető egyéb információkat, és amelyek nem tartalmazhatnak reklám jellegű elemeket.

63. cikk

(1) Az 54., 59. és a 62. cikkben felsorolt, a címkézésre vonatkozó adatokat annak a tagállamnak a hivatalos nyelvén vagy hivatalos nyelvein tüntetik fel, ahol a terméket forgalmazzák.

Az első albekezdés nem zárja ki, hogy ezeket az adatokat több nyelven is feltüntessék, amennyiben mindegyik nyelven ugyanazok az információk szerepelnek.

▼M4

Bizonyos ritka betegségek gyógyszerei esetében az 54. cikkben felsorolt adatokat indokolt kérésre csak egy hivatalos közösségi nyelven tüntetik fel.

(2) A betegtájékoztató szövegének egyértelműnek és világosan érthetőnek kell lennie, lehetővé téve a felhasználó számára, hogy helyesen járjon el, szükség esetén egészségügyi szakemberek segítségével. A betegtájékoztatónak jól olvashatónak kell lennie annak a tagállamnak a hivatalos nyelvén vagy nyelvein, ahol a gyógyszert forgalmazzák.

Az első albekezdés nem zárja ki, hogy a betegtájékoztatót több nyelven is kinyomtassák, amennyiben az mindegyik nyelven ugyanazt az információt tartalmazza.

▼M10

(3) Amennyiben a gyógyszert nem közvetlenül a betegnek való kiadásra szánják, vagy amennyiben a gyógyszer elérhetőségével kapcsolatban súlyos zavarok merülnek fel, az illetékes hatóságok – az emberi egészség védelmében szükségesnek ítélt intézkedések függvényében – eltekinthetnek attól a kötelezettségtől, hogy egyes adatokat feltüntessenek a címkén és a betegtájékoztatón. Részben vagy teljesen attól a kötelezettségtől is eltekinthetnek, hogy a címkét és a betegtájékoztatót annak a tagállamnak a hivatalos nyelvén vagy nyelvein adják ki, ahol a gyógyszert forgalomba hozzák.

▼B

64. cikk

Amennyiben ennek a címnek a rendelkezései nem teljesülnek, az érintett személynek küldött figyelmeztetés pedig eredménytelen, a tagállam illetékes hatóságai felfüggeszthetik a forgalomba hozatali engedélyt, amíg a szóban forgó gyógyszer címkéje és betegtájékoztatója nem felel meg e cím követelményeinek.

▼M4

65. cikk

A tagállamokkal és az érintett felekkel konzultálva a Bizottság részletes útmutatást dolgoz ki és tesz közzé, különösen a következőkről:

a) a gyógyszerek bizonyos csoportjaira vonatkozó különleges figyelmeztetések megfogalmazásának elvei;

b) a vény nélkül kiadható gyógyszerekhez szükséges különleges információk;

c) a címkén és a betegtájékoztatón szereplő adatok olvashatósága;

d) a gyógyszerek azonosításának és eredetvizsgálatának módszerei;

e) azoknak a segédanyagoknak a felsorolása, amelyeknek szerepelniük kell a gyógyszer címkéjén, valamint az a mód, ahogyan ezeket a segédanyagokat jelezni kell;

f) az 57. cikk végrehajtásához szükséges összehangolt rendelkezések.

▼B

66. cikk

(1) A radioizotópokat tartalmazó gyógyszerek külső csomagolásait és tárolóedényeit a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség által megállapított, a radioaktív anyagok biztonságos szállítására vonatkozó szabályoknak megfelelően címkézik. Ezenkívül a címkézés megfelel (2) és (3) bekezdésben megállapított rendelkezéseknek is.

(2) A sugárvédelmi tároló címkéjén feltüntetik az 54. cikkben említett adatokat. Ezenkívül a sugárvédelmi tároló címkézése teljes körű magyarázatot ad a fiolán használt kódokra, szükség esetén pedig egy adott időpontban adagonként vagy fiolánként megjelöli a készítmény radioaktivitását, valamint a kapszulák számát, illetve folyékony készítmény esetében a folyadék mennyiségét milliliterben.

(3) A fiolán a következő információkat tüntetik fel:

— a gyógyszer neve vagy kódja, beleértve a radioizotóp nevét vagy vegyjelét is,

— a gyártási tétel azonosítója és a lejárati idő,

— a radioaktivitás nemzetközi szimbóluma,

▼M4

— a gyártó neve és címe,

▼B

— a radioaktivitás mértéke a (2) bekezdésben meghatározottak szerint.

67. cikk

Az illetékes hatóság gondoskodik arról, hogy az izotóppal jelzett gyógyszerek, radioizotóp-generátorok, radioizotóp-készletek és radioizotóp-prekurzorok csomagolásához egy részletes utasításokat tartalmazó ismertetőt is mellékeljenek. Ennek az ismertetőnek a szövegét az 59. cikk rendelkezéseinek megfelelően alakítják ki. Ezenkívül az ismertető tartalmazza azokat az óvintézkedéseket is, amelyeket a felhasználónak és a betegnek a gyógyszer elkészítése és alkalmazása során meg kell tennie, valamint azokat a különleges óvintézkedéseket, amelyek a csomagolás és annak fel nem használt tartalmának ártalmatlanítására vonatkoznak.

▼B

68. cikk

A 69. cikk rendelkezéseinek sérelme nélkül a homeopátiás gyógyszereket e cím rendelkezéseinek megfelelően címkézik, a címkén pedig egyértelműen és jól olvashatóan utalnak azok homeopátiás jellegére.

69. cikk

(1) A 14. cikk (1) bekezdésében említett gyógyszereknél a „homeopátiás gyógyszerek” szöveg egyértelmű feltüntetése mellett a címke és adott esetben a gyógyszer betegtájékoztatója kizárólag a következő információkat tartalmazza:

▼M4

— a törzsoldat vagy törzsoldatok tudományos neve és a hígítás foka, amelyeknél az 1. cikk 5. pontjának megfelelően a gyógyszerkönyvek szimbólumait használják; ha a homeopátiás gyógyszer két vagy több törzsoldatból áll, a címkén a törzsoldatok tudományos nevét ki lehet egészíteni valamely fantázianévvel,

▼B

— a törzskönyvi bejegyzés jogosultjának és adott esetben a gyártónak a neve és címe,

— az alkalmazás módja és szükség esetén útja,

— a lejárati idő (év, hónap), egyértelműen megadva,

— gyógyszerforma,

— az értékesítésre szánt kiszerelés tartalma,

— adott esetben a különleges tárolási óvintézkedések,

— adott esetben különleges figyelmeztetés,

— a gyártási tétel száma,

— a törzskönyvi bejegyzés száma,

— „homeopátiás gyógyszer jóváhagyott terápiás javallat nélkül”,

▼M4

— figyelmeztetés, amely azt tanácsolja a felhasználónak, hogy keresse fel orvosát, ha a tünetek nem múlnak el.

▼B

(2) Az (1) bekezdéstől függetlenül a tagállamok olyan címkéket írhatnak elő, amelyeken fel kell tüntetni:

— a gyógyszer árát,

— a szociális biztonsági intézmények térítési feltételeit.

▼B

VI. CÍM

A GYÓGYSZEREK BESOROLÁSA

70. cikk

(1) A forgalomba hozatali engedély kiállításakor az illetékes hatóságok a gyógyszer besorolását a következők szerint határozzák meg:

— orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer,

— orvosi rendelvény nélkül kiadható gyógyszer.

E célból a 71. cikk (1) bekezdésében meghatározott kritériumokat kell alkalmazni.

(2) Azoknak a gyógyszereknek az esetében, amelyek csak orvosi rendelvényre kaphatók, az illetékes hatóságok alkategóriákat is meghatározhatnak. Ebben az esetben a következő besorolásokra kell utalniuk:

▼M4

a) megújítható, illetve meg nem újítható orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerek;

▼B

b) gyógyszerek különleges orvosi rendelvény alapján;

▼M4

c) kizárólag egyes specializált területeken felhasználható, „korlátozott” orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerek.

▼B

71. cikk

(1) A gyógyszer vényköteles, ha:

— közvetlenül vagy közvetve veszélyt jelenthet még akkor is, ha helyesen, de orvosi felügyelet nélkül alkalmazzák, vagy

— gyakran és igen széles körben használják helytelenül, amelynek következtében az emberi egészség közvetlenül vagy közvetve veszélybe kerülhet, vagy

— olyan anyagokat, illetve azok olyan készítményeit tartalmazza, amelyek hatásmechanizmusa és/vagy mellékhatása még további vizsgálatokat igényel, vagy

— általában az orvos rendeli parenterális alkalmazásra.

(2) Amennyiben a tagállamok különleges orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerek alkategóriáját írják elő, különösen a következő tényezőket veszik figyelembe:

— a gyógyszer a hatályos nemzetközi egyezmények értelmében, mint például az Egyesült Nemzetek 1961-es és 1971-es egyezménye, kábítószerként vagy pszichotróp anyagként besorolt anyagokat vényköteles mennyiségben tartalmaz, vagy

— a gyógyszer helytelen használata esetén a gyógyszerrel való visszaélés veszélye merülhet fel, és gyógyszerfüggőséghez vagy illegális célok érdekében visszaéléshez vezethet, vagy

▼B

— a gyógyszer olyan anyagot tartalmaz, amely újszerűsége vagy jellemzői miatt óvintézkedésként a második francia bekezdésben említett csoporthoz tartozónak tekinthető.

(3) Amennyiben a tagállamok a korlátozott orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerek alkategóriáját írják elő, különösen a következő tényezőket veszik figyelembe:

— a gyógyszer gyógyszerészeti jellemzői, újszerűsége vagy közegészségügyi jelentősége miatt csak olyan kezelés során alkalmazható, amelyet csak kórházi környezetben lehet elvégezni,

— a gyógyszert olyan betegségek kezelésére használják, amelyeket kórházi környezetben vagy intézményekben kell diagnosztizálni, ahol megfelelő diagnosztikai eszközök állnak rendelkezésre, bár az alkalmazást és megfigyelést máshol is el lehet végezni, vagy

— a gyógyszer ambuláns betegek számára készült, de használata olyan súlyos mellékhatásokkal járhat, amely adott esetben szükségessé teszi, hogy a készítményt szakorvos rendelje meg, a kezelés során pedig különleges ellenőrzésnek vessék alá a beteget.

(4) Az illetékes hatóság eltekinthet az (1), (2) és a (3) bekezdés alkalmazásától, tekintettel a következőkre:

a) a legnagyobb egyszeri adagra, a legnagyobb napi adagra, a gyógyszer hatáserősségére, a gyógyszerformára, bizonyos csomagolási formákra; és/vagy

b) a felhasználás egyéb meghatározott körülményeire.

(5) Amennyiben az illetékes hatóság nem sorolja be a gyógyszereket a 70. cikk (2) bekezdésben említett alcsoportokba, akkor annak meghatározása során, hogy egy gyógyszer vényköteles-e, mégis figyelembe kell vennie az e cikk (2) és (3) bekezdésében említett szempontokat.

72. cikk

Az orvosi rendelvény nélkül kiadható gyógyszerek azok, amelyek nem felelnek meg a 71. cikkben felsorolt szempontoknak.

73. cikk

Az illetékes hatóság összeállítja azon gyógyszerek listáját, amelyek területén vénykötelesek, szükség esetén pedig meghatározza a besorolási osztályokat is. Ezt a listát évente frissítik.

▼M4

74. cikk

Az illetékes hatóságok felülvizsgálják, szükség esetén pedig a 71. cikkben felsorolt kritériumok alkalmazásával módosítják a gyógyszerek besorolását akkor, amikor új tényekről értesülnek.

▼M4

74a. cikk

Amennyiben valamely gyógyszer besorolásának módosítását alapvető fontosságú preklinikai vagy klinikai vizsgálatok alapján engedélyezték, az illetékes hatóság, amikor más kérelmező vagy forgalombahozatali engedély jogosultja ugyanazon anyag besorolásának módosítására irányuló kérelmét vizsgálja, nem hivatkozik e vizsgálatok eredményeire egy éven át azt követően, hogy az első módosítást engedélyezték.

▼B

75. cikk

A tagállamok évente közlik a Bizottsággal és a többi tagállammal a 73. cikkben említett lista módosításait.

VII. CÍM

GYÓGYSZEREK NAGYKERESKEDELMI FORGALMAZÁSA

76. cikk

►M4 (1) ◄ A 6. cikk sérelme nélkül a tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy területükön csak olyan gyógyszereket forgalmazzanak, amelyekre a közösségi jogszabályoknak megfelelően forgalomba hozatali engedélyt adtak ki.

▼M4

(2) Nagykereskedelmi forgalmazás és tárolás esetén a gyógyszernek a 726/2004/EK rendelet értelmében vagy valamely tagállam illetékes hatósága által, ezzel az irányelvvel összhangban kiadott forgalombahozatali engedéllyel kell rendelkeznie.

(3) Bármely forgalmazó, aki nem a forgalombahozatali engedély jogosultja, és aki valamely terméket más tagállamból importál, közli behozatali szándékát a forgalombahozatali engedély jogosultjával és azon tagállam illetékes hatóságával, ahová a terméket importálni kívánja. Azon termékek esetében, amelyekre nem adtak ki a 726/2004/EK rendelet szerinti engedélyt, az illetékes hatósággal történő közlés nem érinti az adott tagállam jogszabályaiban előírt további eljárásokat.

▼B

77. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy a gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazását egy nagykereskedelmi értékesítésre vonatkozó engedélyhez kössék, amelyben megjelölik azt a helyet, ahol az engedély érvényes.

(2) Amennyiben a nemzeti jog alapján a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező vagy arra jogosult személyek nagykereskedelmi üzleti tevékenységet is végezhetnek, akkor az (1) bekezdésben előírt engedély a számukra is kötelező.

▼B

(3) A gyártási engedély az engedély alapján gyártott gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazásához is szükséges. A gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazására vonatkozó engedély nem mentesít a gyártási engedély, valamint az ezzel kapcsolatos feltételek betartásának kötelezettsége alól, még akkor sem, ha a gyártás vagy a behozatal csak másodlagos üzleti tevékenység.

(4) A Bizottság vagy egy tagállam kérésére a tagállamok közlik az összes, az (1) bekezdés alapján kiállított, egyéni engedélyekre vonatkozó szükséges információt.

(5) A gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazására engedéllyel rendelkező személyek ellenőrzése és telephelyeinek felügyelete annak a tagállamnak a felelőssége, amely az engedélyt kiállította.

(6) Az (1) bekezdésben említett engedélyt kiállító tagállam felfüggeszti vagy visszavonja az engedélyt, ha az engedélyezés feltételei már nem teljesülnek. Erről haladéktalanul tájékoztatja a többi tagállamot és a Bizottságot.

(7) Amennyiben egy tagállam úgy ítéli meg, hogy egy olyan személy tekintetében, aki az (1) bekezdés feltételei alapján egy másik tagállam által kiállított engedéllyel rendelkezik, az engedélyezés feltételei nem, illetve már nem teljesülnek, akkor erről haladéktalanul tájékoztatja a Bizottságot és az érintett tagállamot. Az utóbbi meghozza a szükséges intézkedéseket, és a döntéseiről és azok indokairól tájékoztatja az első tagállamot és a Bizottságot.

78. cikk

A tagállamok gondoskodnak arról, hogy a nagykereskedelmi forgalmazási engedély iránti kérelem elbírálása ne vegyen igénybe 90 napnál hosszabb időt attól a naptól számítva, amikor a tagállam illetékes hatósága megkapta a kérelmet.

Szükség esetén az illetékes hatóság felszólíthatja a kérelmezőt, hogy nyújtsa be az engedélyezés feltételeivel kapcsolatos összes információt. Amennyiben az illetékes hatóság él ezzel a lehetőséggel, akkor az (1) bekezdésben meghatározott időtartamot a kért, kiegészítő adatok benyújtásáig felfüggeszti.

79. cikk

A nagykereskedelmi forgalmazási engedély megszerzéséhez a kérelmezőnek meg kell felelnie a következő követelményeknek:

a) alkalmas, megfelelő telephely, létesítmény és berendezés áll rendelkezésére a gyógyszerek helyes tárolásának és forgalmazásának biztosítása érdekében;

b) az érintett tagállam jogszabályi feltételeinek megfelelő személyzettel és különösen egy felelős, megfelelően képesített személlyel kell rendelkeznie;

c) vállalnia kell a 80. cikk feltételei alapján a rá háruló kötelezettségek teljesítését.

▼B

80. cikk

A nagykereskedelmi forgalmazási engedély jogosultjának meg kell felelnie legalább a következő követelményeknek:

a) a 79. cikk a) pontjában említett helyiségeket, létesítményeket és berendezéseket az ellenőrzésükkel megbízott személyek számára bármikor hozzáférhetővé teszik;

b) csak olyan személyektől szerezhetnek be gyógyszerkészleteket, akik maguk is rendelkeznek nagykereskedelmi forgalmazási engedéllyel, illetve a 77. cikk (3) bekezdésének feltételei alapján mentesülnek ezen engedély megszerzése alól;

c) csak olyan személyeknek szállíthatnak gyógyszert, akik maguk is rendelkeznek nagykereskedelmi forgalmazási engedéllyel, illetve az érintett tagállamban engedéllyel rendelkeznek a lakossági gyógyszerellátásra, vagy arra jogosultak;

d) rendelkeznek vészhelyzeti tervvel, amely biztosítja a termék hatékony visszavonását a piacról, amit az illetékes hatóságok rendelnek el, illetve az érintett gyógyszer gyártójával vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultjával közösen hajtanak végre;

e) a vételi és eladási számlák formájában vagy elektronikus formában, illetve egyéb módon megőrzik a kapott és elszállított gyógyszerekkel kapcsolatos ügyletek nyilvántartását, amely legalább a következő információkat tartalmazza:

— időpont,

▼M4

— a gyógyszer neve,

▼B

— a beérkezett vagy elszállított mennyiség,

— a beszállító vagy a címzett neve és címe;

f) az e) pontban említett nyilvántartást öt éven keresztül megőrzik, és ellenőrzési célból az illetékes hatóságok rendelkezésére bocsátják;

g) megfelelnek a gyógyszerekre vonatkozó, a 84. cikkben meghatározott helyes forgalmazási gyakorlat elveinek és iránymutatásainak.

▼M4

81. cikk

A tagállamok egy másik tagállam által kiállított nagykereskedelmi forgalmazási engedély jogosultjának esetében – amennyiben gyógyszerészeknek, illetve a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező vagy arra jogosult személyeknek szállít gyógyszereket – nem állapítanak meg szigorúbb kötelezettséget, különösen közellátási kötelezettséget, mint amilyeneket azoktól a személyektől követelnek meg, akiknek ők maguk engedélyezték hasonló tevékenység végzését.

▼M4

Valamely gyógyszer forgalombahozatali engedélyének jogosultja és az említett, valamely tagállamban ténylegesen forgalomba hozott gyógyszer forgalmazói felelősségvállalásuk keretein belül biztosítják a gyógyszertáraknak és a gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező személyeknek az említett gyógyszerrel való megfelelő és folyamatos ellátását, annak érdekében, hogy a kérdéses tagállamban a betegek szükségletét fedezzék.

Ezenkívül az e cikk végrehajtására irányuló intézkedéseknek a közegészségügy védelme szempontjából indokoltnak kell lenniük, valamint arányosnak az ilyen jellegű védelem célkitűzésével, a Szerződés szabályainak, különösen az áruk szabad mozgására és a versenyre vonatkozó szabályoknak megfelelően.

▼B

82. cikk

Az engedéllyel rendelkező nagykereskedő az érintett tagállamban lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező vagy arra jogosult személyeknek szállított gyógyszerekhez mellékel egy olyan dokumentumot, amely meghatározza a következőket:

— időpont,

▼M4

— a gyógyszer neve és gyógyszerformája,

▼B

— szállított mennyiség,

— a beszállító és feladó neve és címe.

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező vagy arra jogosult személyek meg tudják adni azokat az adatokat, amelyek alapján figyelemmel lehet kísérni a gyógyszerek forgalmazását.

83. cikk

E cím rendelkezései nem érintik azoknak a szigorúbb követelményeknek az alkalmazását, amelyeket a tagállamok a következő termékek nagykereskedelmi forgalmazásával kapcsolatban határoztak meg:

— saját területükön a kábítószerek és pszichotróp anyagok forgalmazása,

— vérből származó gyógyszerkészítmények,

— immunológiai gyógyszerek,

— izotóppal jelzett gyógyszerek.

▼M4

84. cikk

A Bizottság közzéteszi a helyes forgalmazási gyakorlatra vonatkozó iránymutatásokat. E célból konzultál az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottságával és a 75/320/EGK tanácsi határozattal ([1]) létrehozott gyógyszerészeti bizottsággal.

([1]) HL L 147., 1975.6.9., 23. o.

▼M4

85. cikk

E cím rendelkezéseit kell alkalmazni a homeopátiás gyógyszerekre.

▼B

VIII. CÍM

REKLÁMOZÁS

86. cikk

(1) E cím alkalmazásában a „gyógyszerek reklámozása” kifejezés magában foglalja azokat az információkat, illetve ügynöki tevékenységet vagy vásárlásra való ösztönzést, amelynek célja a gyógyszerek rendelésének, szállításának, értékesítésének vagy fogyasztásának az elősegítése; ez különösen a következőkre vonatkozik:

— gyógyszerek nyilvános reklámozása,

— gyógyszerek reklámozása a rendelésükre vagy kiadásukra jogosult személyeknek,

— gyógyszerismertetést végző személyek találkozói a gyógyszerek rendelésére és kiadására jogosult személyekkel,

— ellátás gyógyszermintákkal,

— pénzbeli vagy természetbeni előny nyújtásával, felajánlásával vagy ígéretével ösztönzés a gyógyszerek rendelésére vagy kiadására, kivéve azokat az eseteket, amikor ezeknek az értéke csekély,

— gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyek által látogatott reklámrendezvények támogatása,

— gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyek által látogatott tudományos kongresszusok támogatása, különösen az ezzel kapcsolatos utazási és szállásköltségeik megtérítése.

(2) Ez a cím nem vonatkozik a következőkre:

— az V. cím rendelkezéseiben szabályozott címkézés, és az ahhoz mellékelt betegtájékoztató,

— levelezés és az ahhoz mellékelt, nem reklámcélból küldött anyagok, amelyek egy gyógyszerrel kapcsolatos különleges kérdés megválaszolása érdekében szükségesek,

— tényszerű, tájékoztató jellegű bejelentések és referenciaanyagok, amelyek például a csomagolás módjának megváltozására, az általános gyógyszerhasználati óvintézkedések keretében a mellékhatásokra való figyelmeztetésekre, kereskedelmi katalógusokra és árjegyzékekre vonatkoznak, amennyiben nem tartalmaznak utalásokat a gyógyszerre,

▼M4

— emberi egészségre vagy betegségekre vonatkozó információk, amennyiben azok még közvetetten sem hivatkoznak gyógyszerekre.

▼B

87. cikk

(1) A tagállamok megtiltják azoknak a gyógyszernek a reklámozását, amelyekre a közösségi jognak megfelelően nem adtak ki forgalomba hozatali engedélyt.

▼B

(2) A gyógyszer reklámozásának minden részlete meg kell, hogy feleljen az alkalmazási előírásban megadott adatoknak.

(3) A gyógyszerek reklámozása:

— a gyógyszer ésszerű felhasználását segíti elő azáltal, hogy tárgyilagosan és túlzások nélkül mutatja be a gyógyszer tulajdonságait,

— nem lehet félrevezető.

▼M4

88. cikk

(1) A tagállamok megtiltják azoknak a gyógyszereknek a nyilvános reklámozását, amelyek:

a) a VI. címnek megfelelően csak orvosi rendelvényre kaphatók;

b) nemzetközi egyezményekben, például az Egyesült Nemzetek 1961-es és 1971-es egyezményében pszichotróp anyagként vagy kábítószerként besorolt anyagot tartalmaznak.

(2) Nyilvánosan reklámozhatók azok a gyógyszerek, amelyek összetételükre és alkalmazásukra tekintettel gyakorló orvos diagnózisa vagy rendelvény nélkül, illetve a kezelés megfigyelése nélkül, adott esetben gyógyszerész tanácsa alapján alkalmazhatók.

(3) A tagállamok megtilthatják saját területükön azon gyógyszerek nyilvános reklámozását, amelyeknek az ára támogatott.

(4) Az (1) bekezdésben említett tilalom nem vonatkozik az iparág által végzett, a tagállamok illetékes hatóságai által jóváhagyott védőoltási kampányokra.

(5) Az (1) bekezdésben említett tilalmat a 89/552/EGK irányelv 14. cikkének sérelme nélkül kell alkalmazni.

(6) A tagállamok megtiltják, hogy a gyógyszeripar reklámozási céllal közvetlenül lássa el a lakosságot gyógyszerekkel.

VIIIa. CÍM

TÁJÉKOZTATÁS ÉS REKLÁMOZÁS

88a. cikk

A 2004/726/EK irányelv hatálybalépését követő három éven belül a Bizottság, miután konzultált a betegek és a fogyasztók, az orvosok és a gyógyszerészek érdek-képviseleti szervezeteivel, a tagállamokkal és más érdekelt felekkel, jelentést nyújt be az Európai Parlamentnek és a Tanácsnak az információszolgáltatással – különösen az internettel – kapcsolatos jelenlegi gyakorlatról és ennek a betegeket érintő veszélyeiről és előnyeiről.

▼M4

A fent említett adatok elemzését követően a Bizottság szükség esetén javaslatokat terjeszt elő, tájékoztatási stratégiát határozva meg a gyógyszerekről és egyéb kezelésekről szóló jó minőségű, objektív, megbízható és nem reklámcélú tájékoztatás érdekében, valamint foglalkozik az információs forrás felelősségének kérdésével is.

▼B

89. cikk

(1) A 88. cikk sérelme nélkül a gyógyszerek nyilvános reklámozása:

a) úgy legyen összeállítva, hogy egyértelmű legyen a közlemény reklám jellege és az, hogy a termék gyógyszer;

b) legalább a következő információkat tartalmazza:

— a gyógyszer neve, valamint a közönséges neve, amennyiben a gyógyszer csak egy hatóanyagot tartalmaz,

— a gyógyszer helyes használatához szükséges információk,

— kifejezett és jól olvasható felszólítás a betegtájékoztatón vagy a külső csomagoláson található használati utasítás gondos áttanulmányozására.

▼M4

(2) A tagállamok dönthetnek arról, hogy az (1) bekezdéstől függetlenül a gyógyszerek nyilvános reklámozása csak a gyógyszer nevét vagy, ha van, a nemzetközi szabadnevét vagy pedig a védjegyet tartalmazza, amennyiben azt csupán emlékeztetőnek szánják.

▼B

90. cikk

A nyilvános gyógyszerhirdetés nem tartalmazhat olyan elemeket, amelyek:

a) azt a benyomást keltik, hogy nincs szükség orvosi konzultációra vagy sebészeti műtétre, különösen azáltal, hogy diagnózist vagy postai úton történő kezelést ajánl;

b) azt állítják, hogy a gyógyszer hatása garantált, nincs mellékhatása, illetve hogy hatása kedvezőbb egy másik kezelésnél vagy gyógyszernél, vagy azokkal egyenértékű;

c) azt állítják, hogy az alany általános egészségi állapota a gyógyszer bevételével javul;

d) azt állítják, hogy az alany egészségi állapotát befolyásolhatja, ha nem veszi be a gyógyszert; ezt a tilalmat nem kell alkalmazni a 88. cikk (4) bekezdésében említett védőoltási kampányokra;

e) kizárólag vagy főként gyermekeknek szólnak;

f) tudósok, egészségügyi szakemberek vagy olyan személyek ajánlására hivatkoznak, akik nem tudósok vagy egészségügyi szakemberek, de népszerűségük révén elősegíthetik a gyógyszer fogyasztását;

▼B

g) azt állítják, hogy a gyógyszer élelmiszer, kozmetikum vagy más fogyasztói termék;

h) azt állítják, hogy a gyógyszer biztonságossága vagy hatásossága annak köszönhető, hogy természetes anyag;

i) egy kórelőzmény leírásával vagy részletes bemutatásával téves öndiagnózishoz vezethetnek;

j) helytelen, riasztó vagy félrevezető módon utalnak a gyógyulás tüneteire;

k) helytelen, riasztó vagy félrevezető módon, képszerűen mutatják be az emberi testnek a betegség vagy a sérülés okozta elváltozásait, illetve a gyógyszernek az emberi testre vagy annak egy részére gyakorolt hatását.

▼M4

_____

▼B

91. cikk

(1) A gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyeknek szóló gyógyszerreklám tartalmazza:

— az alkalmazási előírásban található adatokkal megegyező alapvető információkat,

— a gyógyszer besorolása az ellátás tekintetében.

A tagállamok előírhatják, hogy ezek a hirdetések tartalmazzák az eladási árat vagy a különböző kiszerelések irányárait, valamint a szociális biztonsági szervek visszatérítési feltételeit is.

▼M4

(2) A tagállamok dönthetnek arról, hogy az (1) bekezdéstől függetlenül a gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyeknek szóló reklám csak a gyógyszer nevét vagy, ha van, a nemzetközi szabadnevét vagy pedig a védjegyet tartalmazza, amennyiben azt csupán emlékeztetőnek szánják.

▼B

92. cikk

(1) Minden olyan dokumentum, amelyet a gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyeknek szóló gyógyszerreklám keretében terjesztenek, tartalmazza legalább a 91. cikk (1) bekezdésében felsorolt adatokat, amelyen feltüntetik az összeállításának vagy az utolsó felülvizsgálatnak az időpontját.

(2) Az (1) bekezdésben említett dokumentumok adatai pontosak, aktuálisak, ellenőrizhetőek és megfelelően teljes körűek ahhoz, hogy az ezek alapján tájékoztatott személy kialakíthassa véleményét a szóban forgó gyógyszer terápiás értékéről.

(3) Az orvosi szaklapokból vagy más tudományos munkákból származó, az (1) bekezdésben említett dokumentumokban felhasználni kívánt idézeteket, táblázatokat és egyéb illusztrációkat a forrás pontos feltüntetésével, hitelesen kell visszaadni.

▼B

93. cikk

(1) A gyógyszerismertetést végző személyeket az őket alkalmazó cégek megfelelő képzésben részesítik, és elegendő tudományos ismerettel kell rendelkezniük ahhoz, hogy az ajánlott gyógyszerről pontos és a lehető legteljesebb információt adhassák.

(2) A gyógyszerismertetést végző személyek minden egyes találkozón a bemutatott gyógyszerek alkalmazási előírásával együtt átadják a felkeresett személynek az eladási árakra és a 91. cikk (1) bekezdésében említett visszatérítési feltételekre vonatkozó információkat, amennyiben ezt az adott tagállam jogszabályai lehetővé teszik.

(3) A gyógyszerismertetést végző személyek továbbítják a 98. cikk (1) bekezdésében említett tudományos szolgálatnak az összes olyan információt, amelyet az ajánlott gyógyszerek felhasználásával kapcsolatosan szereztek, különös tekintettel azokra a mellékhatásokra, amelyekről a meglátogatott személyek tájékoztatták őket.

94. cikk

(1) Amennyiben a gyógyszereket azok rendelésére vagy kiadására jogosult személyeknek reklámozzák, akkor ezen személyeknek nem lehet ajándékot, pénzbeli vagy természetbeni előnyt nyújtani, ígérni vagy felajánlani, kivéve azokat az eseteket, amikor azok értéke csekély, illetve az orvosi vagy gyógyszerészeti gyakorlattal kapcsolatosak.

▼M4

(2) Az értékesítési bemutató során a vendégszeretetnek mindig a találkozó fő céljára kell korlátozódnia, továbbá csak az egészségügyben dolgozó személyekre terjedhet ki.

▼B

(3) A gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyek nem várhatják el, és nem fogadhatják el az (1) bekezdés alapján tiltott, illetve a (2) bekezdéssel ellentétes ösztönzést.

(4) Az (1), (2) és (3) bekezdés nem érinti a tagállamokban az árakra, árrésekre vagy kedvezményekre vonatkozó már meglévő intézkedéseket vagy kereskedelmi gyakorlatot.

▼M4

95. cikk

A 94. cikk (1) bekezdésének rendelkezései nem érintik a tisztán szakmai és tudományos célból szervezett rendezvényeken közvetlenül vagy közvetve nyújtott vendéglátást; ennek a vendéglátásnak mindig a találkozó fő tudományos célkitűzésére kell korlátozódnia; továbbá csak az egészségügyben dolgozó személyekre terjedhet ki.

▼B

96. cikk

(1) Ingyenes termékmintákat csak kivételes esetekben és csak a gyógyszerek rendelésére jogosult személyeknek lehet adni a következő feltételek mellett:

a) a vényköteles gyógyszerekből évente adható ingyenes termékminták száma korlátozott;

b) a termékmintát csak írásos, a vényt kiállító személy által aláírt és dátumozott kérésre szabad kiadni;

▼B

c) a termékminta szállítói lehetővé teszik a megfelelő ellenőrzést és a felelősség megállapítását;

▼M4

d) a termékminták nem nagyobbak a legkisebb forgalmazott kiszerelésnél;

▼B

e) minden termékmintát a következő, illetve azzal azonos jelentésű szöveggel látják el: „ingyenes gyógyszerminta, nem értékesíthető”;

f) minden termékmintához mellékelik az alkalmazási előírás egy másolatát;

g) az Egyesült Nemzetek 1961-es és 1971-es egyezménye értelmében pszichotróp anyagként vagy kábítószerként besorolt anyagot tartalmazó gyógyszerekből nem adható termékminta.

(2) A tagállamok további korlátozásokat is előírhatnak egyes gyógyszerek termékmintáinak terjesztésére.

97. cikk

(1) A tagállamok gondoskodnak arról, hogy a gyógyszerek reklámozásának felügyeletére megfelelő és hatékony eszközök álljanak rendelkezésre. Ezek az eszközök, amelyek az előzetes felülvizsgálatok rendszerén alapulhatnak, minden esetben tartalmazzák azokat a jogszabályi rendelkezéseket, amelyek alapján azok a személyek vagy szervezetek, amelyeknek a nemzeti jog szerint jogos érdeke az e cím előírásait sértő hirdetések tilalma, jogi úton léphetnek fel ezen hirdetésekkel szemben, illetve olyan illetékes közigazgatási hatóság elé tárhatják azokat, amelyek közvetlenül jogosultak arra, hogy döntsenek a panaszról, illetve hogy megfelelő bírósági eljárást kezdeményezzenek.

(2) Az (1) bekezdésben említett jogszabályi rendelkezések alapján a tagállamok olyan hatáskört ruháznak a bíróságokra vagy a közigazgatási hatóságokra, amely lehetővé teszi, hogy azok – amennyiben szükségesnek ítélik ezeket az intézkedéseket – az érintett érdekek és különösen a közérdek figyelembevételével a következő intézkedéseket hozzák:

— elrendelik a félrevezető hirdetés megszüntetését, illetve e célból megfelelő bírósági eljárást indítanak, vagy

— amennyiben a félrevezető hirdetés még nem jelent meg, de a megjelenése hamarosan bekövetkezik, akkor megtiltják a közzétételét, illetve e célból megfelelő bírósági eljárást indítanak,

még akkor is, ha nem áll rendelkezésükre a tényleges veszteséget vagy kárt, illetve a hirdető szándékosságát vagy hanyagságát tanúsító bizonyíték.

(3) A tagállamok rendelkeznek arról, hogy a második albekezdésben említett intézkedéseket gyorsított eljárással, vagy átmeneti, vagy végleges hatállyal hozzák meg.

A tagállamok határoznak arról, hogy az első albekezdésben megállapított két lehetőség közül melyiket választják.

▼B

(4) A tagállamok olyan hatáskört ruházhatnak a bíróságokra vagy a közigazgatási hatóságokra, amely lehetővé teszi, hogy a jogerős határozattal megszüntetett, félrevezető hirdetések további hatásainak felszámolása érdekében:

— előírják, hogy az említett határozatot a megfelelőnek tartott formában, részben vagy teljes egészében közzétegyék,

— továbbá előírják, hogy helyreigazító nyilatkozatot is közzétegyenek.

(5) Az (1)–(4) bekezdés nem zárja ki, hogy az önszerveződéssel létrejövő testületek önellenőrzést végezzenek a gyógyszerek reklámozásával kapcsolatban, valamint hogy igénybe vegyék e testületek munkáját, amennyiben lehetséges, hogy az (1) bekezdésben említett bírósági vagy közigazgatási eljárások mellett e testületek előtt is eljárást indítsanak.

98. cikk

(1) A forgalomba hozatali engedély jogosultja saját vállalatán belül tudományos szolgálatot hoz létre, amely a forgalmazott gyógyszerekkel kapcsolatos információkkal foglalkozik.

(2) A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

— a gyógyszerek reklámozásának felügyeletéért felelős hatóságok és testületek rendelkezésére bocsátja vagy átadja a vállalkozása által terjesztett reklámanyagok egy mintáját és azt a nyilatkozatot, amely megadja, hogy ki a reklám címzettje, milyen módszerrel terjesztik, valamint a terjesztés első időpontját,

— biztosítja, hogy a gyógyszerek hirdetését vállalkozása e cím követelményeinek megfelelően végzi,

— meggyőződik arról, hogy az alkalmazott gyógyszerismertetést végző személyek megfelelő képzésben részesültek, és megfelelnek a 93. cikk (2) és (3) bekezdése alapján rájuk háruló kötelezettségeknek,

— a gyógyszerek reklámozásának felügyeletéért felelős hatóságoknak vagy testületeknek biztosítja a feladatuk ellátásához szükséges kért információkat és segítséget,

— biztosítja, hogy a gyógyszerek reklámozásának felügyeletéért és ellenőrzéséért felelős hatóságok vagy te stületek határozatait teljes mértékben haladéktalanul végrehajtsák.

▼M4

(3) A tagállamok nem tiltják meg a forgalombahozatali engedély jogosultja és az általa kijelölt egy vagy több cég által közösen végzett reklámozást.

▼B

99. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy e cím rendelkezéseit alkalmazzák, és különösen meghatározzák azokat a szankciókat, amelyeket az e cím végrehajtására elfogadott rendelkezések megsértésekor szabnak ki.

▼M4

100. cikk

A 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek reklámozására is – a 87. cikk (1) bekezdésének kivételével – e cím rendelkezéseit kell alkalmazni.

Az ilyen gyógyszerek reklámozásakor azonban csak a 69. cikk (1) bekezdésében meghatározott információkat lehet felhasználni.

▼M10

IX. CÍM

FARMAKOVIGILANCIA

1. FEJEZET

Általános rendelkezések

101. cikk

(1) Farmakovigilancia-feladataik teljesítése és az Unió farmakovigilancia-tevékenységeiben való részvételük érdekében a tagállamok farmakovigilancia-rendszert működtetnek.

A farmakovigilancia-rendszert a gyógyszereknek a betegek egészségét vagy a közegészséget érintő kockázatairól történő információgyűjtésre használják. Ez az információ különösen a gyógyszernek a forgalombahozatali engedély feltételei szerinti alkalmazására, valamint bármilyen más alkalmazására, továbbá a foglalkozási expozícióval kapcsolatosan, emberekben kialakuló mellékhatásokra vonatkozik.

(2) A tagállamok az (1) bekezdésben említett farmakovigilancia-rendszer segítségével minden információt tudományosan kiértékelnek, megvizsgálják a kockázat minimalizálására és megelőzésére rendelkezésre álló lehetőségeket, és szükség szerint a forgalombahozatali engedélyre vonatkozó hatósági intézkedéseket hoznak. Rendszeresen elvégzik farmakovigilancia-rendszerük ellenőrzését, és legkésőbb 2013. szeptember 21-én, majd azt követően kétévente beszámolnak az eredményekről a Bizottságnak.

(3) Minden tagállam kijelöl egy illetékes hatóságot a farmakovigilancia-feladatok elvégzésére.

(4) A Bizottság felkérheti a tagállamokat, hogy az Ügynökség koordinációja mellett vegyenek részt farmakovigilanciával összefüggő technikai intézkedések nemzetközi szintű összehangolásában és egységesítésében.

102. cikk

A tagállamok:

a) meghozzák valamennyi szükséges intézkedést annak érdekében, hogy arra ösztönözzék a betegeket, az orvosokat, a gyógyszerészeket és más egészségügyi szakembereket, hogy az illetékes nemzeti hatóságoknak jelentsék a gyógyszerek feltételezett mellékhatásait; e feladatok elvégzésére szükség szerint be lehet vonni a fogyasztókat, betegeket és az egészségügyi szakembereket képviselő szervezeteket;

▼M10

b) az internetes alapú bejelentést kiegészítő alternatív űrlapok bevezetésével megkönnyítik a betegek számára a bejelentést;

c) minden szükséges intézkedést meghoznak annak érdekében, hogy pontos és ellenőrizhető adatokhoz jussanak a feltételezett mellékhatásokra vonatkozó bejelentések tudományos értékeléséhez;

d) biztosítják, hogy az internetes portálon történő közzététel révén vagy szükség esetén egyéb információs csatornákon keresztül a nyilvánosság kellő időben tájékoztatást kapjon valamely gyógyszer alkalmazása kapcsán felmerülő farmakovigilancia jellegű aggályokról;

e) adatgyűjtési módszerekkel és adott esetben a feltételezett mellékhatásokról szóló jelentések utánkövetésével biztosítják, hogy minden szükséges intézkedést meghozzanak a területükön felírt, kiadott vagy értékesített, feltételezett mellékhatásokról szóló jelentésekben szereplő valamennyi biológiai gyógyszer egyértelmű azonosítására, kellő tekintettel a gyógyszer nevére (az 1. cikk (20) bekezdésének megfelelően) és a gyártási tétel számára;

f) megteszik a szükséges intézkedéseket annak érdekében, hogy azon forgalombahozatali engedély jogosultjára, aki nem teljesíti az ezen cím alatt előírt kötelezettségeit, hatékony, arányos és visszatartó erejű szankciókat szabjanak ki.

Az első bekezdés a) és e) pontjának alkalmazásában a tagállamok meghatározott kötelezettségeket írhatnak elő az orvosoknak, gyógyszerészeknek és más egészségügyi szakembereknek.

103. cikk

A tagállamok az ezen cím értelmében rájuk rótt feladatok bármelyikét átruházhatják egy másik tagállamra, amenynyiben ez utóbbi írásban beleegyezik. Egy tagállam sem vállalhat át egynél több másik tagállamtól feladatokat.

A feladatot átruházó tagállam írásban tájékoztatja a Bizottságot, az Ügynökséget és a többi tagállamot az átruházásról. A feladatot átruházó tagállam és az Ügynökség nyilvánosságra hozza az információt.

104. cikk

(1) A forgalombahozatali engedély jogosultja a 101. cikk (1) bekezdésében említett vonatkozó tagállami farmakovigilancia-rendszerrel egyenértékű farmakovigilancia-rendszert működtet a farmakovigilancia-feladatok végrehajtása céljából.

(2) A forgalombahozatali engedély jogosultja az (1) bekezdésben említett farmakovigilancia-rendszer segítségével minden információt tudományosan kiértékel, megvizsgálja a kockázat minimalizálására és megelőzésére rendelkezésre álló lehetőségeket, és szükség szerint meghozza a megfelelő intézkedéseket.

▼M10

A forgalombahozatali engedély jogosultja rendszeresen elvégzi farmakovigilancia-rendszerének ellenőrzését. Megjegyzést fűz a farmakovigilancia-rendszer törzsdokumentációjához az ellenőrzés fő megállapításait illetően, és az ellenőrzés megállapításai alapján gondoskodik arról, hogy sor kerüljön a megfelelő helyesbítő cselekvési terv kidolgozására és végrehajtására. A helyesbítő intézkedések teljes körű végrehajtását követően a megjegyzést el lehet távolítani.

(3) A farmakovigilancia-rendszer részeként a forgalombahozatali engedély jogosultja:

a) rendelkezésére áll folyamatosan egy, a farmakovigilanciáért felelős, megfelelően képesített személy;

b) kezeli és kérésre rendelkezésre bocsátja a farmakovigilancia-rendszer törzsdokumentációját;

c) minden egyes gyógyszer vonatkozásában kockázatkezelési rendszert működtet;

d) figyelemmel kíséri a kockázatkezelési tervben vagy a 21a., 22. vagy 22a. cikk értelmében a forgalombahozatali engedély feltételeként vagy kötelezettségként előírt, a kockázat minimalizálására irányuló intézkedések eredményét;

e) frissíti a kockázatkezelési rendszert és figyelemmel kíséri a farmakovigilancia-adatokat annak érdekében, hogy megállapítsa, felmerültek-e új kockázatok vagy változtak-e a kockázatok, illetve bekövetkezett-e változás a gyógyszerek előny/kockázat viszonyában.

Az első albekezdés a) pontjában említett, megfelelően képesített személy lakó- és munkavégzési helye az Unióban van, és ez a személy a farmakovigilancia-rendszer kialakításáért és fenntartásáért felel. A forgalombahozatali engedély jogosultja benyújtja a megfelelően képesített személy nevét és elérhetőségét az illetékes hatóságnak és az Ügynökségnek.

(4) A (3) bekezdés rendelkezései ellenére az illetékes nemzeti hatóságok kérhetik egy farmakovigilanciával foglalkozó nemzeti szintű kapcsolattartó kinevezését, aki a farmakovigilancia-tevékenységekért felelős, megfelelően képesített személynek tesz jelentést.

104a. cikk

(1) Ezen cikk (2), (3) és (4) bekezdésének sérelme nélkül, a 104. cikk (3) bekezdésének c) pontjától eltérve a 2012. július 21. előtt megadott forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak nem kell minden egyes gyógyszer tekintetében kockázatkezelési rendszert működtetni.

(2) Az illetékes nemzeti hatóság a forgalombahozatali engedély jogosultjának a 104. cikk (3) bekezdésének c) pontjában említett kockázatkezelési rendszer működtetésének kötelezettségét írhatja elő, ha egy engedélyezett gyógyszerrel kapcsolatos biztonsági kockázatok aggodalomra adnak okot a gyógyszerkészítmény előny/kockázat viszonyát illetően. Ezzel összefüggésben az illetékes nemzeti hatóság azt a kötelezettséget is előírhatja a forgalombahozatali engedély jogosultjának, hogy nyújtsa be az érintett gyógyszer tekintetében bevezetni kívánt kockázatkezelési rendszer részletes leírását.

A kötelezettség kiszabására vonatkozó megfelelően indokolt felszólítást írásban kell megtenni, megadva a kockázatkezelési rendszer részletes leírásának benyújtására kijelölt határidőt.

▼M10

(3) Az illetékes nemzeti hatóság lehetőséget biztosít a forgalombahozatali engedély jogosultjának, hogy – a hatóság által meghatározott határidőn belül – írásban ismertesse a kötelezettség kiszabásával kapcsolatos észrevételeit, amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultja a kötelezettségre vonatkozó írásbeli felszólítás kézhezvételétől számított 30 napon belül igényli ezt.

(4) A forgalombahozatali engedély jogosultjának írásbeli észrevételei alapján az illetékes nemzeti hatóság visszavonja vagy megerősíti a kötelezettséget. Amennyiben az illetékes nemzeti hatóság megerősíti a kötelezettséget, a forgalombahozatali engedélyt szükség szerint úgy kell módosítani, hogy a kockázatkezelési rendszer intézkedéseit a forgalombahozatali engedély feltételeként tartalmazza, amint azt a 21a. cikk a) pontja említi.

105. cikk

A farmakovigilanciával kapcsolatos tevékenységekre szánt pénzeszközök kezelése, a kommunikációs hálózatok működése és a piacfelügyelet az illetékes nemzeti hatóságok folyamatos ellenőrzése alatt áll annak érdekében, hogy függetlenségük biztosított legyen a farmakovigilancia-tevékenységek gyakorlása során.

Az első bekezdés nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjának díjat kelljen fizetnie az illetékes nemzeti hatóságok által elvégzett tevékenységekért az illetékes nemzeti hatóságoknak, feltéve, hogy ezek függetlensége szigorúan biztosított a farmakovigilancia-tevékenységek gyakorlása során.

2. FEJEZET

Átláthatóság és tájékoztatás

106. cikk

Minden egyes tagállamnak létre kell hoznia és fenn kell tartania egy nemzeti internetes gyógyszerportált, amelyet hozzá kell kapcsolni a 726/2004/EK rendelet 26. cikkével összhangban kialakított, európai internetes gyógyszerportálhoz. A nemzeti internetes gyógyszerportálon a tagállamok legalább az alábbiakat teszik közzé:

a) a nyilvános értékelő jelentések és azok rövid összefoglalása;

b) az alkalmazási előírások és a betegtájékoztatók;

c) az ezen irányelv szerint engedélyezett gyógyszerek tekintetében létrehozott kockázatkezelési tervek összefoglalása;

d) a gyógyszereknek a 726/2004/EK rendelet 23. cikkében említett jegyzéke;

e) a gyógyszerek feltételezett mellékhatásainak az egészségügyi szakemberek és a betegek által az illetékes nemzeti hatóságok felé történő bejelentésének különböző módjairól szóló információ, ideértve a 726/2004/EK rendelet 25. cikkében említett webalapú űrlapokat is.

▼M10

106a. cikk

(1) Amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultja egy gyógyszer alkalmazásával összefüggésben farmakovigilanciával kapcsolatos aggályokra vonatkozó információt kíván nyilvánosan bejelenteni, mindenképpen a nyilvános bejelentéssel egy időben vagy azt megelőzően köteles tájékoztatni a nemzeti illetékes hatóságokat, az Ügynökséget és a Bizottságot.

A forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a nyilvánosságnak szóló információt – amely nem lehet félrevezető – objektív módon mutassák be.

(2) Hacsak a közegészség védelme nem igényli, hogy a nyilvános bejelentésre sürgősen sor kerüljön, a tagállamok, az Ügynökség és a Bizottság a farmakovigilancia alapú szempontból aggodalomra okot adó információk nyilvános bejelentése előtt legalább 24 órával tájékoztatják egymást.

(3) Több tagállamban engedélyezett gyógyszerekben megtalálható hatóanyagok esetében az Ügynökség felelős azért, hogy az illetékes nemzeti hatóságok között koordinálja a gyógyszerbiztonsági bejelentéseket, és az információk nyilvánosságra hozatalára vonatkozó ütemtervet dolgozzon ki.

A tagállamok az Ügynökség koordinációja mellett minden ésszerű erőfeszítést megtesznek annak érdekében, hogy megállapodjanak az érintett gyógyszer biztonságosságára vonatkozó közös bejelentésekről és a megtételükre vonatkozó ütemtervekről. A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság az Ügynökség kérésére tanácsot ad a gyógyszerbiztonsági bejelentésekkel összefüggésben.

(4) Amikor az Ügynökség vagy az illetékes nemzeti hatóságok a (2) és a (3) bekezdésben említett információkat hoznak nyilvánosságra, minden bizalmas jellegű, személyes vagy kereskedelmi információt törölnek belőlük, hacsak a nyilvánosságra hozataluk nem szükséges a közegészség megóvásához.

3. FEJEZET

Farmakovigilancia-adatok nyilvántartása, bejelentése és értékelése

1. szakasz

A feltételezett mellékhatások nyilvántartása és bejelentése

107. cikk

(1) A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai nyilvántartják az Unióban vagy harmadik országban bekövetkező valamennyi feltételezett mellékhatást, amelyeket betegek vagy egészségügyi szakemberek jelentettek be eseti jelleggel, vagy amelyek engedélyezés utáni vizsgálatok során merültek fel.

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai biztosítják, hogy az említett összes bejelentés egy helyen elérhető legyen az Unión belül.

Az első albekezdéstől eltérve a klinikai vizsgálatok keretében bekövetkező feltételezett mellékhatásokat a 2001/20/EK irányelv szerint kell nyilvántartani és bejelenteni.

▼M10

(2) A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai nem utasíthatják el a betegektől és egészségügyi szakemberektől feltételezett mellékhatásokra vonatkozóan elektronikus úton vagy bármilyen egyéb alkalmas módon kapott bejelentések megfontolását.

(3) A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai az Unióban vagy harmadik országban bekövetkező valamennyi súlyos feltételezett mellékhatásról legkésőbb 15 nappal az után, hogy az érintett forgalombahozatali engedély jogosultja tudomást szerzett az eseményről, elektronikus úton adatokat szolgáltatnak a 726/2004/EK rendelet 24. cikkében említett adatbázisnak és adatfeldolgozó hálózatnak (a továbbiakban: EudraVigilance adatbázis).

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai az Unióban bekövetkező valamennyi nem súlyos feltételezett mellékhatásról legkésőbb 90 nappal az után, hogy az érintett forgalombahozatali engedély jogosultja tudomást szerzett az eseményről, elektronikus úton adatokat szolgáltatnak az EudraVigilance adatbázisnak.

A 726/2004/EK rendelet 27. cikke értelmében az Ügynökség által figyelemmel kísért kiadványok listáján említett hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek esetében a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai nem kötelesek jelenteni az EudraVigilance adatbázisba a felsorolt orvosi szakirodalomban feljegyzett feltételezett mellékhatásokat, de minden más orvosi szakirodalmat figyelemmel kell kísérniük, és bármilyen feltételezett mellékhatást jelenteniük kell.

(4) A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai eljárásokat dolgoznak ki annak érdekében, hogy pontos és ellenőrizhető adatokhoz jussanak a feltételezett mellékhatásokra vonatkozó bejelentések tudományos értékeléséhez. Ezenkívül össze kell gyűjteniük a bejelentésekkel kapcsolatos valamennyi további információt, és azokat továbbítaniuk kell az EudraVigilance adatbázisnak.

(5) A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai együttműködnek az Ügynökséggel és a tagállamokkal feltételezett mellékhatásokra vonatkozó jelentések ismétlődéseinek feltárása érdekében.

107a. cikk

(1) Valamennyi tagállam nyilvántartásba veszi az egészségügyi szakemberek és a betegek által a tudomására hozott, a területén bekövetkezett összes feltételezett mellékhatást. A 102. cikk c) és e) pontjának való megfelelés érdekében a tagállamok szükség szerint bevonják a betegeket és az egészségügyi szakembereket az általuk kézhez kapott jelentések kivizsgálásába.

A tagállamok gondoskodnak arról, hogy az említett mellékhatásokra vonatkozó jelentéseket a nemzeti internetes gyógyszerportálon keresztül vagy egyéb módon is be lehessen nyújtani.

(2) A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott jelentések esetében azon tagállam, amelynek területén a feltételezett mellékhatás jelentkezett, bevonhatja a forgalombahozatali engedély jogosultját a jelentés kivizsgálásába.

(3) A tagállamok együttműködnek az Ügynökséggel és a forgalombahozatali engedély jogosultjával a feltételezett mellékhatásokra vonatkozó jelentések ismétlődéseinek feltárása érdekében.

(4) A tagállamok az (1) bekezdésben említett, súlyos feltételezett mellékhatásokról kapott jelentések kézhezvételétől számított 15 napon belül elektronikus úton továbbítják a jelentéseket az EudraVigilance adatbázisba.

▼M10

A tagállamok az (1) bekezdésben említett jelentések kézhezvételétől számított 90 napon belül a nem súlyos feltételezett mellékhatásokról kapott jelentéseket elektronikus úton továbbítják az EudraVigilance adatbázisba.

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai az EudraVigilance adatbázison keresztül férhetnek hozzá az említett jelentésekhez.

(5) A tagállamok gondoskodnak arról, hogy a valamely gyógyszer helytelen alkalmazásából eredő feltételezett mellékhatásokra vonatkozó, tudomásukra hozott jelentések az EudraVigilance adatbázis, valamint az adott tagállamban a betegbiztonságért felelős valamennyi hatóság, szerv, szervezet és/vagy intézmény rendelkezésére álljanak. Gondoskodnak arról is, hogy az adott tagállamban a gyógyszerekért felelős hatóságokat tájékoztassák az adott tagállamban bármely egyéb hatóság tudomására hozott valamennyi feltételezett mellékhatásról. E jelentéseket a 726/2004/EK rendelet 25. cikkében említett formanyomtatványokon megfelelő módon azonosítani kell.

(6) Az egyes tagállamok nem írhatnak elő további, a feltételezett gyógyszermellékhatásokra vonatkozó jelentési kötelezettséget a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai számára, kivéve, ha az farmakovigilancia-tevékenységekből eredő okok alapján indokolható.

2. szakasz

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

107b. cikk

(1) A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai az Ügynökségnek időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket nyújtanak be, amelyek az alábbiakat tartalmazzák:

a) a gyógyszer előnyeire és kockázataira vonatkozó adatok összefoglalása, beleértve valamennyi olyan vizsgálat eredményét, amelynek hatása lehet a forgalombahozatali engedélyre;

b) a gyógyszer előny/kockázat viszonyának tudományos értékelése;

c) a gyógyszer értékesített mennyiségével, továbbá az orvosi rendelvények számával kapcsolatban a forgalombahozatali engedély jogosultjának birtokában lévő adatok, beleértve a gyógyszert felhasználók becsült számát.

A b) pontban említett értékelés az összes rendelkezésre álló adaton alapul, beleértve a nem engedélyezett javallatok és populációk körében végzett klinikai vizsgálatok adatait.

Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket elektronikus úton kell benyújtani.

(2) Az Ügynökség az (1) bekezdésben említett jelentéseket a 726/2004/EK rendelet 25a. cikkében említett adattárház révén hozzáférhetővé teszi az illetékes nemzeti hatóságok, valamint a farmakovigilancia-kockázatfelmérési tanácsadó bizottság, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága és a koordinációs csoport tagjai számára.

▼**M10**

(3) E cikk (1) bekezdésétől eltérve a 10. cikk (1) bekezdésében vagy a 10a. cikkben említett gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek jogosultjai, valamint a 14. és 16a. cikkben említett gyógyszerek törzskönyvi engedélyesei az alábbi esetekben időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést nyújtanak be az említett gyógyszerre vonatkozóan:

a) amennyiben a 21a. vagy a 22. cikk értelmében a forgalombahozatali engedély feltételeként előírták ezt a kötelezettséget; vagy

b) amennyiben bizonyos farmakovigilancia-adatokkal kapcsolatban felmerülő aggályok miatt, vagy pedig a forgalombahozatali engedély megadása után valamely hatóanyagra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtásának hiánya miatt valamely illetékes hatóság arra felkéri őket. A kért időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések értékeléséről szóló jelentéseket továbbítani kell a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottsághoz, amely mérlegeli, hogy szükség van-e az adott hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek valamennyi forgalombahozatali engedélyére vonatkozó egységes értékelő jelentésre, és ennek megfelelően tájékoztatja a koordinációs csoportot vagy az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát a 107c. cikk (4) bekezdésében és a 107e. cikkben megállapított eljárások alkalmazása érdekében.

107c. cikk

(1) Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásának gyakoriságát a forgalombahozatali engedély határozza meg.

A meghatározott gyakoriságnak megfelelő benyújtási időpontokat az engedély megadásának időpontjától kell számítani.

(2) Azon, 2012. július 21. előtt megadott – forgalombahozatali engedélyek jogosultjai, amelyek tekintetében az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtásának gyakorisága és dátuma nincs a forgalombahozatali engedély feltételeként előírva, mindaddig e bekezdés második albekezdése szerint nyújtja be az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket, ameddig a forgalombahozatali engedélyben vagy a (4), (5) vagy (6) bekezdés szerint más gyakoriságot vagy dátumot elő nem írnak a jelentések benyújtására.

Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az illetékes hatóságok kérésére azonnal vagy az alábbiakkal összhangban haladéktalanul be kell nyújtani:

a) amennyiben a gyógyszert még nem hozták forgalomba, az engedély kiállítását követően a forgalombahozatalig legalább hathavonta kell benyújtani;

b) amennyiben a gyógyszert már forgalomba hozták, az első forgalomba hozatalt követő első két év során legalább hathavonta, az azt követő két év során évente, majd a továbbiakban háromévente kell benyújtani.

(3) A (2) bekezdés azon gyógyszerekre is alkalmazandó, amelyeket csak egy tagállamban engedélyeztek, és amelyekre a (4) bekezdés nem alkalmazandó.

(4) Olyan azonos hatóanyagot vagy azonos hatóanyag-kombinációt tartalmazó gyógyszerek esetében, amelyekre különböző forgalombahozatali engedély vonatkozik, az (1) és a (2) bekezdés alkalmazásából eredő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések gyakoriságát és beadási határidejét lehet úgy módosítani és harmonizálni, hogy az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel kapcsolatos munkamegosztási eljárás keretében egységes értékelés készüljön, és ki legyen jelölve egy uniós referencia-időpont, amelytől a gyakoriságot meghatározzák.

▼**M10**

A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság megkérdezését követően a jelentések benyújtására vonatkozó egységes, összehangolt gyakoriságot és az uniós referencia-időpontot az alábbiak egyike határozza meg:

a) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága, amennyiben az érintett hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyei közül legalább egyet a 726/2004/EK rendelet II. címének 1. fejezetében előírt központosított eljárásnak megfelelően adtak meg;

b) az a) pontban említett eseteken kívül a koordinációs bizottság.

A jelentések benyújtása tekintetében az első és második albekezdésnek megfelelően meghatározott összehangolt gyakoriságot az Ügynökség közzéteszi. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai ennek megfelelően kérelmet nyújtanak be a forgalombahozatali engedély módosítása érdekében.

(5) A (4) bekezdés alkalmazásában az azonos hatóanyagot vagy azonos hatóanyag-kombinációt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó uniós referencia-időpont az alábbiak egyike:

a) az adott hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt tartalmazó gyógyszernek az Unióban első alkalommal történő forgalombahozatali engedélyezésének időpontja;

b) ha az a) pontban említett időpont pontosan nem állapítható meg, az adott hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt tartalmazó gyógyszerre vonatkozó forgalombahozatali engedélyek kelte közül a legkorábbi.

(6) A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai az alábbi indokok egyike alapján kérelmezhetik az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságától, illetve értelemszerűen a koordinációs csoporttól az uniós referencia-időpontok megállapítását vagy az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtási gyakoriságának módosítását:

a) közegészséggel összefüggő okokból;

b) a párhuzamos értékelés elkerülése érdekében;

c) a nemzetközi harmonizáció érdekében.

Ezeket a kérelmeket alapos indoklással írásban kell benyújtani. A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottsággal történő konzultációt követően az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága vagy a koordinációs csoport jóváhagyja vagy elutasítja e kérelmeket. Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásának időpontjával vagy gyakoriságával kapcsolatos esetleges változásokat az Ügynökség közzéteszi. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai ennek megfelelően kérelmet nyújtanak be a forgalombahozatali engedély módosítása érdekében.

(7) Az Ügynökség az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozza az uniós referencia-időpontok listáját és az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásának gyakoriságát.

Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseknek a forgalombahozatali engedélyben meghatározott benyújtási időpontjában és gyakoriságában a (4), (5) és (6) bekezdés alkalmazásának eredményeként bekövetkező változása a közzététel időpontját követő hat hónap elteltével lép hatályba.

▼M10

107d. cikk

Az illetékes nemzeti hatóságok értékelik az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket, hogy megállapítsák, jelentkeztek-e új vagy megváltozott kockázatok, és változott-e a gyógyszerek előny/kockázat viszonya.

107e. cikk

(1) Az egyszerre több tagállamban engedélyezett gyógyszerek, valamint – a 107c. cikk (4)–(6) bekezdése vonatkozásában – az azonos hatóanyagokat vagy azonos hatóanyag-kombinációt tartalmazó valamennyi olyan gyógyszer esetében, amelyekre vonatkozóan megállapították az uniós referencia-időpontot és az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásának gyakoriságát, az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések egységes értékelésére kerül sor.

Az egységes értékelést az alábbiak egyike végzi:

a) a koordinációs csoport által kinevezett olyan tagállam, amennyiben az érintett forgalombahozatali engedélyek közül egyet sem a 726/2004/EK rendelet II. címének 1. fejezetében előírt központosított eljárásnak megfelelően adtak meg; vagy

b) a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság által kinevezett előadó, ha az érintett forgalombahozatali engedélyek közül legalább egyet a 726/2004/EK rendelet II. címének 1. fejezetében előírt központosított eljárásnak megfelelően adtak meg.

A tagállamnak a második albekezdés a) pontjával összhangban történő kiválasztása során a koordinációs csoport figyelembe veszi, hogy valamelyik tagállam betölti-e a 28. cikk (1) bekezdése szerint a referenciatagállam szerepét.

(2) A tagállam, illetve értelemszerűen az előadó az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés kézhezvételétől számított 60 napon belül elkészíti az értékelő jelentést, és elküldi az Ügynökségnek és az érintett tagállamoknak. Az Ügynökség a jelentést elküldi a forgalombahozatali engedély jogosultjának.

A tagállamok és a forgalombahozatali engedély jogosultja az értékelő jelentés kézhezvételétől számított 30 napon belül észrevételeket nyújthatnak be az Ügynökséghez és az előadónak vagy a tagállamnak.

(3) A (2) bekezdésben említett megjegyzések kézhezvételétől számított 15 napon belül minden benyújtott észrevétel figyelembevételével az előadó vagy a tagállam frissíti az értékelő jelentést, és továbbítja azt a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak. A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság következő ülésén – további módosításokkal vagy módosítások nélkül – elfogadja az értékelő jelentést és ajánlást fogalmaz meg. Az ajánlás megemlíti az eltérő álláspontokat is, és hogy azok min alapulnak. Az Ügynökség az elfogadott értékelést és az ajánlást belefoglalja a 726/2004/EK rendelet 25a. cikkével összhangban létrehozott adattárházba, és továbbítja mindkettőt a forgalombahozatali engedély jogosultjának.

107f. cikk

Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések értékelése után az illetékes nemzeti hatóságok fontolóra veszik, hogy az érintett gyógyszer forgalombahozatali engedélyét illetően szükség van-e bármilyen lépésre.

▼M10

A hatóságok szükség szerint fenntartják, módosítják, felfüggesztik vagy visszavonják a forgalombahozatali engedélyt.

107 g. cikk

(1) Az olyan időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések 107e. cikk (1) bekezdése szerinti egységes értékelése esetén, amely több forgalombahozatali engedély feltételeire vonatkozó ajánlásokat tartalmaz, és amely nem vonatkozik egyetlen olyan forgalombahozatali engedélyre sem, amelyet a 726/2004/EK rendelet II. címének I. fejezetében előírt központosított eljárással összhangban adtak meg, a koordinációs csoport a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság jelentésének kézhezvételétől számított 30 napon belül elbírálja a jelentést, és álláspontot alakít ki az érintett forgalombahozatali engedélyek fenntartásáról, módosításáról, felfüggesztéséről vagy visszavonásáról, amely tartalmazza az elfogadott álláspont végrehajtásának ütemtervét.

(2) Ha a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok konszenzussal állapodnak meg a meghozandó intézkedésekről, az elnök feljegyzi az egyetértést, és azt elküldi a forgalombahozatali engedély jogosultjának és a tagállamoknak. A tagállamok az érintett forgalombahozatali engedély fenntartása, módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása érdekében a megállapodásban meghatározott végrehajtási ütemtervnek megfelelően elfogadják a szükséges intézkedéseket.

Módosítás esetén a forgalombahozatali engedély jogosultja a megállapított ütemterv szerint megfelelő módosítási kérelmet nyújt be az illetékes nemzeti hatóságoknak, amely tartalmazza a módosított alkalmazási előírást és betegtájékoztatót.

Ha nem sikerül konszenzusos megállapodást kialakítani, a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok többségének álláspontját továbbítják a Bizottságnak, amely a 33. és a 34. cikkben meghatározott eljárást alkalmazza.

Amennyiben a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok megállapodása vagy a tagállamok többségének álláspontja nincs összhangban a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásával, a koordinációs csoportnak csatolnia kell a megegyezéshez vagy a többségi állásponthoz az eltérések tudományos alapjának részletes magyarázatát az ajánlással együtt.

(3) Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések 107e. cikk (1) bekezdése szerinti egységes értékelése több forgalombahozatali engedély feltételeire vonatkozó ajánlásokat tartalmaz, és legalább egy olyan forgalombahozatali engedélyre vonatkozik, amelyet a 726/2004/EK rendelet II. címének 1. fejezetében előírt központosított eljárásnak megfelelően adtak meg, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság jelentésének kézhezvételétől számított 30 napon belül elbírálja a jelentést, és véleményt fogad el az érintett forgalombahozatali engedélyek fenntartásáról, módosításáról, felfüggesztéséről vagy visszavonásáról, amely tartalmazza a vélemény végrehajtásának ütemtervét.

Ha az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának e véleménye nincs összhangban a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásával, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága véleményéhez csatolja a különbségek tudományos indokainak részletes ismertetését az ajánlással együtt.

▼M10

(4) Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának a (3) bekezdésben említett véleménye alapján a Bizottság:

a) a tagállamoknak címzett határozatot hoz a tagállamok által megadott és az ezen szakaszban leírt eljárásban érintett forgalombahozatali engedélyek tekintetében teendő lépésekről; és

b) amennyiben a vélemény szerint hatósági intézkedésekre van szükség, a Bizottság határozatot fogad el a 726/2004/EK rendelet szerint megadott és az ezen szakaszban leírt eljárásban érintett forgalombahozatali engedélyek módosításáról, felfüggesztéséről vagy érvénytelenítéséről.

Az e bekezdés első albekezdésének a) pontjában említett határozat elfogadására és a tagállamok által történő végrehajtására ezen irányelv 33. és 34. cikke alkalmazandó.

Az e bekezdés első albekezdésének b) pontjában említett határozatra a 726/2004/EK rendelet 10. cikke alkalmazandó. Amennyiben a Bizottság ilyen határozatot hoz, ezen irányelv 127a. cikkének értelmében a tagállamoknak címzett határozatot is hozhat.

3. szakasz

Információk észlelése

107h. cikk

(1) Az ezen irányelv szerint engedélyezett gyógyszerek tekintetében az illetékes nemzeti hatóságok az Ügynökséggel együttműködve a következő intézkedéseket hozzák meg:

a) a kockázatkezelési tervekben a kockázat minimalizálására irányuló intézkedések vagy a 21a., a 22. vagy a 22a. cikkben említett feltételek vagy kötelezettségek eredményének figyelemmel kísérése;

b) a kockázatkezelési rendszer aktualizálásnak értékelése;

c) az EudraVigilance adatbázisban található adatok figyelemmel kísérése annak megállapítása céljából, hogy jelentkeztek-e új vagy megváltozott kockázatok, és ezek hatással vannak-e az előny/kockázat viszonyra.

(2) Az új vagy megváltozott kockázatokra és az előny/kockázat viszonyt érintő változásokra utaló jeleket a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság elemzi elsőként, majd prioritás szerint rangsorolja őket. Ha úgy véli, hogy további intézkedésekre lehet szükség, az említett információk értékelését és a forgalombahozatali engedélyt érintő, későbbi lépésekről szóló megállapodást az ügy horderejének és komolyságának figyelembevételével meghatározott ütemterv szerint hajtja végre.

(3) Az Ügynökség, az illetékes nemzeti hatóságok és a forgalombahozatali engedély jogosultja tájékoztatják egymást, ha új vagy megváltozott kockázatot vagy az előny/kockázat viszonyt érintő változásokat fedeznek fel.

A tagállamok gondoskodnak arról, hogy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai tájékoztassák az Ügynökséget és az illetékes nemzeti hatóságokat, ha új vagy megváltozott kockázatokat vagy az előny/kockázat viszonyt érintő változásokat fedeznek fel.

▼M10

4. szakasz

Sürgős uniós eljárás

107i. cikk

(1) Amennyiben a farmakovigilanciával kapcsolatos tevékenységekből származó adatok értékelése eredményeképpen sürgős fellépésre van szükség, e szakasz alkalmazásában a tagállamok vagy adott esetben a Bizottság az alábbi esetekben indítják el az eljárást a többi tagállam, az Ügynökség és a Bizottság értesítésével:

a) ha egy forgalombahozatali engedély felfüggesztését vagy visszavonását tervezik;

b) ha azt tervezik, hogy megtiltják egy gyógyszer forgalmazását;

c) ha azt tervezik, hogy elutasítják egy forgalombahozatali engedély megújítását;

d) ha egy forgalombahozatali engedély jogosultja arról tájékoztatja őket, hogy biztonsági aggályok miatt megszakította egy gyógyszer forgalmazását vagy intézkedett egy forgalombahozatali engedély visszavonásáról vagy szándékában áll megtenni ezt;

e) úgy vélik, hogy egy új ellenjavallat feltüntetésére, az ajánlott dózis csökkentésére vagy a javallatok korlátozására van szükség.

Az Ügynökség ellenőrzi, hogy a biztonsági aggály az értesítésben szereplő gyógyszeren kívül egyéb gyógyszerekre is vonatkozik-e, illetve hogy az azonos sorozatba vagy terápiás osztályba tartozó összes termékre általánosan vonatkozik-e.

Abban az esetben, ha az érintett gyógyszert egynél több tagállamban engedélyezték, az Ügynökség indokolatlan késedelem nélkül értesíti az eljárás kezdeményezőjét a fenti vizsgálat kimeneteléről, és ilyenkor a 107j. és a 107k. cikkben meghatározott eljárások alkalmazandók. Egyéb esetben a biztonsági aggályt az érintett tagállam kezeli. Az Ügynökség vagy adott esetben a tagállam a forgalombahozatali engedély jogosultjainak tudomására hozza, hogy az eljárást megindították.

(2) Amennyiben a közegészség védelme érdekében sürgősen cselekedni kell, e cikk (1) bekezdése, a 107j. cikk és a 107k. cikk rendelkezéseinek sérelme nélkül a tagállamok a végleges határozat elfogadásáig saját területükön felfüggeszthetik az érintett gyógyszer forgalombahozatali engedélyét és megtilthatják alkalmazását. Fellépésük okairól legkésőbb a következő munkanapon tájékoztatják a Bizottságot, az Ügynökséget és a többi tagállamot.

(3) A Bizottság a 107j–107k. cikkben meghatározott eljárás bármely szakaszában felkérheti azokat a tagállamokat, ahol a gyógyszert engedélyezték, hogy haladéktalanul hozzanak ideiglenes intézkedéseket.

Amennyiben az (1) bekezdéssel összhangban meghatározott eljárás hatálya a 726/2004/EK rendelettel összhangban engedélyezett gyógyszereket is érint, a Bizottság az e szakasz alapján indított eljárás bármely szakaszában haladéktalanul ideiglenes intézkedéseket hozhat a forgalombahozatali engedélyekkel kapcsolatban.

(4) Az e cikkben említett értesítés vonatkozhat egyedi gyógyszerre, gyógyszersorozatra vagy terápiás osztályra.

▼M10

Ha az Ügynökség azt deríti ki, hogy a biztonsági aggály az értesítésben szereplőkön túl több gyógyszerre is vonatkozik, vagy hogy az azonos sorozatba vagy terápiás osztályba tartozó összes gyógyszerre egyaránt vonatkozik, ennek megfelelően kiterjeszti az eljárás hatályát.

Amennyiben az ezen cikk értelmében indított eljárás hatálya egy gyógyszersorozatra vagy terápiás osztályra vonatkozik, az eljárás a 726/2004/EK rendelettel összhangban engedélyezett, adott sorozatba vagy osztályba tartozó gyógyszerekre is kiterjed.

(5) Az (1) bekezdésben említett értesítés keretében a tagállam az Ügynökség rendelkezésére bocsát minden rendelkezésére álló, vonatkozó tudományos adatot és általa készített értékelést.

107j. cikk

(1) A 107i. cikk (1) bekezdésében említett értesítés megérkezését követően az Ügynökség az európai internetes gyógyszerportálon keresztül nyilvánosan bejelenti az eljárás megindítását. Ezzel párhuzamosan a tagállamok saját nemzeti internetes gyógyszerportáljaikon keresztül is bejelenthetik nyilvánosan ugyanezt.

A bejelentés pontosan meghatározza a 107i. cikkel összhangban az Ügynökség elé beterjesztett ügyet, az érintett gyógyszereket és adott esetben hatóanyagokat. Arra vonatkozóan is tartalmaz tájékoztatást, hogy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak, az egészségügyi szakembereknek és a közvéleménynek jogukban áll az eljárásra vonatkozó információkat benyújtani az Ügynökségnek, továbbá azt is meghatározza, hogy ezeket az információkat miként kell benyújtani.

(2) A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság értékeli a 107i. cikknek megfelelően az Ügynökséghez beterjesztett ügyet. Az előadó szorosan együttműködik az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága által kinevezett előadóval és az érintett gyógyszerek referencia-tagállamával.

Ennek az értékelésnek az érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultja írásban megjegyzéseket nyújthat be.

Ha az ügy sürgőssége lehetővé teszi, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága közmeghallgatásokat tarthat, amennyiben ezt kellően indokolt esetben – különösen a biztonsági aggály kiterjedésére és komolyságára tekintettel – szükségesnek tartja. A meghallgatásokat az Ügynökség által meghatározottak szerint tartják meg és az európai internetes gyógyszerportálon keresztül jelentik be. A bejelentésben határozzák meg a részvétel módját.

A közmeghallgatáson kellő hangsúlyt fektetnek a gyógyszer terápiás hatására.

Az Ügynökség az érintett felekkel konzultálva megállapítja a közmeghallgatások szervezésére és levezetésére vonatkozó eljárás szabályait, a 726/2004/EK rendelet 78. cikkével összhangban.

Amennyiben egy forgalombahozatali engedély jogosultja vagy bárki más, aki információkat kíván szolgáltatni, az eljárás tárgyához kapcsolódó, bizalmasnak minősülő adatokkal rendelkezik, kérheti, hogy ezeket az adatokat zárt ülésen tárhassa a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság elé.

▼M10

(3) A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság az információk benyújtásától számított 60 napon belül ajánlást tesz, megjelölve az indokokat, amelyeken az ajánlás alapul, kellő mértékben figyelembe véve a gyógyszer terápiás hatását. Az ajánlás megemlíti az eltérő álláspontokat is, és hogy azok min alapulnak. Sürgős esetben az elnök javaslata alapján a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság rövidebb határidőt is elfogadhat. Az ajánlás az alábbiak bármelyikét vagy ezek kombinációját tartalmazza:

a) uniós szinten nincs szükség további értékelésre vagy eljárásra;

b) a forgalombahozatali engedély jogosultjának el kell végeznie az adatok további értékelését, a továbbiakban pedig az értékelés eredményeitől függően kell eljárnia;

c) a forgalombahozatali engedély jogosultjának megbízást kell adnia egy engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatra, a továbbiakban pedig a vizsgálat eredményeinek értékelésétől függően kell eljárnia;

d) a tagállamoknak vagy a forgalombahozatali engedély jogosultjának a kockázatokat minimalizáló intézkedéseket kell tennie;

e) a forgalombahozatali engedélyt fel kell függeszteni, vissza kell vonni, illetve nem szabad megújítani;

f) a forgalombahozatali engedélyt módosítani kell.

Az első albekezdés d) pontjának alkalmazásában az ajánlásban meg kell határozni a kockázatok minimalizálására ajánlott intézkedéseket, valamint a forgalombahozatali engedély tekintetében alkalmazandó feltételeket vagy korlátozásokat.

Amennyiben az első albekezdés f) pontjában említett esetekben ajánlott módosítani vagy kiegészíteni az alkalmazási előírásban, a címkén vagy a betegtájékoztatóban szereplő információkat, az ajánlásnak tartalmaznia kell a módosított vagy kiegészített információk javasolt szövegezését, valamint azt, hogy az alkalmazási előíráson, a címkén vagy a betegtájékoztatón belül hol kell elhelyezni a szövegezést.

107k. cikk

(1) Amennyiben a 107i. cikk (4) bekezdése szerint meghatározott eljárás hatálya nem vonatkozik egyetlen olyan forgalombahozatali engedélyre sem, amelyet a 726/2004/EK rendelet II. címének 1. fejezetében előírt központosított eljárással összhangban adtak meg, a koordinációs csoport a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásának kézhezvételétől számított 30 napon belül elbírálja az ajánlást, és álláspontot fogad el az érintett forgalombahozatali engedélyek fenntartásáról, módosításáról, felfüggesztéséről, visszavonásáról vagy megújításának elutasításáról, amely tartalmazza az elfogadott álláspont végrehajtásának ütemtervét. A koordinációs csoport az elnök javaslata alapján hozzájárulhat a határidő lerövidítéséhez, amennyiben sürgősen kell elfogadni az álláspontot.

(2) Ha a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok konszenzussal állapodnak meg a meghozandó intézkedésekről, az elnök feljegyzi az egyetértést, és azt elküldi a forgalombahozatali engedély jogosultjának és a tagállamoknak. A tagállamok az érintett forgalombahozatali engedély fenntartása, módosítása, felfüggesztése, visszavonása vagy megújításának elutasítása érdekében a megállapodásban meghatározott végrehajtási határidőknek megfelelően elfogadják a szükséges intézkedéseket.

▼M10

Amennyiben megegyeztek a módosításról, a forgalombahozatali engedély jogosultja a megállapított végrehajtási határidőn belül megfelelő módosítási kérelmet nyújt be az illetékes nemzeti hatóságoknak, amely tartalmazza a módosított alkalmazási előírást és betegtájékoztatót.

Ha nem sikerül konszenzusos megállapodást kialakítani, a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok többségének álláspontját továbbítják a Bizottságnak, amely a 33. és a 34. cikkben meghatározott eljárást alkalmazza. A 34. cikk (1) bekezdésétől eltérve azonban a 121. cikk (2) bekezdésében említett eljárást kell alkalmazni.

Amennyiben a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok megállapodása vagy a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok többségének álláspontja eltér a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásától, a koordinációs csoportnak a megegyezéshez vagy a többségi állásponthoz csatolnia kell az eltérések tudományos alapjának részletes magyarázatát az ajánlással együtt.

(3) Amennyiben a 107i. cikk (4) bekezdése szerint meghatározott eljárás hatálya legalább egy olyan forgalombahozatali engedélyre vonatkozik, amelyet a 726/2004/EK rendelet II. címének 1. fejezetében előírt központosított eljárással összhangban adtak meg, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásának kézhezvételétől számított 30 napon belül elbírálja az ajánlást, és véleményt fogad el az érintett forgalombahozatali engedélyek fenntartásáról, módosításáról, felfüggesztéséről, visszavonásáról vagy megújításának elutasításáról. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága az elnök javaslata alapján rövidebb határidőhöz járulhat hozzá, amennyiben sürgősen kell elfogadni a véleményt.

Amennyiben az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának e véleménye eltér a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásától, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának csatolnia kell a véleményéhez az eltérések tudományos alapjának részletes magyarázatát az ajánlással együtt.

(4) Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának a 3. cikkben említett véleménye alapján a Bizottság:

a) a tagállamoknak címzett határozatot hoz a tagállamok által megadott és az ezen szakaszban leírt eljárásban érintett forgalombahozatali engedélyek tekintetében teendő lépésekről; és

b) amennyiben a vélemény szerint hatósági intézkedésekre van szükség, a Bizottság határozatot fogad el a 726/2004/EK rendelet szerint megadott és az ezen szakaszban leírt eljárásban érintett forgalombahozatali engedélyek módosításáról, felfüggesztéséről, visszavonásáról vagy megújításának elutasításáról.

E bekezdés első albekezdésének a) pontjában említett határozat elfogadására és a tagállamok által történő végrehajtására ezen irányelv 33. és 34. cikke alkalmazandó. Ezen irányelv 34. cikkének (1) bekezdésétől eltérve azonban ugyanezen irányelv 121. cikkének (2) bekezdésében említett eljárás alkalmazandó.

▼M10

E bekezdés első albekezdésének b) pontjában említett határozatra a 726/2004/EK rendelet 10. cikke alkalmazandó. Az említett rendelet 10. cikkének (2) bekezdésétől eltérve azonban ugyanazon rendelet 87. cikkének (2) bekezdésében említett eljárás alkalmazandó. Amennyiben a Bizottság ilyen határozatot hoz, ezen irányelv 127a. cikkének értelmében a tagállamoknak címzett határozatot is hozhat.

5. szakasz

Az értékelések közzététele

107l. cikk

Az Ügynökség az európai internetes gyógyszerportálon hozza nyilvánosságra a 107b–107k. cikkben említett végső következtetéseket, ajánlásokat, véleményeket és határozatokat.

4. FEJEZET

Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat felügyelete

107m. cikk

(1) Ez a fejezet a forgalombahozatali engedély jogosultja által önként vagy a 21a. vagy a 22a. cikk értelmében előírt kötelezettség teljesítése céljából kezdeményezett, folytatott vagy finanszírozott, beavatkozással nem járó engedélyezést követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatokra vonatkozik, amelyek magukban foglalják a betegektől vagy egészségügyi szakemberektől történő biztonsági adatok gyűjtését.

(2) Ez a fejezet nem érinti az engedélyezést követő, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálatok résztvevői jólétének és jogainak biztosítására vonatkozó nemzeti és uniós követelményeket.

(3) Vizsgálatok nem folytathatók olyan esetben, amikor a vizsgálat végzése a gyógyszer alkalmazására ösztönöz.

(4) Az egészségügyi szakembereknek az engedélyezést követő, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálatokban való részvételükért nyújtott kifizetéseket az idejük ellentételezésére és a felmerült költségeik megtérítésére kell korlátozni.

(5) Az illetékes nemzeti hatóságok megkövetelhetik a forgalombahozatali engedély jogosultjától, hogy a vizsgálatok helye szerinti tagállamok illetékes hatóságaihoz benyújtsa a vizsgálati tervet és az előrehaladásról szóló jelentéseket.

(6) A forgalombahozatali engedély jogosultja az adatgyűjtés lezárását követő 12 hónapon belül köteles elküldeni a végleges jelentést azon tagállamok illetékes hatóságainak, ahol a vizsgálatot lefolytatták.

(7) A vizsgálat lefolytatásának ideje alatt a forgalombahozatali engedély jogosultja figyelemmel kíséri a kapott adatokat és megvizsgálja az érintett gyógyszer előny/kockázat viszonyára gyakorolt hatásukat.

▼**M10**

A 23. cikkel összhangban a termék engedélyezésének országaiban minden olyan új információt el kell juttatni az illetékes tagállami hatóságokhoz, amelyek befolyásolhatják a gyógyszer előny/kockázat viszonyát.

A második albekezdésben előírt kötelezettség nem érinti a forgalombahozatali engedély jogosultja által a 107b. cikk szerinti időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések révén a vizsgálatok eredményeiről rendelkezésre bocsátott tájékoztatást.

(8) A 107n–107q. cikk kizárólag azokra az (1) bekezdésben említett vizsgálatokra vonatkozik, amelyeket a 21a. vagy a 22a. cikk értelmében előírt kötelezettség következtében végeznek el.

107n. cikk

(1) Minden vizsgálat megkezdése előtt a forgalombahozatali engedély jogosultja a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak benyújtja a vizsgálati terv tervezetét, kivéve az egyetlen tagállamban lefolytatandó vizsgálatok esetét, amikor a tagállam a 22a. cikk szerint kéri a vizsgálatot. Ilyen vizsgálatok esetén a forgalombahozatali engedély jogosultja a vizsgálati terv tervezetét azon tagállam illetékes nemzeti hatóságának nyújtja be, ahol a vizsgálatot lefolytatják.

(2) Az illetékes nemzeti hatóság vagy adott esetben a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság a vizsgálati terv tervezetének benyújtásától számított 60 napon belül kiad

a) egy, a vizsgálati terv tervezetét jóváhagyó levelet;

b) egy részletes indokláson alapuló kifogásoló levelet az alábbi esetek bármelyikében:

   i. ha úgy véli, hogy a vizsgálat lefolytatása gyógyszerhasználatra ösztönöz;

   ii. ha úgy véli, hogy a vizsgálat kialakítása nem teljesíti a vizsgálat célkitűzéseit; vagy

c) egy levelet, amelyben arról értesíti a forgalombahozatali engedély jogosultját, hogy a vizsgálat a 2001/20/EK irányelv hatálya alá tartozó klinikai vizsgálat.

(3) A vizsgálat csak az illetékes nemzeti hatóság vagy adott esetben a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság írásos hozzájárulása után kezdődhet el.

Amennyiben a (2) bekezdés a) pontjában említett írásos hozzájárulás kiadására sor került, a forgalombahozatali engedély jogosultja a vizsgálati tervet továbbítja azon tagállamok illetékes nemzeti hatóságainak, ahol a vizsgálatot lefolytatják, majd a jóváhagyott vizsgálati tervnek megfelelően megkezdődhet a vizsgálat.

▼**M10**

107o. cikk

A vizsgálat megkezdése után a vizsgálati terven végrehajtott bármely jelentős módosítást még végrehajtása előtt be kell nyújtani az illetékes nemzeti hatóságnak vagy adott esetben a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak. Az illetékes nemzeti hatóság vagy adott esetben a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság értékeli a módosításokat és tájékoztatja a forgalombahozatali engedély jogosultját arról, hogy a módosításokat jóváhagyja vagy ellenzi. Szükség esetén a forgalombahozatali engedély jogosultja tájékoztatja azokat a tagállamokat, ahol a vizsgálatokat lefolytatják.

107p. cikk

(1) A vizsgálat befejezését követően a végleges vizsgálati jelentéseket az adatgyűjtés befejezését követő 12 hónapon belül be kell nyújtani az illetékes nemzeti hatóságnak vagy a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak, hacsak az illetékes nemzeti hatóság vagy adott esetben a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság nem mondott le erről írásban.

(2) A forgalombahozatali engedély jogosultja értékeli, hogy a vizsgálat eredményei befolyásolják-e a forgalombahozatali engedélyt, és szükség esetén kérelmet ad be az illetékes nemzeti hatóságoknak a forgalombahozatali engedély módosítására.

(3) A forgalombahozatali engedély jogosultja a végleges vizsgálati jelentéssel együtt elektronikus formában benyújtja az illetékes nemzeti hatóságnak vagy a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak a vizsgálati eredmények kivonatát.

107q. cikk

(1) A vizsgálat eredményei alapján és a forgalombahozatali engedély jogosultjával folytatott konzultációt követően a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásokat tehet a forgalombahozatali engedélyt illetően, megjelölve az indokokat, amelyeken az ajánlások alapulnak. Az ajánlások megemlítik az eltérő álláspontokat is, és azt, hogy azok min alapulnak.

(2) Amennyiben ezen irányelv értelmében a tagállamok által engedélyezett gyógyszer forgalombahozatali engedélyének módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására születnek ajánlások, a koordinációs csoportban képviselt tagállamok az (1) bekezdésben említett ajánlást figyelembe véve álláspontot alakítanak ki a kérdésről, amely tartalmazza az elfogadott álláspont végrehajtásának ütemtervét.

Ha a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok konszenzussal állapodnak meg a meghozandó intézkedésekről, az elnök feljegyzi az egyetértést, és azt elküldi a forgalombahozatali engedély jogosultjának és a tagállamoknak. A tagállamok az érintett forgalombahozatali engedély módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása érdekében a megállapodásban meghatározott végrehajtási ütemtervnek megfelelően elfogadják a szükséges intézkedéseket.

▼M10

Ha a módosításról megegyeznek, a forgalombahozatali engedély jogosultja a megállapított végrehajtási határidőn belül megfelelő módosítási kérelmet nyújt be az illetékes nemzeti hatóságoknak, amely tartalmazza a módosított alkalmazási előírást és betegtájékoztatót.

A megállapodást a 726/2004/EK rendelet 26. cikkével összhangban létrehozott európai internetes gyógyszerportál segítségével nyilvánosságra hozzák.

Ha nem sikerül konszenzusos megállapodást kialakítani, a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok többségének álláspontját továbbítják a Bizottságnak, amely a 33. és a 34. cikkben meghatározott eljárást alkalmazza.

Amennyiben a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok megállapodása vagy a tagállamok többségének álláspontja nincs összhangban a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság ajánlásával, a koordinációs csoportnak csatolnia kell a megegyezéshez vagy a többségi véleményhez az eltérések tudományos alapjának részletes magyarázatát az ajánlással együtt.

5. FEJEZET

Végrehajtás, átruházás és iránymutatás

108. cikk

Az ezen irányelvben előírt farmakovigilancia-tevékenységek elvégzésének összehangolása érdekében a Bizottság végrehajtási intézkedéseket fogad el a 8. cikk (3) bekezdésében, a 101., a 104., a 104a., a 107., a 107a., a 107b., a 107h., a 107n. és a 107p. cikkben megállapított alábbi olyan területekre vonatkozóan, amelyekre farmakovigilancia-tevékenységeket írnak elő:

a) a farmakovigilancia-rendszer törzsdokumentációjának tartalma és naprakészen tartása a forgalombahozatali engedély jogosultja által;

b) minimumkövetelmények az illetékes nemzeti hatóságok és a forgalombahozatali engedély jogosultjának farmakovigilancia-tevékenységét szabályzó minőségi rendszer számára;

c) nemzetközileg elfogadott terminológia, formátumok és szabványok alkalmazása a farmakovigilancia-tevékenységek elvégzése során;

d) az EudraVigilance adatbázisban az adatok követésére alkalmazott minimumkövetelmények, amelyekkel megállapítják, hogy fennállnak-e új vagy megváltozott kockázatok;

e) a tagállamok és a forgalombahozatali engedély jogosultja által a feltételezett mellékhatások elektronikus úton történő továbbításának formátuma és tartalma;

f) az elektronikus formában benyújtott időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések és kockázatkezelési tervek formátuma és tartalma;

g) az engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatokhoz alkalmazott vizsgálati tervek, kivonatok és végleges jelentések formátuma.

▼M10

Az említett intézkedések figyelembe veszik a farmakovigilancia terén végzett nemzetközi harmonizációt, és szükség szerint felülvizsgálják őket a tudományos és műszaki fejlődés figyelembevétele érdekében. Ezen intézkedések elfogadása a 121. cikk (2) bekezdésében említett szabályozási eljárással összhangban történik.

108a. cikk

Az Unión belüli farmakovigilancia-tevékenységek végzésének megkönnyítése érdekében az Ügynökség az illetékes hatóságokkal és egyéb érdekelt felekkel együttműködve elkészíti az alábbiakat:

a) iránymutatás az illetékes hatóságok és a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai számára a helyes farmakovigilancia-gyakorlatokról;

b) tudományos iránymutatás az engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatokról.

108b. cikk

A Bizottság legkésőbb 2015. július 21-én, majd azt követően háromévente jelentést tesz közzé a farmakovigilancia-feladatok tagállamok általi elvégzéséről.

▼B

X. CÍM

AZ EMBERI VÉRBŐL ÉS VÉRPLAZMÁBÓL SZÁRMAZÓ GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ KÜLÖNÖS RENDELKEZÉSEK

▼M1

109. cikk

Az emberi vér és emberi vérplazma gyűjtésére és vizsgálatára az emberi vér és vérkomponensek gyűjtésére, vizsgálatára, feldolgozására, tárolására és elosztására vonatkozó minőségi és biztonsági előírások megállapításáról, valamint a 2001/83/EK irányelv ([1]) módosításáról szóló, 2003. január 27-i 2002/98/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvet kell alkalmazni.

▼B

110. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy elősegítsék a Közösség önellátását emberi vér és vérplazma tekintetében. Ezért ösztönzik az önkéntes és ingyenes véradást, és meghozzák a szükséges intézkedéseket az önkéntes és ingyenes véradásból származó emberi vérből és emberi vérplazmából származó készítmények előállításának és alkalmazásának kifejlesztése érdekében. Ezekről az intézkedésekről tájékoztatják a Bizottságot.

([1]) HL L 33., 2003.2.8, 30. o.

▼B

XI. CÍM

FELÜGYELET ÉS SZANKCIÓK

111. cikk

▼M4

(1) ►M10 Az érintett tagállam illetékes hatósága – az Ügynökséggel együttműködve – ellenőrzésekkel és szükség esetén be nem jelentett ellenőrzésekkel, valamint adott esetben egy hivatalos gyógyszerellenőrző laboratóriumnak vagy erre a célra kijelölt laboratóriumnak a minták vizsgálatának elvégzésére történő felkérésével biztosítja, hogy a gyógyszerek tekintetében irányadó jogszabályi követelményeket betartsák. Az együttműködés keretében megosztják az Ügynökséggel a tervezett és a lefolytatott vizsgálatokkal kapcsolatos információkat. A tagállamok és az Ügynökség együttműködik a harmadik országokban végzett ellenőrzések összehangolásában. ◄

Az illetékes hatóság továbbá végezhet be nem jelentett ellenőrzéseket a kiindulási anyagként szolgáló hatóanyagok gyártóinak a telephelyein vagy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak telephelyein, ha úgy ítéli meg, hogy nem tartják be a 47. cikkben említett helyes gyártási gyakorlat elveit és iránymutatásait. Ezen ellenőrzéseket valamely tagállam, a Bizottság vagy az Ügynökség kérésére is el lehet végezni.

Annak ellenőrzése érdekében, hogy a megfelelőségi tanúsítvány megszerzése érdekében benyújtott adatok megfelelnek-e az Európai gyógyszerkönyv monográfiáinak, az Európai gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezmény ([1]); szerinti, a nómenklatúra és a minőségi normák szabványosításával foglalkozó szerv (Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság) a Bizottsághoz vagy az Ügynökséghez fordulhat, hogy ilyen ellenőrzést kérjen, ha az érintett kiindulási anyag az Európai gyógyszerkönyv valamely monográfiájának tárgyát képezi.

Maga a gyártó külön kérésére az érintett tagállam illetékes hatósága ellenőrzéseket végezhet a kiindulási anyagok gyártójánál.

Ezen ellenőrzéseket az illetékes hivatalos ellenőrök végzik, akiknek jogában áll:

a) a gyógyszerek vagy a kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagok gyártói gyártási vagy kereskedelmi létesítményeit és a gyártási engedély jogosultja által a 20. cikk értelmében ellenőrző vizsgálatok végzésével megbízott bármely laboratóriumot megvizsgálni;

b) mintát venni, többek között azzal a céllal, hogy független vizsgálatokat végezzen egy hivatalos gyógyszerellenőrző laboratórium vagy valamely tagállam által erre a célra kijelölt laboratórium;

c) az ellenőrzés tárgyával kapcsolatos dokumentumokat megvizsgálni, a tagállamokban 1975. május 21-én hatályban lévő rendelkezésekre figyelemmel, amelyek az előállítási módszerre vonatkozó adatok tekintetében korlátozzák ezt a lehetőséget;

([1]) HL L 158., 1994.6.25., 19. o.

▼M10

d) a forgalombahozatali engedély jogosultjának vagy az engedély jogosultja által a IX. címben leírt tevékenységek elvégzésére alkalmazott cégeknek a telephelyeit, nyilvántartásait, dokumentumait és farmakovigilancia-rendszerének törzsdokumentációját ellenőrizni.

▼B

(2) A tagállamok megteszik a megfelelő lépéseket annak érdekében, hogy az immunológiai gyógyszerek előállításakor alkalmazott gyártási folyamatok validáltak legyenek, és hogy biztosítsák az egyes gyártási tételek állandóságát.

▼M10

(3) Az (1) bekezdésben említett minden egyes ellenőrzés után az illetékes hatóság jelentést tesz arról, hogy az ellenőrzött szerv betartja-e a helyes gyártási gyakorlat vagy a helyes forgalmazási gyakorlatok 47. és 84. cikkben meghatározott alapelveit és iránymutatásait, vagy arról, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja betartja-e a IX. címben meghatározott követelményeket.

Az ellenőrzést végző illetékes hatóság közli a jelentések tartalmát az ellenőrzött szervvel.

A jelentés elfogadása előtt az illetékes hatóság lehetőséget ad az ellenőrzött szervnek, hogy észrevételeket nyújtson be.

▼M4

(4) A Közösség és a harmadik országok közötti megállapodások sérelme nélkül, valamely tagállam, a Bizottság vagy az Ügynökség felkérheti a valamely harmadik országban letelepedett gyártót, hogy vesse alá magát az (1) bekezdés szerinti ellenőrzésnek.

(5) Az (1) bekezdés szerinti ellenőrzést követő 90 napon belül a helyes gyártási gyakorlatot igazoló tanúsítványt állítanak ki a gyártó számára, ha az ellenőrzés eredménye azt mutatja, hogy a gyártó betartja a helyes gyártási gyakorlat közösségi jogszabályokban előírt elveit és iránymutatásait.

Ha az ellenőrzéseket az Európai gyógyszerkönyv monográfiáival kapcsolatos tanúsítási eljárás részeként végzik el, tanúsítványt kell kiállítani.

(6) A tagállamok rögzítik az általuk kiadott, helyes gyártási gyakorlatot igazoló tanúsítványokat egy olyan adatbázisban, amelyet az Ügynökség kezel a Közösség nevében.

▼M10

(7) Ha az (1) bekezdés a), b) és c) pontjában említett ellenőrzés során megállapítják, vagy egy gyógyszer vagy hatóanyag forgalmazójának, vagy kiindulási anyagként használt segédanyagok gyártójának az ellenőrzése során kiderül, hogy az ellenőrzött szerv nem tartja be a jogi követelményeket és/vagy a helyes gyártási gyakorlat vagy helyes forgalmazási gyakorlat uniós jogszabályokban előírt elveit és iránymutatásait, az erre vonatkozó információt a (6) bekezdésben említettek szerint rögzítik az uniós adatbázisban.

(8) Ha az (1) bekezdés d) pontjában említett ellenőrzés eredménye az, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja nem a farmakovigilancia-rendszer törzsdokumentációjában leírt farmakovigilancia-rendszernek megfelelően jár el, valamint nem tartja be a IX. cím rendelkezéseit, az érintett tagállam illetékes hatósága felhívja a forgalombahozatali engedély jogosultjának figyelmét a hiányosságokra, és lehetőséget ad számára, hogy benyújtsa észrevételeit.

▼M10

Ilyen esetben az érintett tagállam tájékoztatja a többi tagállamot, az Ügynökséget és a Bizottságot.

Az érintett tagállam indokolt esetben megteszi a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjára hatékony, arányos és visszatartó erejű szankciókat szabjanak ki.

▼B

112. cikk

A tagállamok meghozzák a megfelelő intézkedéseket annak biztosítására, hogy a gyógyszer-forgalombahozatali engedély és adott esetben a gyártási engedély jogosultja bizonyítékokat szolgáltasson arról, hogy 8. cikk (3) bekezdése h) pontjában meghatározott módszereknek megfelelően elvégezték a gyógyszer és/vagy azok összetevőinek ellenőrzését, valamint a szükséges gyártásközi ellenőrzést.

113. cikk

A 112. cikk végrehajtása céljából a tagállamok előírhatják, hogy az immunológiai gyógyszer gyártója adja át az illetékes hatóságnak a megfelelően képesített személy által, az 51. cikknek megfelelően aláírt ellenőrző jelentések másolatát.

114. cikk

(1) Közegészségügyi érdekből a tagállamok előírhatják, hogy:

— az élő kórokozót tartalmazó vakcinák,

— a gyermekek és veszélyeztetett csoportok primer immunizálására használt immunológiai gyógyszerek,

— a közegészségügyi immunizálási programokban használt immunológiai gyógyszerek,

— rendszerint a forgalomba hozatali engedélyben meghatározott átmeneti időszak során az új immunológiai gyógyszerek, illetve új vagy módosított technológiával, vagy egyes gyártók számára új technológiával készülő immunológiai gyógyszerek

forgalomba hozatali engedélyének jogosultja a forgalomba hozatal előtt az ömlesztett áru és/vagy a gyógyszer minden egyes tételéből egy mintát adjon át ►M4 valamely hivatalos gyógyszerellenőrző laboratóriumnak vagy valamely tagállam által az e célra kijelölt laboratóriumnak ◄, kivéve ha egy másik tagállamban gyártott tételt az adott

▼B

tagállam illetékes hatósága előzetesen már megvizsgált, és úgy ítélte meg, hogy az megfelel a jóváhagyott előírásoknak. A tagállamok gondoskodnak arról, hogy ezeket a vizsgálatokat a minták kézhezvételét követően 60 napon belül elvégezzék.

(2) Amennyiben közegészségügyi érdekből egy tagállam jogszabályai alapján szükséges, az illetékes hatóságok előírhatják, hogy az emberi vérből vagy emberi vérplazmából származó gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének jogosultja a forgalomba hozatal előtt az ömlesztett áru és/vagy a gyógyszer minden egyes tételéből egy mintát adjon át ►M4 valamely hivatalos gyógyszerellenőrző laboratóriumnak vagy valamely tagállam által az e célra kijelölt laboratóriumnak ◄, kivéve ha egy másik tagállamban gyártott tételt az adott tagállam illetékes hatósága előzetesen már megvizsgálta, és úgy ítélte meg, hogy az megfelel a jóváhagyott előírásoknak. A tagállamok gondoskodnak arról, hogy ezeket a vizsgálatokat a minták kézhezvételét követően 60 napon belül elvégezzék.

115. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy az emberi vérből és vérplazmából származó gyógyszerek elkészítése során alkalmazott gyártási és tisztítási folyamatok validáltak legyenek, az egyes gyártási tételek minősége azonos legyen, és a technológiai fejlettségétől függően ne tartalmazzanak vírusos fertőzést. Ennek érdekében a gyártók értesítik az illetékes hatóságokat az emberi vérből és vérplazmából származó, a kórokozó vírusok terjesztésére alkalmas gyógyszerek eltávolítására vagy csökkentésére alkalmazott módszerről. A kérelemnek a 19. cikk alapján történő elbírálása során, illetve a forgalomba hozatali engedély kiállítását követően az illetékes hatóság az ömlesztett áru és/vagy a gyógyszer minden egyes tételéből egy mintát adhat át az állami laboratóriumnak vagy az e célra kijelölt laboratóriumnak.

▼M10

116. cikk

Az illetékes hatóságok felfüggesztik, visszavonják vagy módosítják a forgalombahozatali engedélyt, ha úgy ítélik meg, hogy a gyógyszer károsnak bizonyul vagy nincs terápiás hatása, vagy az előny/kockázat viszony nem kedvező, illetve mennyiségi és minőségi összetétele nem felel meg a megadottaknak. A terápiás hatás hiányának kell tekinteni, ha megállapítják, hogy a gyógyszerrel nem érhető el terápiás eredmény.

A forgalombahozatali engedélyt akkor is felfüggeszthetik, visszavonhatják vagy módosíthatják, ha a 8., a 10. vagy a 11. cikkben előírt, a kérelem alátámasztására benyújtott adatok pontatlanok, vagy nem módosították őket a 23. cikknek megfelelően, vagy ha a 21a., 22. vagy 22a. cikkben említett feltételeket vagy kötelezettségeket nem teljesítették, illetve ha nem végezték el a 112. cikkben említett ellenőrzést.

▼B

117. cikk

▼M4

(1) A 116. cikkben előírt intézkedések sérelme nélkül, a tagállamok megteszik a szükséges intézkedéseket annak érdekében, hogy megtiltsák a gyógyszer szállítását, és kivonják a gyógyszert a forgalomból, ha úgy ítélik meg, hogy:

▼M10

a) a gyógyszernek káros hatása van; vagy

▼M4

b) nincs terápiás hatása; vagy

▼M10

c) az előny/kockázat viszony nem kedvező; vagy

▼M4

d) mennyiségi és minőségi összetétele nem felel meg a megadottaknak; vagy

e) a gyógyszer és/vagy annak összetevőinek ellenőrzését, illetve a gyártási folyamat közbenső fázisában szükséges ellenőrzést nem végezték el, vagy ha nem felel meg az egyéb, a gyártási engedély kiállításával kapcsolatos követelményeknek vagy kötelezettségeknek.

▼B

(2) Az illetékes hatóság csak a vitatott tételekre vonatkozóan alkalmazhatja a termék szállításának tilalmát és forgalomból történő kivonását.

▼M10

(3) Az illetékes hatóság az olyan gyógyszer esetében, amelynek az (1) és (2) bekezdéssel összhangban a szállítását megtiltották, vagy piacról bevonták, kivételes körülmények között átmeneti ideig engedélyezheti, hogy a gyógyszerrel már kezelt betegeknek továbbra is adják a gyógyszert.

▼B

118. cikk

(1) Az illetékes hatóság felfüggeszti vagy visszavonja a készítmények egy típusára vagy az összes készítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyt, ha a 41. cikkben megállapított követelmények bármelyike már nem teljesül.

(2) A 117. cikkben meghatározott intézkedéseken kívül az illetékes hatóságok felfüggeszthetik a gyógyszerek gyártását vagy a harmadik országból származó gyógyszerek behozatalát, illetve felfüggeszthetik vagy visszavonhatják a készítmények egy típusára vagy az összes készítményre vonatkozó gyártási engedélyt, ha a 42., 46., 51., illetve 112. cikket nem tartják be.

▼M4

119. cikk

E cím rendelkezéseit kell alkalmazni a homeopátiás gyógyszerekre is.

▼B

XII. CÍM

ÁLLANDÓ BIZOTTSÁG

▼M7

120. cikk

A Bizottság elfogadja az I. melléklet tudományos és technikai fejleményekhez történő igazításához szükséges módosításokat. Az ezen irányelv nem alapvető fontosságú elemeinek módosítására irányuló ilyen intézkedéseket a 121. cikk (2a) bekezdésében említett, ellenőrzéssel történő szabályozási bizottsági eljárással összhangban kell elfogadni.

▼M4

121. cikk

(1) A Bizottság munkáját az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények állandó bizottsága (a továbbiakban: állandó bizottság) segíti a kereskedelem technikai akadályainak felszámolásáról szóló irányelveknek a műszaki fejlődéshez történő hozzáigazításában.

(2) Az e bekezdésre történő hivatkozás esetén az 1999/468/EK határozat 5. és 7. cikkét kell alkalmazni, tekintettel annak 8. cikke rendelkezéseire.

Az 1999/468/EK határozat 5. cikkének (6) bekezdésében előírt időszak három hónap.

▼M7

(2a) Az e bekezdésre történő hivatkozáskor az 1999/468/EK határozat 5a. cikkének (1)–(4) bekezdéseit, valamint 7. cikkét kell alkalmazni, 8. cikkének rendelkezéseire is figyelemmel.

▼M4

(3) Az e bekezdésre történő hivatkozás esetén az 1999/468/EK határozat 4. és 7. cikkét kell alkalmazni, tekintettel annak 8. cikke rendelkezéseire.

Az 1999/468/EK határozat 4. cikkének (3) bekezdésében előírt időszak egy hónap.

▼M7

(4) Az állandó bizottság eljárási szabályzatát közzé kell tenni.

▼M10

121a. cikk

(1) A Bizottságot 2011. január 20-át követő ötéves időszakra felhatalmazást kap a 22b. cikkben említett felhatalmazáson alapuló jogi aktusok elfogadására. A Bizottság legkésőbb 6 hónappal az ötéves időszak vége előtt jelentést készít a felhatalmazásról. Amennyiben az Európai Parlament vagy a Tanács nem vonja vissza a 121b. cikknek megfelelően, a felhatalmazás automatikusan meghosszabbodik a korábbival megegyező időtartammal.

(2) A Bizottság a felhatalmazáson alapuló jogi aktus elfogadását haladéktalanul és egyidejűleg értesíti arról az Európai Parlamentet és a Tanácsot.

(3) A felhatalmazáson alapuló jogi aktusok elfogadására vonatkozó, Bizottságra ruházott hatáskör gyakorlásának feltételeit a 121b. és 121c. cikk határozza meg.

▼M10

121b. cikk

(1) Az Európai Parlament vagy a Tanács bármikor visszavonhatja a 22b. cikkben említett felhatalmazást.

(2) A felhatalmazás visszavonásával kapcsolatos döntés meghozatala érdekében belső eljárást indító intézmény a végleges határozat meghozatala előtt megfelelő határidőn belül tájékoztatja a másik intézményt és a Bizottságot arról, hogy mely felhatalmazások visszavonásáról és milyen indokok alapján kíván határozni.

(3) A visszavonásról szóló határozat megszünteti az abban meghatározott felhatalmazást. A határozat haladéktalanul, vagy a benne megjelölt későbbi napon lép hatályba. A határozat nem érinti a már hatályban lévő felhatalmazáson alapuló jogi aktusok érvényességét. A határozatot az Európai Unió Hivatalos Lapjában ki kell hirdetni.

121c. cikk

(1) Az Európai Parlament vagy a Tanács az értesítés napját követő két hónapos határidőn belül kifogást emelhet a felhatalmazáson alapuló jogi aktus ellen.

Az Európai Parlament vagy a Tanács kezdeményezésére e határidő két hónappal meghosszabbodik.

(2) Amennyiben az (1) bekezdésben említett határidő leteltéig sem az Európai Parlament, sem a Tanács nem emelt kifogást, a felhatalmazáson alapuló jogi aktust ki kell hirdetni az Európai Unió Hivatalos Lapjában, és az a benne megállapított napon hatályba lép.

Ha az Európai Parlament és a Tanács egyaránt arról tájékoztatta a Bizottságot, hogy nem emel kifogást, a felhatalmazáson alapuló jogi aktust a határidő letelte előtt ki lehet hirdetni az Európai Unió Hivatalos Lapjában, és az a határidő letelte előtt hatályba léphet.

(3) Ha az Európai Parlament vagy a Tanács az (1) bekezdésben említett határidőn belül kifogást emel a felhatalmazáson alapuló jogi aktus ellen, az nem lép hatályba. A felhatalmazáson alapuló jogi aktus ellen kifogást emelő intézmény a kifogást megindokolja.

▼B

XIII. CÍM

ÁLTALÁNOS RENDELKEZÉSEK

▼M4

122. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a megfelelő intézkedéseket annak biztosítására, hogy az illetékes hatóságok közöljék egymással azokat az információkat, amelyek a 40. és 77. cikkben említett engedélyekre, a 111. cikk (5) bekezdésében említett tanúsítványokra vagy a forgalombahozatali engedélyekre vonatkozó követelmények betartásának biztosításához szükségesek.

▼M10

(2) Indokolt kérésre a tagállamok elektronikus úton megküldik a 111. cikk (3) bekezdésében említett jelentéseket a másik tagállam illetékes hatóságának vagy az Ügynökségnek.

▼M4

(3) A 111. cikk (1) bekezdésével összhangban levont következtetések érvényesek az egész Közösségben.

▼M4

Kivételes esetben azonban, ha valamely tagállam közegészségügyi okok miatt nem tudta elfogadni a 111. cikk (1) bekezdése alapján végzett ellenőrzés során levont következtetéseket, az adott tagállam haladéktalanul tájékoztatja erről a Bizottságot és az Ügynökséget. Az Ügynökség tájékoztatja erről az érintett tagállamokat.

Amennyiben a Bizottság értesül erről a véleménykülönbségről, az érintett tagállamokkal való konzultációt követően felkérheti az eredeti ellenőrzést végző ellenőrt egy új ellenőrzés lefolytatására; az ellenőrt a nézeteltérésben részt nem vevő tagállamok két másik ellenőre kísérheti.

▼B

123. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a megfelelő intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy a forgalomba hozatali engedély kiállítására, elutasítására vagy visszavonására, illetve a forgalomba hozatali engedély visszavonásáról vagy visszautasításáról szóló döntéseik módosítására, egy termék szállításának tilalmára, vagy a termék piaci forgalomból való kivonására vonatkozó döntéseiket azok indoklásával együtt haladéktalanul az Ügynökség tudomására hozzák.

(2) A forgalomba hozatali engedély jogosultját kötelezik arra, hogy haladéktalanul értesítse az érintett tagállamokat azokról a lépésekről, amelyeket egy gyógyszer forgalmazásának felfüggesztése vagy a piaci forgalomból való kivonása érdekében tett, és megadja azok indoklását is, ha az intézkedések a gyógyszer hatásával vagy a közegészségügy védelmével kapcsolatosak. A tagállamok gondoskodnak arról, hogy ezekről az információkról az Ügynökség értesüljön.

(3) A tagállamok gondoskodnak arról, hogy az (1) és (2) bekezdés alapján hozott azon intézkedésekről, amelyek befolyásolhatják a közegészségügy védelmét harmadik országokban, haladéktalanul értesítsék az Egészségügyi Világszervezetet, és ezeket az információkat közöljék az Ügynökséggel.

▼M10

(4) Az Ügynökség évente közzéteszi azon gyógyszerek listáját, melyek esetében a forgalombahozatali engedélyt elutasították, visszavonták vagy felfüggesztették, amelyek forgalmazását betiltották vagy amelyeket a piacról visszavontak.

▼B

124. cikk

A tagállamok közlik egymással azokat az információkat, amelyek a Közösségben gyártott és forgalmazott homeopátiás gyógyszerek minőségének és ártalmatlanságának biztosításához szükségesek, és különösen a 122. és a 123. cikkben említett információkat.

125. cikk

A tagállamok illetékes hatóságai részletesen megindokolják az ezen irányelv alapján hozott döntéseiket.

Döntéseikről a hatályban lévő jogszabályok alapján előírt jogorvoslat, valamint a jogorvoslat benyújtására vonatkozó határidő megadásával tájékoztatják az érintett felet.

▼M4

A forgalombahozatali engedélyek megadásáról vagy visszavonásáról szóló határozatokat nyilvánosan hozzáférhetővé kell tenni.

▼B

126. cikk

Egy gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét az ebben az irányelvben meghatározott indokok kivételével nem lehet elutasítani, felfüggeszteni vagy visszavonni.

A 117. és a 118. cikkben meghatározott indokok kivételével nem lehet felfüggeszteni a gyógyszerek gyártását vagy harmadik országból származó gyógyszerek behozatalát, nem lehet betiltani a gyógyszerek szállítását, illetve nem lehet azokat kivonni a forgalomból.

▼M4

126a. cikk

(1) Amennyiben valamely gyógyszerre ezzel az irányelvvel összhangban még egyetlen tagállamban sem adtak ki forgalombahozatali engedélyt vagy arra irányuló folyamatban lévő kérelem sincs, akkor a tagállamok az említett gyógyszer forgalomba hozatalát alapos közegészségügyi okok alapján is engedélyezhetik.

▼M10

(2) Amennyiben valamely tagállam él ezzel a lehetőséggel, megtesz minden szükséges intézkedést annak biztosítása érdekében, hogy ezen irányelv előírásai, különösen az V., a VI., a VIII., a IX. és a XI. címben említett követelmények teljesüljenek. A tagállamok határozhatnak úgy, hogy a 63. cikk (1) és (2) bekezdését nem alkalmazzák az (1) bekezdés értelmében engedélyezett gyógyszerekre.

(3) A forgalombahozatali engedély megadása előtt a tagállam

a) értesíti a forgalombahozatali engedély jogosultját azon tagállamban, amelyben az érintett gyógyszert engedélyezték, az érintett termékre vonatkozó forgalombahozatali engedély e cikk alapján történő megadására vonatkozó javaslatról;

b) kérheti illetékes hatóságát, hogy nyújtsa be a 21. cikk (4) bekezdésében említett értékelő jelentés és az érintett gyógyszerre vonatkozó hatályos forgalombahozatali engedély egy példányát. Amennyiben az adott tagállam illetékes hatóságától ezt kérik, a hatóság a kérelem kézhezvételétől számított 30 napon belül benyújtja az értékelő jelentés és az érintett gyógyszerre vonatkozó hatályos forgalombahozatali engedély egy példányát.

▼M4

(4) A Bizottság a nyilvánosság számára hozzáférhető nyilvántartást készít az (1) bekezdés alapján engedélyezett gyógyszerekről. A tagállamok értesítik a Bizottságot, ha engedélyeznek valamely gyógyszert az (1) bekezdés alapján, vagy ha az engedély érvényességi ideje az (1) bekezdés alapján lejár, illetve közlik a forgalombahozatali engedély jogosultjának nevét vagy cégnevét és állandó lakcímét. A Bizottság ennek megfelelően módosítja a gyógyszerek nyilvántartását és a nyilvántartást a honlapján hozzáférhetővé teszi.

(5) A Bizottság legkésőbb 2008. április 30-ig jelentést nyújt be az Európai Parlamentnek és a Tanácsnak e rendelkezés alkalmazásáról azzal a céllal, hogy javaslatot tegyen a szükséges módosításokra.

▼M4

126b. cikk

A függetlenség és az átláthatóság garantálása érdekében a tagállamok biztosítják, hogy az engedélyek kiadásáért felelős illetékes hatóságok munkatársainak, előadóknak és a gyógyszerek engedélyezésében és felülvizsgálatában érintett szakértőknek ne legyenek olyan pénzügyi vagy egyéb érdekeltségei a gyógyszeriparban, amelyek pártatlanságukat befolyásolhatnák. E személyek évente nyilatkoznak pénzügyi érdekeltségeikről.

A tagállamok biztosítják továbbá, hogy az illetékes hatóság nyilvánosan hozzáférhetővé tegye saját és bizottságai eljárási szabályzatát, üléseinek napirendi pontjait és az ülésekről készült jegyzőkönyveket, továbbá a meghozott határozatokat, a szavazások adatait és a szavazáshoz fűzött indoklásokat, beleértve a kisebbségi véleményeket is.

▼B

127. cikk

(1) A gyártó, az exportőr vagy egy importáló harmadik ország hatóságainak kérésére a tagállamok igazolják, hogy a gyógyszer gyártója gyártási engedéllyel rendelkezik. Az igazolások kiállításakor a tagállamok betartják a következő feltételeket:

a) figyelembe veszik az Egészségügyi Világszervezet érvényes közigazgatási intézkedéseit;

b) a területükön már engedélyezett, kivitelre szánt gyógyszerek esetében rendelkezésre bocsátják a 21. cikknek megfelelően jóváhagyott alkalmazási előírást.

(2) Amennyiben a gyártó nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, akkor az (1) bekezdésben említett igazolás kiállításáért felelős hatóságoknak átad egy nyilatkozatot arról, miért nem áll a rendelkezésére forgalomba hozatali engedély.

▼M10

127a. cikk

Amennyiben valamely gyógyszert a 726/2004/EK rendelettel összhangban kell engedélyezni, és az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága a véleményében olyan, a fenti rendelet 9. cikke (4) bekezdésének c), ca), cb) vagy cc) pontjában előírtak szerinti feltételeket vagy korlátozásokat említ, amelyeket ajánlott betartani, a fenti feltételek vagy korlátozások végrehajtása céljából a Bizottság a tagállamoknak címzett határozatot fogadhat el az ezen irányelv 33. és 34. cikkének megfelelően.

▼M4

127b. cikk

A tagállamok gondoskodnak megfelelő rendszerről a fel nem használt vagy lejárt gyógyszerek begyűjtésére.

▼B

XIV. CÍM

ZÁRÓ RENDELKEZÉSEK

128. cikk

A II. melléklet A. részében felsorolt irányelvekkel módosított 65/65/EGK, 75/318/EGK, 75/319/EGK, 89/342/EGK, 89/343/EGK, 89/381/EGK, 92/25/EGK, 92/26/EGK, 92/27/EGK, 92/28/EGK és a 92/73/EGK irányelvek a végrehajtásukra megállapított, a II. melléklet B. részében található határidőkkel kapcsolatos tagállami kötelezettségek sérelme nélkül hatályukat vesztik.

A hatályát vesztett irányelvekre való hivatkozásokat az erre az irányelvre való hivatkozásnak tekintik, és a III. melléklet megfelelési táblázatának megfelelően értelmezik.

129. cikk

Ez az irányelv az *Európai Közösségek Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

130. cikk

Ennek az irányelvnek a tagállamok a címzettjei.

▼M2

I. MELLÉKLET

GYÓGYSZEREK VIZSGÁLATÁRA VONATKOZÓ ANALITIKAI, FARMAKOTOXIKOLÓGIAI ÉS KLINIKAI ELŐÍRÁSOK ÉS JEGYZŐKÖNYVEK

TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés és általános elvek

I. rész: A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié szabványos követelményei

1. 1. fejezet: Adminisztratív adatok

1.1. Tartalomjegyzék

1.2. Bejelentőlap

1.3. A termékjellemzők összefoglalója, címkézés és betegtájékoztató

1.3.1. A termékjellemzők összefoglalója

1.3.2. Címkézés és betegtájékoztató

1.3.3. Makettek és mintapéldányok

1.3.4. A tagállamokban már jóváhagyott termékek tulajdonságainak összefoglalója

1.4. Tájékoztatás a szakértőkről

1.5. Különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelmények

1.6. Környezeti hatásvizsgálat

2. 2. fejezet: Összefoglalók

2.1. Általános tartalomjegyzék

2.2. Bevezetés

2.3. Általános minőségi összefoglaló

2.4. Nem klinikai áttekintés

2.5. Klinikai áttekintés

2.6. Nem klinikai összefoglaló

2.7. Klinikai összefoglaló

3. 3. fejezet: A kémiai és/vagy biológiai hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó kémiai, gyógyszerészeti és biológiai információ

3.1. Formátum és megjelenítés

3.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

3.2.1. Hatóanyag(ok)

3.2.1.1. Általános adatok, valamint a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok

3.2.1.2. A hatóanyag(ok) gyártási folyamata

3.2.1.3. A hatóanyag(ok) jellemzése

3.2.1.4. A hatóanyag(ok) ellenőrzése

3.2.1.5. Referenciaszabványok vagy -anyagok

3.2.1.6. A hatóanyag tartálya és ennek záróeleme

3.2.1.7. A hatóanyag(ok) stabilitása

3.2.2. A kész gyógyszer

3.2.2.1. A kész gyógyszer leírása és összetétele

3.2.2.2. Gyógyszerészeti fejlesztés

3.2.2.3. A kész gyógyszer gyártásának folyamata

3.2.2.4. A segédanyagok ellenőrzése

3.2.2.5. A kész gyógyszer ellenőrzése

3.2.2.6. Referenciaszabványok vagy -anyagok

3.2.2.7. A kész gyógyszer tartálya és ennek záróeleme

3.2.2.8 A kész gyógyszer stabilitása

4. 4. fejezet: nem klinikai jelentések

4.1. Formátum és megjelenés

4.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

4.2.1. Farmakológia

▼M2

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikológia

5. 5. fejezet: Klinikai vizsgálati jelentések

5.1. Formátum és megjelenés

5.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

5.2.1. Jelentések biogyógyszerészeti vizsgálatokról

5.2.2. Jelentések humán biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról

5.2.3. Jelentések humán farmakokinetikai vizsgálatokról

5.2.4. Jelentések humán farmakodinámiás vizsgálatokról

5.2.5. Hatékonysági és biztonságossági vizsgálatokról szóló jelentések

5.2.5.1. Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai vizsgálatokról

5.2.5.2. Nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokról szóló jelentések, egynél több vizsgálat adatainak elemzéséről szóló vizsgálati jelentések és egyéb klinikai vizsgálati jelentések

5.2.6. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatokról szóló jelentések

5.2.7. Esetjelentő űrlapok és adatlapok

II. rész: Konkrét forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dossziék és követelmények

1. Jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás

2. Alapvetően hasonló gyógyszerek

3. Különleges esetekben megkövetelt további adatok

4. Alapvetően hasonló biológiai gyógyszerek

5. Rögzített összetételű gyógyszerek

6. Kivételes körülmények között benyújtott kérelmek dokumentációja

7. Vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek

III. rész: Különleges gyógyszerek

1. Biológiai gyógyszerek

1.1. Vérplazmából származó gyógyszerek

1.2. Vakcinák

2. Radioaktív gyógyszerek és prekurzorok

2.1. Radioaktív gyógyszerek

2.2. Radioizotóp-prekurzorok izotópos jelölés céljára

3. Homeopátiás gyógyszerek

4. Növényi eredetű gyógyszerek

5. Ritka betegségek gyógyszerei

IV. rész: Fejlett terápiás gyógyszerkészítmények

1. Bevezetés

2. Fogalommeghatározások

2.1. Génterápiás gyógyszer

2.2. Szomatikus sejtterápiás gyógyszer

3. A 3. modullal kapcsolatos különleges követelmények

3.1. A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

3.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

3.2.1. Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok

3.2.1.1. Rekombináns nukleinsav-szekvenciá(ka)t vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(oka)t vagy vírus(oka)t tartalmazó génterápiás gyógyszer

3.2.1.2. Genetikailag módosított sejteket tartalmazó génterápiás gyógyszer

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼M2

3.2.1.5.

3.2.2. Különleges követelmények

3.3. A szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

3.3.1. Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok

3.3.2. Különleges követelmények

3.3.2.1. Alapanyagok:

3.3.2.2. Gyártási folyamat:

3.3.2.3. A tulajdonságok leírása és az ellenőrzési stratégia

3.3.2.4. Segédanyagok

3.3.2.5. Fejlesztési vizsgálatok

3.3.2.6. Referenciaanyagok

3.4. Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre vonatkozó különleges követelmények

3.4.1. Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerkészítmények az 1394/2007/EK rendelet 7. cikke szerint

3.4.2. Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének d) pontjában meghatározott kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmények

4. A 4. modullal kapcsolatos különleges követelmények

4.1. A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

4.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

4.2.1. Farmakológia

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikológia

4.3. A szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

4.3.1. Farmakológia

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toxikológia

5. Az 5. modullal kapcsolatos különleges követelmények

5.1. A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

5.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

5.2.1. Humán farmakokinetikai vizsgálatok

5.2.2. Humán farmakodinamikai vizsgálatok

5.2.3. Biztonsági vizsgálatok

5.3. A szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

5.3.1. Szomatikus sejtterápiás gyógyszerek, amelyek esetében az eljárás módja a meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul

5.3.2. A szomatikus sejtterápiás gyógyszerek komponenseinek biodisztribúciója, perzisztenciája és hosszú távon sikeres beültetése

5.3.3. Biztonsági vizsgálatok

5.4. A módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különös követelmények

5.4.1. Farmakokinetikai vizsgálatok

5.4.2. Farmakodinamikai vizsgálatok

5.4.3. Biztonsági vizsgálatok

▼M2

Bevezetés és általános elvek

(1) A 8. cikk és 10. cikk (1) bekezdése értelmében a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmhez csatolandó adatokat és dokumentumokat az e mellékletben megfogalmazott követelményekkel összhangban kell bemutatni, követve a Bizottság által közzétett következő iránymutatásokat: A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben, 2B kötet, A kérelmezőknek szóló közlemények, Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek, A dosszié formája és tartalma, közös műszaki dokumentum (CTD).

(2) Az adatokat és dokumentumokat öt részben kell benyújtani: az 1. rész tartalmazza az Európai Közösség meghatározott közigazgatási adatait; a 2. rész tartalmazza a minőségi, nem klinikai és klinikai összefoglalókat, a 3. rész tartalmazza a vegyi, gyógyszerészeti és biológiai információt, a 4. rész tartalmazza a nem klinikai jelentéseket, az 5. rész pedig a klinikai tanulmányok jelentéseit. E felépítés által egységes formátum valósul meg minden ICH ([1]) régióban (Európai Közösség, Amerikai Egyesült Államok, Japán). Az öt résznek szigorúan be kell tartania a fent említett A kérelmezőknek szóló közlemények című anyag 2B kötetében részletezett formát, tartalmat és számozási rendszert.

(3) A kérelem CTD szerinti Európai Közösségi felépítése mindenfajta forgalomba hozatali engedély kérelmezésére vonatkozik, tekintet nélkül az alkalmazandó eljárásra (azaz hogy központi, kölcsönösen elismert vagy nemzeti), illetve arra, hogy teljes körű vagy rövidített kérelmezési eljáráson alapulnak-e. Egyaránt vonatkozik mindenfajta termékre, beleértve az újszerű vegyi anyagokat (new chemical entity, NCE), radioaktív gyógyszereket, vérplazmaszármazékokat, vakcinákat, növényi eredetű gyógyszereket stb.

(4) A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem összeállításánál a kérelmezőknek figyelembe kell venniük az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek minőségére, biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó, a Törzskönyvezett gyógyszerkészítmények Bizottsága (CPMP) által elfogadott és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség (EMEA) által kiadott tudományos iránymutatásokat, valamint az egyéb, A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben című kiadvány különböző köteteiben a Bizottság által kiadott, gyógyszerekre vonatkozó közösségi iránymutatásokat.

(5) A dosszié minőségi részére (vegyi, gyógyszerészeti és biológiai) az Európai Gyógyszerkönyv minden monográfiája vonatkozik, beleértve az általános monográfiákat és az általános fejezeteket is.

(6) A gyártási folyamatnak meg kell felelnie az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások megállapításáról szóló 91/356/EGK bizottsági irányelv ([2]) követelményeinek, valamint a helyes gyártási gyakorlat alapelveinek és iránymutatásainak, amelyeket a Bizottság tett közzé A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben című kiadvány 4. kötetében.

(7) Minden, az érintett gyógyszer értékelése szempontjából lényeges információt szerepeltetni kell a kérelemben, akár kedvezőek, akár kedvezőtlenek a termékre nézve. Különösen meg kell adni minden lényeges részletet bármilyen, a gyógyszerre vonatkozó befejezetlen vagy abbamaradt farmakotoxikológiai vagy klinikai vizsgálatról vagy kísérletről, és/vagy a kérelem körén kívül eső terápiás javallatokra vonatkozó befejezett kísérletről.

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezése műszaki követelményeinek harmonizálásról szóló nemzetközi konverencia).

([2]) HL L 193., 1991.7.17., 30. o.

▼M2

(8) Minden, az Európai Közösségen belül végzett klinikai kísérletnél be kell tartani az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvet ([1]). Ahhoz, hogy valamely kérelem elbírálásánál figyelembe lehessen venni az Európai Közösségen kívül végzett klinikai kísérletet az olyan gyógyszerekkel, amelyeket az Európai Közösségben való felhasználására szántak, a helyes klinikai gyakorlat és etikai elvek vonatkozásában olyan elvet kell kialakítani, megvalósítani és azok alapján jelenteni, amelyek egyenértékűek a 2001/20/EK irányelv rendelkezéseivel. A kísérleteket olyan etikai elvekkel összhangban kell elvégezni, amelyek például a Helsinki Nyilatkozatban is megjelennek.

(9) A nem klinikai (farmakotoxikológiai) vizsgálatokat a helyes laboratóriumi gyakorlat alapelveinek alkalmazására és annak a vegyi anyagokkal végzett kísérleteknél történő alkalmazásának ellenőrzésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 87/18/EGK ([2]), valamint a helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) ellenőrzéséről és felülvizsgálatáról szóló 88/320/EGK tanácsi irányelvben ([3]) megállapított rendelkezésekkel összhangban kell elvégezni.

(10) A tagállamoknak azt is biztosítaniuk kell, hogy minden, állatokon végzett kísérlet összhangban legyen a kísérleti és egyéb tudományos célokra felhasznált állatok védelmére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1986. november 24-i 86/609/EGK tanácsi irányelvvel.

(11) A haszon/kockázat értékelés felügyelete érdekében minden olyan új információt, amely az eredeti kérelemben nem volt benne, valamint a farmakovigilanciával kapcsolatos összes információt be kell nyújtani az illetékes hatóságnak. A forgalomba hozatali engedély kiadását követő bárminemű, a dossziéban foglalt adatokat érintő módosítást be kell nyújtani az illetékes hatóságnak, az 1084/2003/EK ([4]) és az 1085/2003/EK ([5]) bizottsági rendelet követelményeivel, illetve megfelelő esetben a vonatkozó tagállami rendelkezésekkel, valamint a Bizottságnak A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben című kiadványa 9. kötetében foglalt követelményekkel összhangban.

E melléklet négy részre tagolódik:

— az I. rész ismerteti a kérelem formáját, a termékjellemzők összefoglalását, a termék címkézését, betegtájékoztatóját és a kérelem előírásszerű bemutatásának követelményeit (1–5. fejezet),

— a II. rész eltérést biztosít „Különös kérelmek” esetén, azaz a jól megalapozott gyógyászati felhasználás, lényegében hasonló termékek, rögzített kombinációk, hasonló biológiai termékek, kivételes körülmények és vegyes (részben szakirodalommal, részben saját vizsgálatokkal alátámasztott) kérelmek esetén,

— a III. rész „Konkrét kérelmi követelményekkel” foglalkozik, biológiai gyógyszerek (vérplazma-törzsadatok; vakcinaantigén-törzsadatok), radioaktív gyógyszerek, homeopátiás gyógyszerek, növényi eredetű gyógyszerek és ritka betegségek gyógyszerei tekintetében,

([1]) HL L 121., 2001.5.1., 34. o.
([2]) HL L 15., 1987.1.17., 29. o.
([3]) HL L 145., 1988.6.11., 35. o.
([4]) HL L 159., 2003.06.27., 1. o
([5]) HL L 159., 2003.06.27., 24. o

▼M2

— A IV. rész „Az új terápiák gyógyszereivel” foglalkozik, és konkrét követelményeket fogalmaz meg a génterápiában alkalmazott gyógyszerekre (humán autológ vagy allogén, illetve xenogén rendszerek használata), valamint emberi és állati eredetű sejtterápiás gyógyszerekre és xenogén transzplantációs gyógyszerekre.

I. RÉSZ

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELEMHEZ SZÜKSÉGES DOSSZIÉ SZABVÁNYOS KÖVETELEMÉNYEI

1. I. FEJEZET: ADMINISZTRATÍV ADATOK

1.1. **Tartalomjegyzék**

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez benyújtott dosszié 1–5. fejezetéhez teljes tartalomjegyzéket kell mellékelni.

1.2. **Bejelentőlap**

Az engedélykérelem tárgyát képező gyógyszert név és hatóanyaga(i) neve szerint be kell azonosítani, megadva a gyógyszerformát, az alkalmazás módját, az erősséget, a tartály fajtáját, beleértve a csomagolást is.

Meg kell adni a kérelmező nevét és címét, a gyártók nevét és címét és a különböző gyártási szakaszokban érintett helyszíneket (beleértve a végtermék gyártóját és a hatóanyag(ok) gyártóját vagy gyártóit is), valamint megfelelő esetben az importőr nevét és címét.

A kérelmezőnek meg kell határoznia a kérelem típusát is, minta megadása esetén jeleznie kell, hogy milyen mintákat ad.

Az adminisztratív adatokhoz mellékletben kell csatolni a 40. cikkben meghatározott gyártási engedély másolatait az összes olyan állam felsorolásával, ahol az engedélyt már megadták, minden termékjellemző-összefoglalás másolatát a 11. cikkel összhangban, aszerint, ahogyan azt a tagállamok jóváhagyták, az összes olyan állam felsorolásával, ahol engedély iránti kérelmet nyújtottak be.

Amint azt a bejelentőlap vázolja, a kérelmezőnek többek között meg kell határoznia: a kérelem tárgyát képező gyógyszert, a kérelem jogalapját, a forgalomba hozatali engedély javasolt jogosultját és a gyártót vagy gyártókat, valamint információt a ritka betegségek gyógyszereiről, tudományos tanácsról és gyermekgyógyászati fejlesztési programokról.

1.3. **A termékjellemzők összefoglalója, címkézés és a betegtájékoztató**

1.3.1. *A termékjellemzők összefoglalója*

A kérelmezőnek javaslatot kell tennie a termékjellemzők összefoglalójára a 11. cikkel összhangban.

1.3.2. *Címkézés és betegtájékoztató*

A közvetlen és a külső csomagolásra javasolt címkézés, valamint a betegtájékoztató javasolt szövegét meg kell adni. Ennek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek címkézéséről szóló V. cím (63. cikk) alatt, valamint a betegtájékoztatóban (59. cikk) felsorolt kötelező pontokkal összhangban kell eleget tenni.

1.3.3. *Makettek és mintapéldányok*

A kérelmezőnek mintapéldányt és/vagy makettet kell beadnia az érintett gyógyszer közvetlen és külső csomagolásáról, címkéiről és betegtájékoztatóiról.

▼M2

1.3.4. *A tagállamokban már jóváhagyott termékek tulajdonságainak összefoglalója*

A bejelentőlap adminisztratív adataihoz csatolni kell a termékjellemzők valamennyi összefoglalóját a 11. és 21. cikkel összhangban, a tagállamok által jóváhagyott módon, valamint azon államok felsorolását, ahol kérelmet nyújtottak be.

1.4. **Tájékoztatás a szakértőkről**

A 12. cikk (2) albekezdésével összhangban a szakértőknek részletes jelentést kell adniuk a forgalomba hozatali dossziét képező dokumentumokkal és adatokkal kapcsolatos észrevételeikről, különösen a 3., 4., 5. fejezet tekintetében (vegyi, gyógyszerészeti és biológiai dokumentáció, illetve nem klinikai és klinikai dokumentáció). A szakértőknek foglalkozniuk kell a gyógyszerkészítménnyel és az állatokon és embereken végzett vizsgálatok minőségére vonatkozó kritikus pontokkal is, illetve az értékelésben ki kell térniük minden, az értékelés szempontjából releváns adatra.

E követelmények teljesítése érdekében egy általános minőségi összefoglalót, egy nem klinikai áttekintést (állatokon végzett vizsgálatok adatai) és klinikai áttekintést kell benyújtani, amelyeket a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié 2. fejezetében kell elhelyezni. A szakértők által aláírt nyilatkozatot a szakértők iskolai végzettségéről, képesítéséről és szakmai gyakorlatáról szóló rövid tájékoztatóval együtt az 1. fejezetben kell bemutatni. A szakértőknek megfelelő műszaki vagy szakmai képesítéssel kell rendelkezniük. Nyilatkozni kell a szakértő és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról is.

1.5. **Különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelmények**

A különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelményekkel e melléklet II. része foglalkozik.

1.6. **Környezeti hatásvizsgálat**

Ahol ez indokolt, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmekhez csatolni kell az esetleges környezeti veszélyek kockázatának értékelését, amelyeket a gyógyszer felhasználása és/vagy ártalmatlanítása a környezetre jelenthet, és javaslatot kell tenni megfelelő címkézési rendelkezésre. A géntechnológiával módosított szervezetek környezetbe történő szándékos kibocsátásáról és a 90/220/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2001. március 12-i 2001/18/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv ([1]) 2. cikke értelmében foglalkozni kell a genetikailag módosított szervezeteket (GMO-kat) tartalmazó, azokból felépülő gyógyszerek környezetbe kibocsátásával kapcsolatos környezeti kockázatokkal.

A környezeti kockázatokkal kapcsolatos adatokat az 1. fejezet függelékében kell megjeleníteni.

Az adatokat a 2001/18/EK irányelv rendelkezéseivel összhangban kell bemutatni, tekintetbe véve a Bizottság által kiadott, a fent említett irányelv alkalmazásával kapcsolatos útmutatót is.

Az adatoknak a következőkből kell állnia:

— bevezetés,

— másolat a genetikailag módosított szervezetek kutatási és fejlesztési célú szándékos környezetbe juttatásának írásos engedélyezéséről a 2001/18/EK irányelv B. része szerint,

— a 2001/18/EK irányelv II - IV. melléklete alapján kért adatok, beleértve a kimutatás és meghatározás módszereit, valamint a genetikailag módosított szervezet egyedi kódját, illetve minden olyan további adatot a GMO-ról vagy termékről, ami a környezeti hatásvizsgálat során lényeges lehet;

([1]) HL L 106., 2001.4.17., 1. o.

▼M2

— a 2001/18/EK irányelv III. és IV. mellékletében meghatározott adatok alapján a 2001/18/EK irányelv II. mellékletének rendelkezései alapján készült környezeti hatásvizsgálatról szóló (environmental risk assessment report = ERA) jelentés,

— a fenti adatok és az ERA figyelembevételével megfelelő környezeti hatásvizsgálatot javasoló következtetés, amely a GMO-ra és a szóban forgó termékre tartalmazza a forgalomba hozatalt követő felügyeleti tervet, és minden olyan különleges adatot, amelynek meg kell jelennie a termékjellemzők összefoglalójában, a címkén és a betegtájékoztatóban,

— megfelelő intézkedések a nyílvánosság tájékoztatására.

Mellékelni kell a szerző keltezéssel ellátott aláírását, tájékoztatást a szerző iskolai végzettségéről, képesítéséről és szakmai gyakorlatáról, valamint nyilatkozatot a szerző és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról.

2. 2. FEJEZET: ÖSSZEFOGLALÓK

E fejezet célja összefoglalni a kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokat, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéja 3., 4. és 5. fejezetében bemutatott nem klinikai és klinikai adatokat, valamint megadni ezen irányelv 21. cikkében ismertetett jelentéseket/áttekintéseket.

A kritikus pontokkal is foglalkozni kell és elemezni kell azokat. Tényszerű összefoglalót kell adni, táblázatos formátumban is. A jelentésekben kereszthivatkozásokat kell megadni a táblázatos formátumokra vagy a 3. fejezetben (kémiai, gyógyszerészeti és biológiai dokumentáció), a 4. fejezetben (nem klinikai dokumentáció) és az 5. fejezetben (klinikai dokumentáció) bemutatott fő dokumentációban szereplő információkra.

A 2. fejezetben foglalt információt A kérelmezőknek szóló közlemények 2. kötetében ismertetett formai, tartalmi és számozási rendszerrel összhangban kell bemutatni. Az áttekintéseknek és összefoglalóknak meg kell felelniük az alábbiakban ismertetett alapelveknek és követelményeknek:

2.1. **Általános tartalomjegyzék**

A 2. fejezetnek tartalmaznia kell a 2–5. fejezetben benyújtott tudományos dokumentáció tartalomjegyzékét.

2.2. **Bevezetés**

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem tárgyát képező gyógyszer gyógyszerészeti besorolására, hatásmódjára és javasolt klinikai felhasználására vonatkozó adatokat be kell nyújtani.

2.3. **Általános minőségi összefoglaló**

A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokhoz kapcsolódó információ áttekintését az általános minőségi összefoglalóban kell megadni.

A minőségi szempontból kritikus paramétereket és problémákat hangsúlyozni kell, valamint az indoklást is azon esetekben, ahol a vonatkozó iránymutatásoktól eltérnek. E dokumentum a 3. fejezetben bemutatott megfelelő részletes adatok alkalmazási körét és felépítését követi.

2.4. **Nem klinikai áttekintés**

A gyógyszer állatokon/in vitro végzett nem klinikai vizsgálatának integrált és kritikus kiértékelése szükséges. Ez magában foglalja a vizsgálati stratégia, valamint a vonatkozó iránymutatásoktól való eltérés kifejtését és indoklását.

A biológiai gyógyszerek kivételével a szennyeződéseknek és bomlástermékeknek, valamint azok esetleges gyógyszerészeti és toxikológiai hatásának az értékelését is mellékelni kell. Ki kell térni a nem klinikai vizsgálatok során használt vegyület és a forgalomba hozandó gyógyszer kiralitása, kémiai formája és szennyeződési profilja közötti bármilyen eltérés jelentőségére.

▼M2

Biológiai gyógyszerek esetében a nem klinikai vizsgálatokban, klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozandó gyógyszerben használt anyagok összehasonlíthatóságát is értékelni kell.

Minden új segédanyagot meghatározott biztonságossági értékelésnek kell alávetni.

A gyógyszer nem klinikai vizsgálatokkal kimutatott jellemzőit meg kell határozni, és ki kell fejteni a felismerésnek az emberi klinikai felhasználásra szánt gyógyszer biztonságosságával kapcsolatos jelentőségét.

2.5. **Klinikai áttekintés**

A klinikai áttekintés célja kritikus elemzést adni a klinikai összefoglalóban és az 5. fejezetben foglalt klinikai adatokról. A gyógyszer klinikai fejlesztésének megközelítését, beleértve a kritikus vizsgálat tervezetét, a vizsgálattal kapcsolatos döntéseket meg kell adni, valamint le kell írni a vizsgálatok elvégzésének módját is.

A klinikai leletek rövid áttekintését is meg kell adni, beleértve a lényeges korlátozásokat, valamint a klinikai vizsgálatok következtetésein alapuló előny/kockázat értékelést. Magyarázatot kell adni arra, hogy a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó megállapítások miként támasztják alá a javasolt dózist és az indikációt, valamint értékelést arról, hogy a termékjellemzők összessége és más megközelítések hogyan optimalizálják az előnyöket és minimalizálják a kockázatokat.

A fejlesztés során felmerült hatékonysági és biztonságossági problémákra és megoldatlan problémákra magyarázatot kell adni.

2.6. **Nem klinikai összefoglaló**

Az állatokon/in vitro végzett farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok eredményeit tényszerű szöveges értékelésben és táblázatos összefoglalóban szükséges közölni, amelyeket az alábbi sorrendben kell megjeleníteni:

— Bevezetés

— Farmakológia: szöveges összefoglaló

— Farmakológia: táblázatos összefoglaló

— Farmakokinetika: szöveges összefoglaló

— Farmakokinetika: táblázatos összefoglaló

— Toxikológia: szöveges összefoglaló

— Toxikológia: táblázatos összefoglaló.

2.7. **Klinikai összefoglaló**

A gyógyszerre vonatkozó, az 5. fejezetben található klinikai adatok részletes, tényszerű összefoglalóját is meg kell adni. Ennek tartalmaznia kell az összes bio-gyógyszerészeti vizsgálat, klinikai farmakológiai vizsgálat, valamint a klinikai hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó vizsgálatok eredményeit. Az egyedi vizsgálatok szinopszisa is szükséges.

Az összefoglaló klinikai adatokat az alábbi sorrendben kell bemutatni:

— Bio-gyógyszerészeti és kapcsolódó analitikai módszerek összefoglalása

— Klinikai farmakológiai vizsgálatok összefoglalása

— Klinikai hatékonysági vizsgálatok összefoglalása

— Klinikai biztonságossági vizsgálatok összefoglalása

— Egyedi vizsgálatok szinopszisa

▼M2

3. 3. FEJEZET: A KÉMIAI ÉS/VAGY BIOLÓGIAI HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ KÉMIAI, GYÓGYSZERÉSZETI ÉS BIOLÓGIAI ADATOK

3.1. **Formátum és megjelenítés**

A 3. fejezet általános felépítése a következő:

— Tartalomjegyzék

— Az összes adat

— *Hatóanyag*

Általános adatok

— Nómenklatúra

— Szerkezet

— Általános tulajdonságok

Gyártás

— Gyártó(k)

— A gyártási folyamat és folyamatellenőrzések leírása

— Anyagellenőrzés

— Kritikus lépések és közbenső termékek ellenőrzése

— Folyamatok validálása és/vagy értékelése

— Gyártási folyamat fejlesztése

Jellemzés

— Szerkezeti és egyéb jellemzők megvilágítása

— Szennyeződések

A hatóanyag ellenőrzése

— Specifikáció

— Analitikai eljárások

— Az analitikai eljárások validálása

— Gyártási tétel elemzése

— Specifikáció indoklása

Referenciaszabványok vagy anyagok

Tartály és záróeleme

Stabilitás

— Stabilitási összefoglalók és következtetések

— Jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyv és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalás

— Stabilitási adatok

— *Kész gyógyszer*

A gyógyszer leírása és összetétele

Gyógyszerészeti fejlesztés

— A gyógyszer összetevői

— Hatóanyag

— Segédanyagok

— A gyógyszer

— Összetétel kialakítása

▼M2

— Többletmennyiségek

— Fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságok

— Gyártási folyamat fejlesztése

— Tartály és záróeleme

— Mikrobiológiai tulajdonságok

— Kompatibilitás

Gyártás

— Gyártó(k)

— Gyártási tétel összetétele

— A gyártási folyamat és a folyamatellenőrzések leírása

— Kritikus lépések és közbenső termékek ellenőrzése

— A folyamat validálása és/vagy értékelése

Segédanyagok ellenőrzése

— Specifikáció

— Analitikai eljárások

— Az analitikai eljárások validálása

— A specifikációk indoklása

— Emberi vagy állati eredetű segédanyagok

— Új segédanyagok

A kész gyógyszer ellenőrzése

— Specifikáció(k)

— Analitikai eljárások

— Analitikai eljárások validálása

— Gyártási tételek elemzése

— Szennyeződések jellemzése

— Specifikáció(k) indoklása

Referenciaszabványok vagy anyagok

Tartály és záróeleme

Stabilitás

— Stabilitási összefoglaló és következtetések

— Jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyv és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalás

— Stabilitási adatok

— *Függelékek*

— Létesítmények és berendezések (csak biológiai gyógyszereknél)

— A járulékos ágensek biztonságosságának értékelése

— Segédanyagok

— *Kiegészítő információk az Európai Közösségen belül*

— A folyamat validálásának rendszere

— Orvostechnikai eszköz

▼M2

— Alkalmassági bizonyítvány(ok)

— Állati és/vagy emberi eredetű anyagokat tartalmazó, vagy azokat gyártási folyamatuk során felhasználó gyógyszerek (TSE eljárás)

— Szakirodalmi referenciák

3.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

(1) A megadandó kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatoknak mind a hatóanyag(ok) mind a kész gyógyszer tekintetében tartalmazniuk kell minden lényeges információt: a fejlesztésről, a gyártási folyamatról, a jellemzésről és a tulajdonságokról, a minőségellenőrzési műveletekről és követelményekről, a stabilitásról, valamint tartalmazniuk kellk a kész gyógyszer összetételének és kiszerelésének leírását.

(2) Az adatok két fő csoportját kell megadni, egyrészt a hatóanyagok, másrészt a kész gyógyszer tekintetében.

(3) E fejezetnek ezen felül részletes információt kell szolgáltatnia a hatóanyag(ok) gyártási műveletei során felhasznált kiindulási és nyersanyagokról, valamint a kész gyógyszer összetételében foglalt segédanyagokról.

(4) A hatóanyag és a kész gyógyszer gyártása és ellenőrzése során alkalmazott valamennyi eljárást és módszert kellő részletességgel szükséges ismertetni ahhoz, hogy az illetékes hatóság által kért kontrollvizsgálatok során megismételhetők legyenek. Valamennyi vizsgálati eljárásnak meg kell felelnie a tudományos fejlődés adott időpontban elért állapotának, és valamennyit validálni kell. A validálási vizsgálatok eredményeit meg kell adni. Az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő vizsgálati eljárások esetében e leírást az érintett monográfiá(k)ra és általános fejezet(ek)re vonatkozó pontos hivatkozás helyettesítheti.

(5) Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáit kell alkalmazni valamennyi abban megjelenő anyagra, készítményre és gyógyszerformára. Egyéb anyagok tekintetében valamennyi tagállam megkövetelheti saját nemzeti gyógyszerkönyvének tiszteletben tartását.

Mindazonáltal ha egy, akár az Európai Gyógyszerkönyvben, akár valamely tagállam gyógyszerkönyvében szereplő kiindulási anyag olyan módszerrel készült, amely nagy valószínűséggel a gyógyszerkönyvi monográfiában nem szabályozott szennyeződéseket hagyhatott hátra benne, e szennyeződésekről és a megengedett felső határaikról nyilatkozni kell, és a megfelelő vizsgálati eljárást ismertetni kell. Azokban az esetekben, ahol az akár az Európai Gyógyszerkönyvben, akár valamely tagállam gyógyszerkönyvében foglalt előírások elégtelennek bizonyulhatnak a kiindulási anyag minőségének szavatolására, az illetékes hatóságok további, megfelelőbb előírásokat is kérhetnek a forgalomba hozatali engedély jogosultjától. Az illetékes hatóságoknak értesíteniük kell a szóban forgó gyógyszerkönyvért felelős hatóságokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell adnia a szóban forgó gyógyszerkönyvért felelős hatóságoknak az állítólagos elégtelenségre vonatkozó részleteket és az alkalmazott további előírásokat.

Az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő analitikai eljárások esetében e leírást valamennyi vonatkozó részben a monográfiá(k)ra és általános fejezet(ek)re való megfelelő, pontos hivatkozásokkal kell helyettesíteni.

▼M2

(6) Azokban az esetekben, amikor a kiindulási és nyersanyagok, hatóanyag(ok) vagy segédanyag(ok) leírása nem szerepel sem az Európai Gyógyszerkönyvben, sem a tagállamok gyógyszerkönyveiben, akkor elfogadható, ha valamely harmadik ország gyógyszerkönyvi monográfiájának felelnek meg. Ebben az esetben a kérelmező benyújtja a monográfia egy másolatát, és megfelelő esetben mellékeli hozzá a monográfiában szereplő analitikai eljárások validálását, valamint szükség esetén a fordítást is.

(7) Ha a hatóanyag és/vagy egy kiindulási vagy nyersanyag, vagy a segédanyag(ok) az Európai Gyógyszerkönyv egyik monográfiájának tárgyát képezik, a kérelmező folyamodhat alkalmassági bizonyítványért, amelyet, ha az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság azt kiállította, be kell mutatnia e fejezet vonatkozó részében. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának ilyen alkalmassági bizonyítványai alkalmasnak tekinthetőek az e fejezetben ismertetett megfelelő részek lényeges adatainak kiváltására. A gyártónak írásban kell biztosítékot adnia a kérelmező részére, hogy az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által megadott alkalmassági bizonyítvány kiállítása óta nem módosult a gyártási folyamat.

(8) Valamely világosan meghatározott hatóanyagnál a hatóanyag gyártója vagy a kérelmező gondoskodik arról, hogy

i. a gyártási folyamat részletes leírását;

ii. a gyártás során végzett minőségellenőrzést;és

iii. a folyamat validálását

a hatóanyag gyártója külön dokumentumban, hatóanyag-törzsadatként közvetlenül az illetékes hatóságoknak nyújtsa be.

Ebben az esetben azonban a gyártónak meg kell adnia a kérelmező részére minden olyan adatot, amely a kérelmező számára szükséges lehet ahhoz, hogy felelősséget vállaljon a gyógyszerért. A gyártónak a kérelmező részére írásban kell megerősítenie, hogy minden egyes gyártási tételnél szavatolja a konzisztenciát, és nem módosítja a gyártási folyamatot vagy az előírásokat a kérelmező tájékoztatása nélkül. Az ilyen változásokra vonatkozó kérelmet alátámasztó dokumentumokat és adatokat az illetékes hatóságoknak kell benyújtani; e dokumentumokat és adatokat a kérelmezőnek is meg kell adni, ha ezek a hatóanyag-törzsadatok nyílvános részét érintik.

(9) A szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére vonatkozó konkrét intézkedések (kérődzőktől származó anyagok): a gyártási folyamat minden egyes lépésénél a kérelmezőnek bizonyítania kell a felhasznált anyagok megfelelőségét a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálására című iránymutatással. Az iránymutatásnak való megfelelőség igazolása megoldható azzal, hogy előnyös esetben az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által kiadott alkalmassági bizonyítványt nyújtanak be az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára, vagy tudományos adatokkal támasztják alá ezt a megfelelőséget.

(10) A járulékos ágenseknél a járulékos ágensekkel való esetleges fertőződés kockázatának értékelésére vonatkozó információt is szolgáltatni kell, akár vírus, akár nem vírus eredetű hatóanyagokról van szó, mint azt a vonatkozó iránymutatások, valamint az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános monográfiája és általános fejezete előírja.

▼M2

(11) A gyógyszer gyártási folyamatának és ellenőrzési műveleteinek egyes fázisaiban felhasznált valamennyi különleges készüléket és berendezést megfelelő részletességgel ismertetni kell.

(12) Ahol ez helyénvaló, és ha szükséges, meg kell adni az orvostechnikai eszközökön feltüntetett, közösségi jogszabályok által előírt CE jelzést.

Külön figyelmet kell szentelni a következő elemeknek:

3.2.1. *Hatóanyag(ok)*

3.2.1.1. Általános adatok, valamint a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok

a) Információt kell szolgáltatni a hatóanyag nómenklatúrájáról, beleértve az ajánlott nemzetközi szabadnevet (INN), az európai gyógyszerkönyvi nevet, ha lényeges, illetve a kémiai nev(ek)et.

A szerkezeti képletet, beleértve a relatív és abszolút sztereokémiát, összegképletet és a relatív molekulatömeget is meg kell adni. A biotechnológiai gyógyszereknél megfelelő esetben meg kell adni a sematikus aminosav-szekvenciát és a molekulatömeget.

Mellékelni kell a hatóanyag fizikai-kémiai és egyéb lényeges tulajdonságainak felsorolását, biológiai gyógyszereknél a biológiai aktivitást is.

b) E mellékletben kiindulási anyagok alatt értendők mindazon anyagok, amelyekből a hatóanyagot gyártják vagy kivonják.

Biológiai gyógyszereknél kiindulási anyag alatt értendő minden biológiai eredetű anyag, mint például mikroorganizmusok, növényi vagy állati eredetű szervek és szövetek, emberi vagy állati eredetű sejtek vagy testnedvek (beleértve a vért vagy vérplazmát), valamint a biotechnológiai sejtalkotók (sejtszubsztumok, akár rekombinánsok, akár nem, beleértve az őssejteket is).

A biológiai gyógyszer olyan termék, melynek hatóanyaga biológiai anyag. A biológiai anyag olyan anyag, amelyet biológiai forrásból állítanak elő vagy abból vonják ki, és amely jellemzéséhez és minőségének meghatározásához fizikai, kémiai és biológiai vizsgálatok kombinációjára van szükség, előállítási folyamatával és annak ellenőrzésével együtt. Biológiai gyógyszereknek minősülnek a következők: immunológiai gyógyszerek és emberi vérből és vérplazmából származó gyógyszerek az 1. cikk (4) és (10) bekezdésében szereplő fogalommeghatározás szerint; a 2309/93/EGK rendelet melléklete A. részének hatálya alá tartozó gyógyszerek; valamint e melléklet IV. részében meghatározott új terápiák gyógyszerei.

Minden olyan egyéb anyag, amely hatóanyag(ok) gyártásánál vagy kivonásánál használatos, de amelyekből nem közvetlenül vonják ki a hatóanyagot, nyersanyagnak minősül, mint például a reagensek, táptalajok, magzati borjúszérum, adalékok, kromatográfiában használatos pufferek, stb.

3.2.1.2. A hatóanyag(ok) gyártási folyamata

a) A hatóanyag gyártási folyamatának leírása képviseli a kérelmező elkötelezettségét a hatóanyag gyártása iránt. A gyártási folyamat és folyamatellenőrzések megfelelő leírásához megfelelő információt kell szolgáltatni az Ügynökség által kiadott iránymutatásban foglaltak szerint.

▼M2

b) Fel kell sorolni minden, a hatóanyag(ok) gyártásához szükséges anyagot, annak feltüntetésével, hogy az egyes anyagokat a folyamatnak pontosan mely részében használják fel. Adatokkal kell szolgálni ezen anyagok minőségéről és ellenőrzéséről. Olyan adatokat kell megadni, amelyek bizonyítják, hogy az anyagok megfelelnek a felhasználásuk céljára vonatkozó előírásoknak.

Fel kell sorolni a nyersanyagokat, s ezek minőségét és ellenőrzéseit is dokumentálni kell.

Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, valamint a gyártásban és vizsgálatban érintett valamennyi javasolt létesítmény vagy előállítási helyszín nevét, címét és felelősségét fel kell tüntetni.

c) Biológiai gyógyszerekre az alábbi többletkövetelmények alkalmazandóak.

Ismertetni és dokumentálni kell a kiindulási anyagok eredetét és fejlesztési folyamatát.

Az állati szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére foganatosított konkrét intézkedések vonatkozásában a kérelmezőnek bizonyítania kell a felhasznált anyagok megfelelőségét a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálására című iránymutatással.

Sejtbankok felhasználásakor be kell mutatni, hogy a sejtek jellemzői annyi átoltás után is változatlanok maradtak, amennyire a gyártás folyamán kerül sor.

Az oltócsíra-alapanyagrendszert, sejtbankokat, egyesített vér-és plazmakészletet, valamint a többi biológiai eredetű anyagot, és ha lehetséges, azon alapanyagokat, amelyekből a fentiek származnak, a járulékos ágensek jelenléte szempontjából ellenőrizni kell.

Amennyiben az esetlegesen patogén járulékos ágensek jelenléte elkerülhetetlen, a megfelelő anyagot csak akkor szabad felhasználni, ha a további feldolgozással biztosítják ezek eltávolítását és/vagy inaktiválását, e folyamatot validálni kell.

Lehetőség szerint a vakcina előállítását oltócsíra-alapanyagrendszerre és meglévő sejtbankokra kell alapozni. A baktériumokból és vírusokból származó vakcináknál a fertőző ágens tulajdonságait be kell mutatni az oltócsírán. Ezen kívül az élő ágenst tartalmazó vakcináknál a gyengítő tulajdonságok stabilitását is be kell mutatni az oltócsírán; amennyiben e bizonyíték nem elégséges, a gyengítő tulajdonságokat a gyártás stádiumában is be kell mutatni.

Az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszereknél ismertetni és dokumentálni kell az alapanyag eredetét, kinyerésének, szállításának és tárolásának kritériumait és az azokkal kapcsolatos eljárásokat az e melléklet III. részében megállapított rendelkezésekkel összhangban.

Ismertetni kell a gyártási létesítményeket és berendezéseket.

d) Megfelelő esetben ismertetni kell az összes kritikus fázisban végzett vizsgálatot és alkalmazott elfogadási kritériumot, valamint meg kell adni a közbenső termék minőségére és ellenőrzésére, a folyamatok validálására és/vagy validálási vizsgálataira vonatkozó információkat.

e) Amennyiben az esetlegesen patogén járulékos ágensek jelenléte elkerülhetetlen, a megfelelő anyagot csak akkor szabad felhasználni, ha a további feldolgozással biztosítják ezek eltávolítását és/vagy inaktiválását, és e folyamatot validálni kell a vírusbiztonságosság értékelésével foglalkozó részben.

▼M2

f) A gyártási folyamatban a fejlesztés során és/vagy a hatóanyag gyártásának helyszínén végrehajtott lényeges módosítások leírását és magyarázatát is meg kell adni.

3.2.1.3. A hatóanyag(ok) jellemzése

Meg kell adni a hatóanyag(ok) szerkezetét és egyéb jellemzőit ismertető adatokat.

A hatóanyag(ok) szerkezetét fizikai-kémiai és/vagy immunkémiai és/vagy biológiai módszerek által kell megerősíteni, valamint a szennyezőanyagokra vonatkozó információt is meg kall adni.

3.2.1.4. A hatóanyag(ok) ellenőrzése

A hatóanyag(ok) rutinellenőrzésénél használatos előírásokra vonatkozó részletes információt, ezen előírások választásának indoklását, valamint elemzési módszereit és validálásukat is meg kell adni.

A fejlesztés során gyártott egyedi gyártási tételeken végzett ellenőrzés eredményeit is meg kell adni.

3.2.1.5. Referenciaszabványok vagy -anyagok

Szükséges a referenciakészítmények és szabványok azonosítása és részletes ismertetése. Megfelelő esetben az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagait kell alkalmazni.

3.2.1.6. A hatóanyag tartálya és ennek záróeleme

A tartály és ennek záróeleme leírását és előírásait meg kell adni.

3.2.1.7. A hatóanyag(ok) stabilitása

a) Az elvégzett vizsgálatok és felhasznált jegyzőkönyvek típusait és a vizsgálatok eredményét össze kell foglalni.

b) A stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, beleértve az adatok előállításánál használt analitikai eljárásokra és az eljárások validálására vonatkozó információt is megfelelő formátumban kell bemutatni.

c) Jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyvet és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalást is meg kell adni.

3.2.2. *A kész gyógyszer*

3.2.2.1. A kész gyógyszer leírása és összetétele

A kész gyógyszer leírását és összetételét meg kell adni. Az információnak tartalmaznia kell a kész gyógyszer gyógyszerformájának és összetételének leírását, a kész gyógyszer valamennyi összetevőjével és azok egységenkénti mennyiségével együtt, valamint az alábbi összetevők funkcióját:

— hatóanyag(ok),

— a segédanyagok összetevője vagy összetevői, tekintet nélkül arra, hogy milyen természetűek vagy milyen mennyiségben felhasználtak, beleértve a színezőanyagokat, tartósítószereket, adjuvánsokat, stabilizátorokat, sűrítőanyagokat, emulgálószereket, ízesítő- és aromaanyagokat, stb.,

— a gyógyszer külső bevonatának a beteg által megemésztendő vagy neki másképpen beadandó összetevői (kapszulák, zselatinkapszulák, végbélkúpok, drazsék, filmbevonatú tabletták stb.),

▼M2

— ezen adatokat ki kell egészíteni a tartály típusára és adott esetben ennek záróelemére vonatkozó információval, valamint azon eszközökre vonatkozó részletekkel, amelyek a felhasználás vagy beadás megkönnyítésére a gyógyszerkészítménnyel együtt kerülnek kiszerelésre.

A gyógyszerek összetevőinek leírásához használandó „szokásos terminológia” a 8. cikk (3) bekezdése c) pontja egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül a következőket jelenti:

— az Európai Gyógyszerkönyvben, illetve annak hiányában valamely tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében szereplő anyagok esetében a szóban forgó monográfia főcíme, amely hivatkozik az érintett gyógyszerkönyvre,

— egyéb anyagok esetében az Egészségügyi Világszervezet által ajánlott, nemzetközi szabadnév (INN), illetve ennek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azon anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve,

— színezőanyagok esetén a gyógyszerekhez hozzáadható színezőanyagokra vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló, 1977. december 12-i 78/25/EGK tanácsi irányelvnek ([1]) és/vagy az élelmiszerekben felhasználandó színezékekről szóló, 1994. június 30-i 94/36/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek ([2]) megfelelő „E”-kód.

A kész gyógyszerekben található hatóanyagok „mennyiségi összetételének” megadásához a kérdéses gyógyszerformától függően minden egyes hatóanyag tekintetében meg kell határozni a biológiai aktivitási egységek számát vagy tömegét, adagolási egységenként vagy tömeg-, illetve térfogategységenként.

A vegyületek vagy származékok formájában jelen lévő hatóanyagokat a „tiszta össztömegük”, és szükség esetén, illetve ha ez lényeges, az egyes aktív vegyületek vagy a teljes molekulában kifejezett anyagok tömegével jellemzik.

Azon gyógyszerek esetében, amelyek hatóanyagára valamely tagállamban először nyújtottak be forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, a só vagy hidrát hatóanyagok mennyiségét rendszerint a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömege alapján adják meg. A tagállamokban az ezt követően engedélyezett gyógyszerek esetében e hatóanyagok mennyiségi összetételét a továbbiakban ilyen módon kell megadni.

A molekulárisan nem meghatározható anyagok esetében a biológiai aktivitás egységét használják. Amennyiben az Egészségügyi Világszervezet nemzetközi biológiai aktivitási egységet határozott meg, akkor ezt kell használni. Amennyiben nem létezik ilyen nemzetközi egység, a biológiai aktivitási egységet úgy fejezik ki, hogy az egyértelmű információt adjon az anyag aktivitásáról, s ehhez, ahol lehet, az Európai Gyógyszerkönyv egységeit alkalmazzák.

([1]) HL L 11., 1978.1.14., 18. o.
([2]) HL L 237., 1994.9.10., 13. o.

▼M2

3.2.2.2. Gyógyszerészeti fejlesztés

E rész azon fejlesztési vizsgálatokkal kapcsolatos információkat tárgyalja, amelyek azt hivatottak megállapítani, hogy a gyógyszerforma, az összetétel, a gyártási folyamat, a tartály és ennek záróeleme, a mikrobiológiai jellemzők és a felhasználási utasítások megfelelnek-e a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjában meghatározott felhasználási szándéknak.

Az e fejezetben ismertetett vizsgálatok különböznek az előírásoknak megfelelően végzett rutinvizsgálatoktól. Azonosítani és ismertetni kell az elkészítés és a folyamati jellemzők paramétereit, amelyek befolyásolhatják a gyártási tételek újbóli előállíthatóságát, a gyógyszer hatását és minőségét. Megfelelő esetben további alátámasztó adatokra is hivatkozni kell a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dosszié 4. fejezete (Nem klinikai vizsgálati jelentések) és 5. fejezete (Klinikai vizsgálati jelentések) ide vonatkozó részeinél.

a) Dokumentálni kell a hatóanyag és a segédanyagok kompatibilitását, valamint a hatóanyag kulcsfontosságú fizikai-kémiai jellemzőit, amelyek befolyásolhatják a késztermék minőségét, vagy kombinált termékek esetében a különböző hatóanyagok egymás közötti kompatibilitását.

b) Dokumentálni kell a segédanyagok kiválasztását, különösen egyes funkcióik és koncentrációjuk vonatkozásában.

c) Meg kell adni a késztermék fejlesztésének leírását, figyelembe véve javasolt felhasználási módot és használatot.

d) Meg kell indokolni az összetétel(ek)ben előforduló többletmennyiségeket.

e) Ami a fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságokat illeti, tárgyalni és dokumentálni kell minden, a késztermék hatása szempontjából releváns paramétert.

f) Ismertetni kell a gyártási folyamat kiválasztását és optimalizálását, valamint a fontos klinikai tételek előállításánál alkalmazott gyártási folyamat(ok) és a javasolt kész gyógyszer gyártási folyamata közötti különbségeket.

g) Dokumentálni kell a késztermék tárolásánál, szállításánál és felhasználásánál alkalmazott tartály és záróelem alkalmasságát. Szükség lehet a gyógyszer és a tartály esetleges kölcsönhatásának figyelembevételére.

h) Nem steril és steril termékek vonatkozásában az adagolási forma mikrobiológiai jellemzőinek összhangban kell lenniük az Európai Gyógyszerkönyv előírásaival, és aszerint kell ezeket dokumentálni.

i) Ahhoz, hogy megfelelő támogató információ álljon rendelkezésre a címkézéshez, dokumentálni kell a késztermék kompatibilitását a rekonstitúciós hígítóval (hígítókkal) vagy az adagoló eszközökkel.

3.2.2.3. A kész gyógyszer gyártásának folyamata

a) A 8. cikk (3) bekezdésének d) pontja szerinti forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt, a gyártás módszerére vonatkozó leírást oly módon kell megfogalmazni, hogy megfelelően összegezze az alkalmazott műveletek természetét.

▼M2

E célból tartalmaznia kell legalább az alábbiakat:

— a különböző gyártási fázisok megnevezése, beleértve a folyamatellenőrzéseket és az annak megfelelő elfogadási kritériumokat, hogy értékelhető legyen, hogy a gyógyszerforma előállításánál alkalmazott folyamatok során bekövetkezhetett-e az összetevők hátrányos változása,

— folyamatos gyártás esetén a késztermék homogeneitásának biztosítására foganatosított intézkedések teljes részletességű ismertetése,

— a gyártási folyamatot validáló kísérleti vizsgálatok, ha nem szabványos gyártási módszert alkalmaznak, vagy ha az a termék szempontjából releváns,

— steril gyógyszereknél a sterilizálás módszerére és/vagy az aszeptikus eljárásokra vonatkozó részletek,

— a gyártási tétel összetételének részletes leírása.

Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, valamint a gyártásban és vizsgálatban érintett valamennyi javasolt létesítmény vagy előállítási helyszín nevét, címét és felelősségét fel kell tüntetni.

b) A gyártási folyamat valamely közbülső szakaszában az előállítási folyamat egységességének biztosítása céljából elvégzett termékellenőrzési vizsgálatokra vonatkozó részleteket is mellékelni kell.

E vizsgálatok lényegesek a gyógyszernek az összetételnek való megfelelőségét célzó ellenőrzés szempontjából, amikor a kérelmező kivételes esetben olyan analitikai módszert javasol a késztermék vizsgálatára, amely nem tartalmazza az összes hatóanyag (vagy a hatóanyagokkal azonos követelményeknek alávetett segédanyagok valamennyi összetevőjének) elemzési mintáját.

Ugyanez vonatkozik arra az esetre, ahol a késztermék minőségellenőrzése folyamaton belüli ellenőrzési vizsgálatoktól függ, különösen akkor, ha a gyógyszert lényegében elkészítésének módja határozza meg.

c) A gyártási folyamat során alkalmazott kritikus lépésekre vagy elemzési mintákra vonatkozó validálási vizsgálatok leírását, dokumentálását és eredményeit meg kell adni.

3.2.2.4. A segédanyagok ellenőrzése

a) Fel kell sorolni a segédanyag(ok) gyártásához szükséges minden anyagot, minden egyes anyagnál megadva, hogy hol használják fel a folyamatban. Tájékoztatást kell adni ezen anyagok minőségéről és ellenőrzéséről. Információt kell szolgáltatni annak a bizonyítására, hogy ezen anyagok megfelelnek a javasolt felhasználásukra vonatkozó előírásoknak.

A színezőanyagoknak minden esetben meg kell felelniük a 78/25/EGK és/vagy a 94/36/EK irányelv előírásainak. Ezen felül a színezőanyagoknak meg kell felelniük a módosított 95/45/EK irányelvben foglalt tisztasági követelményeknek is.

b) Minden egyes segédanyagnál részletezni kell az előírásokat és ezek indoklását. Az analitikai eljárásokat ismertetni, és előírásszerűen validálni kell.

c) Külön figyelmet kell szentelni az emberi vagy állati eredetű segédanyagoknak.

▼M2

Az állati szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére foganatosított konkrét intézkedések vonatkozásában a kérelmezőnek bizonyítania kell a felhasznált segédanyagok megfelelőségét a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálására című iránymutatással.

A fent említett iránymutatásnak való megfelelés igazolható azzal, hogy előnyös esetben alkalmassági bizonyítványt nyújtanak be az Európai Gyógyszerkönyvnek a fertőző szivacsos agyvelőbántalmakra vonatkozó monográfiájára, vagy ezt a megfelelőséget tudományos adatokkal támasztják alá.

d) Újszerű segédanyagok:

Azon segédanyag(ok) esetében, amelyeket első ízben vagy újszerű felhasználási móddal alkalmaznak gyógyszerben, teljes részletességgel kell megadni a gyártás, jellemzés és az ellenőrzések adatait az előzetesen ismertetett hatóanyagformának megfelelően, keresthivatkozásokkal mind a nem klinikai, mind a klinikai biztonságosságot alátámasztó adatokra.

Be kell mutatni a részletes kémiai, gyógyszerészeti és biológiai információt tartalmazó dokumentumot. Az információ formai megjelenítésének meg kell felelnie a 3. fejezet hatóanyagokkal foglalkozó részének.

Az újszerű segédanyag(ok)ra vonatkozó információ különálló dokumentumban is bemutatható, az előző bekezdésekben ismertetett formát követve. Ahol a kérelmező nem azonos az újszerű segédanyag gyártójával, ott az említett különálló dokumentumot a kérelmező rendelkezésére kell bocsátani, hogy az azt az illetékes hatóságnak benyújthassa.

Az újszerű segédanyaggal végzett toxicitási vizsgálatokra vonatkozó további információt a dosszié 4. fejezetében kell megadni.

A klinikai vizsgálatokat az 5. fejezetben kell ismertetni.

3.2.2.5. A k é s z g y ó g y s z e r e l l e n ő r z é s e

A kész gyógyszer ellenőrzése szempontjából a gyógyszer egy gyártási tétele olyan egység, amely magában foglalja egy azonos kiinduló mennyiségű anyagból készült gyógyszerforma minden egységét, amelyeket ugyanazon gyártási és/vagy sterilizálási műveleteknek vetettek alá, vagy – folyamatos gyártási folyamat esetében – minden olyan egységet, amelyeket egy adott időszakban gyártottak.

Megfelelő indoklás hiányában a késztermék hatóanyag-tartalmának maximális elfogadható eltérése a gyártás időpontjában nem haladhatja meg a ± 5 %-ot.

Meg kell adni az előírásokra, (felszabadításra és eltarthatóságra), a kiválasztásra, az elemzési módszerekre és ezek validálására vonatkozó részletes információkat.

3.2.2.6. R e f e r e n c i a s z a b v á n y o k v a g y - a n y a g o k

A kész gyógyszer vizsgálatánál alkalmazott referenciakészítményeket és -szabványokat pontosan azonosítani és ismertetni kell, amennyiben ez a hatóanyaggal kapcsolatos előző részben még nem történt meg.

▼M2

3.2.2.7. A kész gyógyszer tartálya és ennek záróeleme

Meg kell adni a tartály és a záróelem(ek) leírását, beleértve minden egyes közvetlen csomagolóanyag ismertetését és a rájuk vonatkozó előírásokat. Az előírások tartalmazzák az ismertetést és az azonosítást. Megfelelő esetben (validálással) meg kell adni a nem gyógyszerkönyvi módszereket is.

A nem funkcionális külső csomagolóanyagról elegendő rövid leírást megadni. A funkcionális külső csomagolóanyagról további információt kell szolgáltatni.

3.2.2.8. A kész gyógyszer stabilitása

a) Össze kell foglalni az elvégzett vizsgálatok és az alkalmazott jegyzőkönyvek fajtáit, valamint a vizsgálatok eredményeit.

b) Megfelelő formátumban be kell mutatni a stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, beleértve az adatok előállításánál alkalmazott analitikai eljárásokat és ezen eljárások validálását; vakcináknál adott esetben információt kell szolgáltatni a kumulatív stabilitásról is.

c) A jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyvet és a stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalást is meg kell adni.

4. 4. FEJEZET: NEM KLINIKAI JELENTÉSEK

4.1. **Formátum és megjelenés**

A 4. fejezet általános felépítése a következő:

— Tartalomjegyzék

— Vizsgálati jelentések

  — Farmakológia

    — Primer farmakodinámia

    — Szekunder farmakodinámia

    — Biztonságossági farmakológia

    — Farmakodinámiás kölcsönhatások

  — Farmakokinetika

    — Analitikai módszerek és validálási jelentések

    — Felszívódás

    — Megoszlás

    — Anyagcsere

    — Kiválasztás

    — (Nem klinikai) farmakokinetikai kölcsönhatások

    — Egyéb farmakokinetikai vizsgálatok

  — Toxikológia

    — Egyszeri dózis toxicitása

    — Ismételt dózisok toxicitása

    — Genotoxicitás

      — In vitro

      — *In vivo* (az alátámasztó toxikokinetikai értékeléseket is beleértve)

    — Karciogenitás

      — Hosszú távú vizsgálatok

      — Rövid- és középtávú vizsgálatok

▼M2

— Egyéb vizsgálatok

— Reprodukciós és fejlődési toxicitás

— Fertilitás és az embrionális fejlődés korai szakasza

— Embrionális és magzati fejlődés

— Születés előtti és utáni fejlődés

— Olyan vizsgálatok, ahol az utódok (fiatal állatok) kapják a dózist és/vagy őket értékelik tovább

— Lokális tolerancia

— *Egyéb toxicitásvizsgálatok*

— Antigenitás

— Immunotoxicitás

— Mechanisztikus vizsgálatok

— Függőség

— Metabolitok

— Szennyeződések

— Egyéb

— Szakirodalmi referenciák

4.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

Külön figyelmet kell szentelni az alábbiaknak:

(1) A farmakológiai és toxikológiai vizsgálatoknak információt kell nyújtaniuk az alábbiakról:

a) a termék toxikológiai potenciálja és bármilyen veszélyes vagy nem kívánt toxikus hatás, amely az embereknél való felhasználás javasolt feltételei közepette előfordulhat; ezeket értékelni kell a szóban forgó patológiai feltételek viszonylatában;

b) a termék farmakológiai tulajdonságai a javasolt emberi felhasználás minőségi és mennyiségi viszonylatában is. Minden eredménynek megbízhatónak és általánosan alkalmazhatónak kell lennie. Megfelelő esetben matematikai és statisztikai eljárásokat kell alkalmazni a kísérleti módszerek kialakításában és az eredmények értékelésében.

Ezenfelül a klinikusok számára tájékoztatást kell adni a termék terápiás és toxikológiai potenciáljáról.

(2) Biológiai gyógyszerek esetében – mint például immunológiai gyógyszerek és emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerek – e fejezet követelményeit az egyedi termékhez kell igazítani; ezért az elvégzett vizsgálati programot a kérelmezőnek indokolnia kell.

A vizsgálati program létrehozásánál a következőket kell figyelembe venni:

Minden olyan vizsgálatot, ahol a gyógyszert ismételten kell adagolni, oly módon kell kialakítani, hogy az figyelembe vegye az antitestek lehetséges indukcióját és az interferenciát.

Figyelembe kell venni a szaporodási funkció vizsgálatát, az embrionális/magzati és perinatális toxicitást, a mutagén és karcinogén potenciált. Ahol a hatóanyagon kívüli összetevők okolhatók a hatásért, eltávolításuk validálása helyettesítheti a vizsgálatot.

▼M2

(3) A gyógyszerészetben először alkalmazott segédanyagok toxikológiai és farmakokinetikai tulajdonságait ki kell vizsgálni.

(4) Ahol a gyógyszer tárolása során fennáll a lényeges minőségromlás lehetősége, ott a bomlástermékek toxikológiáját kötelező figyelembe venni.

4.2.1. *Farmakológia*

A farmakológiai vizsgálatnak két különálló megközelítési vonalat kell követnie:

— egyrészt a javasolt terápiás felhasználásra vonatkozó hatásokat megfelelően ki kell vizsgálni és le kell írni. Ahol lehetséges, mind *in vivo* mind *in vitro* körülmények között elismert és validált elemzési mintákat kell alkalmazni. Az újszerű kísérleti technikákat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy reprodukálhatók legyenek. Az eredményeket mennyiségi kifejezésekkel kell jelölni, például dózis-hatás görbék, idő-hatás görbék, stb. Ahol lehetséges, összehasonlításokat kell tenni hasonló terápiás hatással rendelkező anyag(ok)ra vonatkozó adatokkal,

— másrészt a kérelmezőnek ki kell vizsgálnia az anyag élettani funkciókra gyakorolt esetleges nem kívánt farmakodinámiás hatásait. E vizsgálatokat az előirányzott terápiás tartományban és azon felüli expozícióval kell lefolytatni. Amennyiben nem szabványos eljárásokat alkalmaznak, a kísérleti technikákat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy reprodukálhatók legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell azokat. Az anyag ismételt adagolásából eredő reakciók bármilyen feltételezett módosulását ki kell vizsgálni.

A gyógyszer farmakodinámiás kölcsönhatásainak kimutatása végett szükség lehet a hatóanyagok kombinálásával végzett vizsgálatokra, amelyeket gyógyszerészeti feltevések vagy a terápiás hatás adatai indokolhatnak. Az első esetben a farmakodinámiás vizsgálatnak ki kell mutatnia azon kölcsönhatásokat, amelyek a kombinációt a gyógyászati alkalmazásban értékessé tehetik. A második esetben, amikor gyógyászati kísérletezéssel a kombináció tudományos igazolására törekednek, a kivizsgálásnak kell eldöntenie, hogy a kombinációtól várt hatásokat lehet-e állatokon bizonyítani, és a mellékhatások súlyosságát ki kell vizsgálni.

4.2.2. *Farmakokinetika*

A farmakokinetika a hatóanyag szervezeten belüli sorsának és metabolitjainak tanulmányozását jelenti, és magában foglalja az anyag felszívódásának, megoszlásának, metabolizmusának (biotranszformációjának) és kiválasztásának vizsgálatát.

E különböző szakaszok tanulmányozása fizikai, kémiai vagy esetleg biológiai módszerekkel, valamint az anyag tényleges farmakodinámiás aktivitásának megfigyelésével is történhet.

A megoszlásra és kiválasztásra vonatkozó információ minden olyan esetben szükséges, amikor ezen adatok elengedhetetlenek az embereknek beadható adagok meghatározásához, valamint a kemoterápiás hatású anyagok (antibiotikumok, stb.) és azon anyagok tekintetében, amelyek felhasználása nem farmakodinámiás hatásukon alapul (pl. számos diagnosztikai ágens, stb.).

Végezhetők in vitro vizsgálatok is, amelyek előnye, hogy lehetővé teszik az emberektől származó anyagok és az állati eredetű anyagok összehasonlítását (azaz a fehérjék kötődését, az anyagcserét, a két gyógyszer közötti kölcsönhatást).

▼M2

Minden farmakológiailag hatásos anyag farmakokinetikai vizsgálatát el kell végezni. Az ezen irányelv rendelkezéseinek megfelelően vizsgált, ismert anyagok új kombinációi esetében el lehet tekinteni a farmakokinetikai vizsgálatoktól, amennyiben az elhagyásukat a toxicitási vizsgálatok és terápiás kísérletek alátámasztják.

A farmakokinetikai programot úgy kell kialakítani, hogy lehetővé tegye az állatok és emberek közötti összehasonlítást és az extrapolációt.

4.2.3. *Toxikológia*

a) Az egyszeri dózis toxicitása

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálat a gyógyszer hatóanyaga vagy hatóanyagai által egyszeri beadás következtében keletkező toxikus reakció minőségi és mennyiségi tanulmányozását jelenti, azon arányokban és fizikai-kémiai állapotban, ahogyan az a tényleges termékben jelen van.

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatot az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatásokkal összhangban kell elvégezni.

b) Az ismételt dózisok toxicitására vonatkozó vizsgálat

Az ismételt dózisok toxicitására vonatkozó vizsgálat célja minden olyan élettani és/vagy anatómiai-patológiai elváltozás felfedezése, amelyeket a vizsgált hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció ismételt adagolása vált ki, és annak meghatározása, hogy e változások hogyan függenek össze az adagolással.

Általában kívánatos két vizsgálatot is elvégezni: egy kettőtől négy hétig tartó, rövid távú, valamint egy másik, hosszú távú vizsgálatot. A hosszú távú vizsgálat időtartama a klinikai felhasználás feltételeitől függ. Célja leírni azon lehetséges mellékhatásokat, amelyekre oda kell figyelni a klinikai vizsgálatok során. Az időtartamot az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatások határozzák meg.

c) Genotoxicitás

A mutagén és klasztogén potenciál vizsgálatának célja felfedezni azon változásokat, amelyeket az anyag az egyének vagy sejtek genetikai anyagában okozhat. A mutagén anyagok az egészségre veszélyesek lehetnek, mivel ha valaki ki van téve egy mutagénnek, abban megvan a csíravonal mutációjának kockázata, valamint öröklött rendellenességek lehetősége, és olyan szomatikus mutációk kockázata, amelyek között rákot okozók is lehetnek. E vizsgálatok elvégzése minden új anyagnál kötelező.

d) Karcinogén hatás

A karcinogén hatás felfedésére szolgáló vizsgálatok elvégzése rendszerint követelmény:

1. E vizsgálatokat el kell végezni minden olyan gyógyszer esetében, amelyeket egy beteg életében várhatóan hosszabb időn át klinikailag alkalmaznak, folyamatosan, vagy ismételten, megszakításokkal.

2. Bizonyos gyógyszerek esetében ajánlottak e vizsgálatok, amennyiben fennáll az aggály, hogy karcinogének lehetnek, például ugyanolyan osztályú vagy hasonló szerkezetű termék vagy ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok bizonyítékai alapján.

▼M2

3. Az egyértelműen genotoxikus vegyületek vizsgálata nem szükséges, mivel ezekről feltételezett, hogy fajtól függetlenül karcinogének, s ezzel kockázatot jelentenek az emberek számára. Amennyiben egy ilyen gyógyszert az embereknél hosszabb távú adagolásra szánnak, hosszabb ideig tartó vizsgálatra lehet szükség a daganatkeltő hatások korai felfedezése érdekében.

e) Reprodukciós és fejlődési toxicitás

A férfi vagy női szaporodási funkciók esetleges károsodásának, valamint az utódokra gyakorolt káros hatások kivizsgálására megfelelő vizsgálatokat kell elvégezni.

E vizsgálatok a felnőtt férfi vagy női szaporodási funkciókra gyakorolt hatás vizsgálatait tartalmazzák, a toxikus és teratogén hatások vizsgálatait a fejlődés valamennyi szakaszán át, a fogantatástól az ivarérettségig, valamint a látens hatások vizsgálatát, amikor a vizsgált gyógyszert a terhesség alatt adták be a nősténynek.

E vizsgálatok elhagyását megfelelőképpen indokolni kell.

A gyógyszer javallt felhasználásától függően esetleg szavatolni kell további vizsgálatok elvégzését is, amelyek az utódok fejlődését tanulmányozzák a gyógyszer beadásakor.

Embrionális és magzati toxicitási vizsgálatokat általában két emlős állatfajon kell elvégezni, melyek közül az egyik nem rágcsáló. Perinatális és posztnatális vizsgálatokat legalább egy fajon kell végezni. Amennyiben ismeretes, hogy valamely adott gyógyszer metabolizmusa egy adott fajnál hasonló az emberéhez, akkor a vizsgálatokba kívánatos e fajt bevonni. Az is kívánatos, hogy az egyik faj ugyanaz legyen, mint amellyel az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokat végezték.

A vizsgálat kialakításának meghatározásánál figyelembe kell venni a tudomány állását a kérelem benyújtásának idején.

f) Lokális tolerancia

A lokális tolerancia vizsgálatok célja megbizonyosodni afelől, hogy a gyógyszereket (hatóanyagokat és segédanyagokat) tolerálja-e az élő szervezet azon helyeken, amelyekkel klinikai alkalmazása során a beadást követően kapcsolatba kerül. A vizsgálati stratégiának olyannak kell lennie, hogy a termék beadásának mechanikus hatásai vagy pusztán fizikai-kémiai hatásai megkülönböztethetők legyenek a toxikológiai vagy farmakodinámiás hatásoktól.

A lokális tolerancia vizsgálatokat az emberi felhasználásra kialakított készítménnyel kell elvégezni, a kontrollcsoportokat vivő- és/vagy segédanyagokkal kell kezelni. Ahol szükséges, pozitív kontroll-/referenciaanyagokat is be kell vonni.

A lokális tolerancia vizsgálatok kialakítása (a fajok kiválasztása, időtartam, gyakoriság és alkalmazási mód, dózisok) a vizsgálandó problémától függ, valamint a klinikai felhasználás javasolt beadási feltételeitől. Ahol ez releváns, a helyi károsodások reverzibilitását is ellenőrizni kell.

Az állatokon végzett vizsgálatok helyettesíthetők validált in vitro vizsgálatokkal, azzal a feltétellel, hogy a vizsgálati eredmények minősége és hasznossága a biztonságosság értékelésének szempontjából összehasonlítható.

▼M2

A bőrre (pl. dermálisan, rektálisan, vaginán keresztül) felvitt vegyszerek esetében a szenzitizáló potenciált legalább egy, jelenleg elérhető rendszerben értékelni kell (tengerimalac elemzési minta vagy a helyi nyirokcsomó elemzési minta)

5. 5. FEJEZET: KLINIKAI VIZSGÁLATI JELENTÉSEK

5.1. **Formátum és megjelenés**

Az 5. fejezet általános felépítése a következő:

— A klinikai vizsgálati jelentések tartalomjegyzéke

— Az összes klinikai vizsgálat táblázatos felsorolása

— Klinikai vizsgálati jelentések

— *Jelentések a bio-gyógyszerészeti vizsgálatokról*

— Biológiai hasznosulásról szóló vizsgálati jelentések

— Biológiai hasznosulásról és biológiai egyenértékűségről szóló összehasonlító vizsgálati jelentések

— *In vitro/in vivo* korrelációs vizsgálatokról szóló jelentések

— Jelentések a biológiai-analitikai és analitikai módszerekről

— *Jelentések az emberi biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*

— Plazmafehérje-kötések vizsgálatáról szóló jelentések

— A májanyagcseréről és -kölcsönhatásról szóló vizsgálati jelentések

— Jelentések egyéb, emberi biológiai anyagok felhasználásával végzett vizsgálatokról

— *Jelentések embereken végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*

— Jelentések egészséges alanyokon végzett farmakokinetikai és kezdeti tűrőképességi vizsgálatokról

— Jelentések betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti tűrőképességi vizsgálatokról

— Jelentések belső tényezők farmakokinetikai vizsgálatáról

— Jelentések külső tényezők farmakokinetikai vizsgálatáról

— Jelentések populációkon végzett farmakokinetikai vizsgálatokról

— *Jelentések embereken végzett farmakodinámiás vizsgálatokról*

— Jelentések egészséges alanyokon végzett farmakodinámiás és farmakokinetikai/farmakodinámiás vizsgálatokról

— Jelentések betegeken végzett farmakodinámiás és farmakokinetikai/farmakodinámiás vizsgálatokról

— *Hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó vizsgálati jelentések*

— Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai vizsgálatokról

▼M2

— Vizsgálati jelentések nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokról

— Jelentések az egynél több vizsgálat adataira kiterjedő elemzésekről, beleértve minden hivatalos integrált elemzést, metaanalízist és áthidaló elemzést

— Egyéb vizsgálati jelentések

— Jelentések a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokról

— Szakirodalmi hivatkozások

5.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

Külön figyelmet kell szentelni az alábbiaknak:

a) A 8. cikk (3) bekezdésének i. pontja és a 10. cikk (1) bekezdése alapján megadott klinikai adatoknak kellően megalapozott és tudományosan helytálló vélemény kialakítását kell lehetővé tenniük arról, hogy a gyógyszer eleget tesz-e a forgalomba hozatali engedély kiadására vonatkozó kritériumoknak. Következésképpen lényeges követelmény, hogy minden klinikai kísérlet eredményét közöljék, legyen az akár kedvező, akár kedvezőtlen.

b) A klinikai kísérleteket minden esetben megfelelő gyógyszerészeti és toxikológiai vizsgálatoknak kell megelőzniük, amelyeket állatokon végeztek el az e melléklet 4. fejezetében ismertetett követelményekkel összhangban. A kutatónak meg kell ismerkednie a gyógyszerészeti és toxikológiai vizsgálatokból levont következtetésekkel, s ezért a kérelmezőtől meg kell kapnia legalább a kutatói tájékoztatót, amelyben megtalálható minden olyan releváns információ, amely már a klinikai kísérlet kezdete előtt ismert volt, beleértve a kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokat, toxikológiai, farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokat az állatoknál, valamint a korábbi klinikai kísérletek eredményeit, a javasolt kísérlet természetét, alkalmazási körét és időtartamát kellőképpen indokló adatokat; kérésre meg kell adni a teljes gyógyszerészeti és toxikológiai jelentéseket is. Az emberi vagy állati eredetű anyagok esetében még a kísérlet megkezdése előtt minden elérhető eszközt be kell vetni annak érdekében, hogy biztosítsák a fertőző ágensek átvitelének megelőzését.

c) A forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek biztosítani, hogy az alany orvosi iratain kívüli lényeges klinikai kísérleti dokumentumokat az adatok birtokosai megtartsák (beleértve az esetjelentő űrlapokat is):

— a kísérlet befejezését vagy felfüggesztését követő legalább 15 évig,

— vagy legalább két évig azt követően, hogy az utolsó forgalomba hozatali engedélyt az Európai Közösségben megadták, és amikor nincsenek elbírálás alatt lévő vagy beadni szándékozott forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek az Európai Közösségben,

— vagy legalább két évig a vizsgálati gyógyszer klinikai fejlesztésének hivatalos felfüggesztését követően.

A kísérleti alany orvosi dossziéit az alkalmazandó jogszabályoknak megfelelően kell megőrizni, a kórház, intézmény vagy magánpraxis által engedélyezett maximális időszakra.

A dokumentumokat hosszabb ideig is megőrizhetik, ha ezt a jogszabályi rendelkezések vagy a szponzorral való megállapodás megköveteli. A szponzor kötelessége tájékoztatni a kórházat, intézményt vagy magánpraxist arra vonatkozóan, hogy mikortól nem szükséges már e dokumentumokat tovább őrizni.

▼M2

A szponzornak vagy az adatok más jogosultjának a kísérletre vonatkozó minden egyéb dokumentációt meg kell őriznie mindaddig, amíg a termék engedélyezett. E dokumentáció tartalmazza a következőket: a vizsgálati terv indoklással együtt, célkitűzések, statisztikai koncepció, vizsgálati módszertan, azon feltételekkel együtt, amelyek közepette a kísérletet végezték és irányították, valamint részletek az alkalmazott vizsgálati gyógyszerről, referencia-gyógyszerről és/vagy placebóról; szabványos működési eljárások; a vizsgálati tervre és az eljárásokra vonatkozó minden írásos vélemény; kutatói tájékoztató; esetjelentő űrlapok a kísérlet minden egyes alanyáról; zárójelentés; auditálási tanúsítvány(ok), ha azok rendelkezésre állnak. A zárójelentést a szponzornak vagy annak, akinek az birtokában van, a gyógyszer engedélyének lejáratát követően még öt évig meg kell őriznie.

Az Európai Közösségben végzett kísérletek esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a fentieken túlmenően további intézkedéseket kell tennie, hogy a dokumentáció archiválása a 2001/20/EK irányelv és a részletes végrehajtási iránymutatások rendelkezéseivel összhangban történjen.

Dokumentálni kell az adatok tulajdonviszonyában bekövetkező mindennemű változást.

Kérés esetén minden adatot és dokumentumot az illetékes hatóságok rendelkezésére kell bocsátani.

d) Minden klinikai kísérlet adatainak kellően részletesnek kell lennie ahhoz, hogy tárgyilagos ítéletet lehessen alkotni azok alapján. Ehhez szükséges:

— a vizsgálati terv indoklással együtt, célkitűzések, statisztikai koncepció és módszertan, azokkal a feltételekkel együtt, amelyek közepette a kísérletet végezték és irányították, valamint részletek az alkalmazott vizsgálati gyógyszerről,

— auditálási tanúsítvány(ok), ha rendelkezésre állnak,

— a kutató(k) felsorolása, minden egyes kutatónak meg kell adnia a nevét, címét, beosztását, képesítését és klinikai feladatait, hogy hol végezték a kísérletet, és minden egyes beteg tekintetében össze kell állítania az információt, beleértve az egyes kísérleti alanyokra vonatkozó esetjelentő űrlapokat is,

— a kutató, több központú kísérleteknél pedig az összes kutató vagy koordináló (vezető) kutató által aláírt zárójelentés.

e) A fent említett klinikai kísérletek adatait továbbítani kell az illetékes hatóságokhoz. Az illetékes hatóságokkal való megállapodás alapján azonban a kérelmező az információ egy részét el is hagyhatja. Kérésre a teljes dokumentációt haladéktalanul be kell nyújtani.

A kísérleti bizonyítékra vonatkozó következtetéseiben a kutatónak véleményt kell nyilvánítania a termék rendeltetésszerű használatának biztonságosságáról, toleranciájáról, hatékonyságáról és minden olyan hasznos információról, amely a javallatokra, ellenjavallatokra, adagolásra, a kezelés átlagos időtartamára, a kezelés során betartandó különleges óvintézkedésekre, valamint a túladagolás klinikai tüneteire vonatkozik. Valamely többközpontú vizsgálat eredményeiről beszámolva a vezető kutatónak következtetéseiben az összes központ nevében véleményt kell nyilvánítania a vizsgálati gyógyszer biztonságosságáról és hatékonyságáról.

▼M2

f) Minden egyes kísérletnél összegezni kell a klinikai megfigyeléseket, jelezve az alábbiakat:

1) a kezelt alanyok száma és neme;

2) a vizsgált betegcsoportok kiválasztása és kor szerinti megoszlása, valamint az összehasonlító vizsgálatok;

3) a kísérletekből idő előtt kivont betegek száma és a kivonás oka;

4) ahol ellenőrzött kísérleteket végeztek a fenti feltételek mellett, ott adatok arról, hogy a kontrollcsoport:

— nem kapott kezelést,

— placebót kapott,

— más, ismert hatású gyógyszert kapott,

— más, nem gyógyszerekkel végzett kezelést kapott;

5) a megfigyelt mellékhatások gyakorisága;

6) részletek azon betegekről, akik fokozott kockázatnak lehetnek kitéve, pl. idősek, gyermekek, terhes vagy menstruáló nők, vagy akiknek az élettani vagy kórtani állapota különösen figyelembe veendő;

7) az értékelési kritériumok paraméterei és az eredmények e paraméterek tükrében;

8) az eredmények statisztikai kiértékelése, amikor ezt a kísérletek kialakítása és az azokban szereplő változó tényezők szükségessé teszik;

g) Ezen felül a kutatónak minden esetben jeleznie kell az alábbiakkal kapcsolatos megfigyeléseit:

1) a rászokás, függőség bármilyen jele, vagy a betegeknek a gyógyszerről való elválasztásában tapasztalt bármilyen nehézség;

2) az egyidejűleg beadott más gyógyszerekkel észlelt kölcsönhatások;

3) bizonyos betegeknek a kísérletekből való kizárását meghatározó kritériumok,

4) minden, a kísérlet alatt vagy a nyomon követés időszakában bekövetkezett haláleset.

h) A gyógyászati anyagok új összetételére vonatkozó adatoknak meg kell egyezniük az új gyógyszerekre előírt adatokkal és alá kell támasztaniuk az összetétel biztonságosságát és hatékonyságát.

i) Az adatok teljes vagy részleges elhagyására magyarázatot kell adni. Amennyiben a kísérletek során váratlan eredmények állnának elő, további preklinikai toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokat kell végezni és azokat felülvizsgálni.

j) Ha a gyógyszert a betegnek hosszú időn át szándékozzák beadni, adatokat kell szolgáltatni az ismételt beadást követő gyógyszertani hatás bárminemű változásáról, valamint a hosszú távú adagolás kialakításáról.

5.2.1. *Jelentések bio-gyógyszerészeti vizsgálatokról*

Be kell nyújtani a biológiai hasznosulásról szóló vizsgálati jelentéseket, az összehasonlító biológiai hasznosulást, biológiai egyenértékűséget vizsgáló jelentéseket, *in vitro* és *in vivo* korrelációs tanulmányokat, valamint a biológiai analitikai és analitikai módszerekről szóló jelentéseket.

Ezenfelül értékelni kell a biológiai hasznosulást is mindenütt, ahol szükség van a 10. cikk (1) bekezdésének a) pontjában említett gyógyszerek biológiai egyenértékűségének igazolására.

▼M2

5.2.2. *Jelentések humán biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*

E melléklet alkalmazásában emberi biológiai anyag alatt értendő minden olyan fehérje, sejt, szövet és hozzá kapcsolódó anyag, amely emberi forrásokból származik, és amelyet *in vitro* vagy *ex vivo* módon gyógyszeranyagok farmakokinetikai tulajdonságainak felmérésére alkalmaznak.

Ebben a tekintetben a plazma fehérjemegkötésével kapcsolatos vizsgálatokról, a máj anyagcseréjére és a hatóanyagok kölcsönhatására vonatkozó vizsgálatokról és más, emberi biológiai anyagok felhasználásával végzett vizsgálatokról szóló jelentéseket is be kell nyújtani.

5.2.3. *Jelentések humán farmakokinetikai vizsgálatokról*

a) Az alábbi farmakokinetikai jellemzőket kell ismertetni:

— felszívódás (sebessége és mértéke),

— megoszlás,

— metabolizáció,

— kiválasztás.

Le kell írni a klinikailag jelentős faktorokat, beleértve az adagolási rend kinetikus adatainak implikációját, különösen a kockázatnak kitett betegeknél, valamint az embernél és a preklinikai vizsgálatok során használt állatfajoknál tapasztaltak közötti különbségeket.

A szabványos, több mintával végzett farmakokinetikai vizsgálatok mellett a klinikai vizsgálatok során szórványos mintavétellel végzett populációs farmakokinetikai elemzések is irányulhatnak annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy a külső és belső tényezők milyen módon járulnak hozzá a dózis farmakokinetikai válaszviszonyának változásához. Be kell nyújtani az egészséges alanyokon és betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti tolerancia vizsgálatokról szóló jelentéseket, a külső és belső tényezők kiértékelésére végzett farmakokinetikai vizsgálatokról, iletve a populáción végzett farmakokinetikai vizsgálatokról szóló jelentéseket.

b) Ha a gyógyszert normál esetben más gyógyszerekkel egyidejűleg szándékozzák beadni, akkor meg kell adni az együttes beadás vizsgálatának adatait, hogy kimutatható legyen a farmakológiai hatás esetleges módosulása.

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok farmakokinetikai kölcsönhatását is ki kell vizsgálni.

5.2.4. *Jelentések humán farmakodinámiás vizsgálatokról*

a) A hatékonysággal kölcsönhatásban álló farmakodinámiás hatást az alábbiakra kiterjedően kell kimutatni:

— a dózis-válasz viszonya és időbeli lefolyása,

— az adagolás és a beadási feltételek indoklása,

— a hatás módja, ha lehetséges.

Ismertetni kell a hatékonysághoz nem kapcsolódó farmakodinámiás hatást is.

Az emberekre gyakorolt farmakodinámiás hatások kimutatása önmagában még nem elegendő bármilyen esetleges gyógyhatásra vonatkozó következtetések indoklására.

b) Ha a gyógyszert normál esetben más gyógyszerekkel egyidejűleg szándékozzák beadni, akkor meg kell adni az együttes beadás vizsgálatának adatait, hogy kimutatható legyen a farmakológiai hatás esetleges módosulása.

▼M2

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok farmakodinámiás kölcsönhatását is ki kell vizsgálni.

5.2.5. *Hatékonysági és biztonságossági vizsgálatokról szóló jelentések*

5.2.5.1. Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai vizsgálatokról

Általánosságban a klinikai vizsgálatok „ellenőrzött klinikai vizsgálatokként" végzendők, ha ez lehetséges, véletlenszerűen és a helyzettől függően placebóval és ismert, bizonyított terápiás értékű gyógyszerkészítménnyel összehasonlítva; minden egyéb más vizsgálati módszert indokolni kell. A kontrollcsoportok kezelése esetenként eltérhet, és etikai megfontolásoktól és terápiás területtől függ; így bizonyos esetekben előfordulhat, hogy helytállóbb lehet az új gyógyszer hatékonyságát a placebó-hatás helyett egy már ismert és bizonyított terápiás értékű gyógyszerkészítménnyel összehasonlítani.

(1) Amennyire csak lehetséges, különösen olyan kísérleteknél, ahol a termék hatása objektíven nem mérhető, lépéseket kell tenni az előítéletek elkerülésére, beleértve a véletlenszerű és vak módszereket is.

(2) A vizsgálati tervnek tartalmaznia kell az alkalmazandó statisztikai módszerek alapos leírását, a bevont betegek számát és bevonásuk okát (beleértve a kísérlet kifejezőerejét), a használt szignifikanciaszintet és a statisztikai egység leírását. Dokumentálni kell az előítéletek elkerülésére tett intézkedéseket, különösen a véletlenszerűséget szolgáló módszereket. Nagyszámú alany bevonása egy kísérletbe nem tekinthető a megfelelően ellenőrzött kísérlet helyettesítőjének.

Meg kell vizsgálni a biztonságosságra vonatkozó adatokat, számításba véve a Bizottság által közzétett iránymutatásokat, külön figyelmet szentelve a dózis változtatásából vagy egyidejűleg szükséges egyéb gyógyszerszedésből adódó eseményeknek, súlyos mellékhatással kapcsolatos eseményeknek, visszavonáshoz vezető eseményeknek, illetve haláleseteknek. A fokozott kockázatnak kitett betegeket vagy betegcsoportokat be kell azonosítani, és különös figyelmet kell szentelni olyan, esetlegesen sérülékeny betegeknek, akik kis számban jelen lehetnek, pl. gyermekek, terhes nők, érzékeny idősek, olyan emberek, akiknél kimutatott anyagcsere- vagy kiválasztási zavarok állnak fenn, stb. A gyógyszer lehetséges felhasználási módozataira vonatkozó biztonságossági értékelés implikációját le kell írni.

5.2.5.2. Nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokról szóló jelentések, egynél több vizsgálat adatainak elemzéséről szóló vizsgálati jelentések, és egyéb klinikai vizsgálati jelentések

E jelentéseket be kell adni.

5.2.6. *A forgalomba hozatalt követő tapasztalatokról szóló jelentések*

Amennyiben a gyógyszert harmadik országokban már engedélyezték, információt kell szolgáltatni a gyógyszer mellékhatásai tekintetében és az ugyanazt a hatóanyagot vagy ugyanazon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek tekintetében, amennyiben lehetséges, a felhasználás üteméhez viszonyítva.

▼M2

5.2.7. *Esetjelentő űrlapok és adatlapok*

Amikor az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatással összhangban benyújtják az esetjelentő űrlapokat és az egyes betegek adatlapjait, akkor azokat ugyanolyan sorrendben kell beadni és bemutatni, mint a klinikai vizsgálati jelentéseket, és azokat a vizsgálat szerint indexálni kell.

II. RÉSZ

KONKRÉT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELEMHEZ SZÜKSÉGES DOSSZIÉK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Bizonyos gyógyszerek olyan különleges jelleget mutatnak, hogy emiatt az e melléklet I. részében megállapított forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié számos követelményét ki kell igazítani. E különleges helyzetek figyelembevétele érdekében a kérelmezőknek a dosszié megfelelő és kiigazított felépítését kell követniük.

1. JÓL MEGALAPOZOTT (SZÉLES KÖRŰ) GYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁS

Azon gyógyszerekre, amelyek hatóanyaga(i)t „a gyógyászatban széles körben alkalmazzák” a 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontjában említettek szerint, s hatásuk elismert és elfogadható biztonságossági szinttel rendelkeznek, az alábbi különleges szabályok vonatkoznak.

A kérelmező benyújtja az 1., 2. és 3. fejezetet az e melléklet I. részében ismertetettek szerint.

A 4. és 5. fejezetben részletes, tudományos szakirodalmi jegyzéket kell közölni a nem klinikai és klinikai jellemzőkről.

A jól megalapozott gyógyászati alkalmazás alátámasztására a következő különleges szabályokat kell alkalmazni:

a) A gyógyszerek összetevői jól megalapozott gyógyászati alkalmazásának megállapításánál az alábbi tényezőket kell számításba venni:

— mennyi ideig használták az anyagot,

— az anyag használatának mennyiségi aspektusai,

— milyen mértékű tudományos érdeklődés kísérte az anyag felhasználását (visszhangja a kiadott tudományos szakirodalomban), és

— a tudományos értékelések koherenciája.

Különböző anyagok jól megalapozott gyógyászati alkalmazásának megállapításához különböző hosszúságú időszakokra lehet szükség. Mindenesetre valamely gyógyszer összetevőjénél a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás megállapításához szükséges időszak nem lehet egy évtizednél kevesebb, az anyagnak a Közösségben gyógyszerként való első szisztematikus és dokumentált felhasználásától számítva.

b) A kérelmező által beadott dokumentációnak ki kell terjednie a biztonságossági és/vagy hatékonysági értékelés minden vonatkozására, és tartalmaznia kell vagy utalásban meg kell említeni a vonatkozó szakirodalmi áttekintést – figyelembe véve a forgalomba hozatalt megelőző és az azt követő vizsgálatokat is –, valamint az epidemiológiai vizsgálatok, különösen az összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatairól kiadott tudományos szakirodalmat. Közölni kell minden dokumentációt, akár kedvező, akár kedvezőtlen. A „jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra” vonatkozó rendelkezések tekintetében különösen szükséges tisztázni, hogy nemcsak a vizsgálatokra és kísérletekre vonatkozó adatok, hanem más bizonyítási forrásokra (forgalomba hozatalt követő vizsgálatok, epidemiológiai vizsgálatok stb.) történő „szakirodalmi hivatkozás” is szolgáltathat érvényes bizonyítékot valamely termék biztonságosságáról és hatékonyságáról, ha a kérelem kielégítően megmagyarázza és indokolja ezen információforrások felhasználását.

▼M2

c) Különös figyelmet kell szentelni minden hiányzó információnak, és indokolni kell, hogy miért támasztható alá a biztonságosság és/vagy hatékonyság kimutatásának elfogadható szintje, miközben bizonyos vizsgálatok hiányoznak.

d) A nem klinikai és/vagy klinikai áttekintésekben magyarázatot kell adni az olyan benyújtott adatok relevanciájára, amelyek nem a forgalomba hozni szándékozott termékre, hanem egy másik termékre vonatkoznak. Meg kell ítélni azt, hogy a vizsgált termék a meglévő különbségek ellenére hasonlónak minősíthető-e ahhoz a termékhez, amelyre a forgalomba hozatal iránti kérelmet készítették.

e) Az ugyanazon összetevőket tartalmazó más termékekkel kapcsolatos forgalomba hozatal utáni tapasztalatok különösen fontosak, és a kérelmezőknek külön hangsúlyt kell fektetniük e kérdésre.

2. ALAPVETŐEN HASONLÓ GYÓGYSZEREK

a) A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontján alapuló (alapvetően hasonló gyógyszerekre vonatkozó) kérelmeknek tartalmazniuk kell az e melléklet I. részében, az 1., 2. és 3. fejezetben ismertetett adatokat, azzal a feltétellel, hogy az eredeti forgalomba hozatali engedély jogosultja hozzájárult ahhoz, hogy a kérelmező kereszthivatkozást tegyen az ő 4. és 5. fejezetének tartalmára.

b) A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának iii. alpontján alapuló (alapvetően hasonló termékre, általánosságokra vonatkozó) kérelmeknek tartalmazniuk kell az e melléklet I. részében, az 1., 2. és 3. fejezetben ismertetett adatokat, a biológiai hasznosulást és biológiai egyenértékűséget, az eredeti gyógyszert bemutató adatokkal együtt, azzal a feltétellel, hogy ez utóbbi nem biológiai gyógyszer (lásd a II. rész 4. bekezdését, Alapvetően hasonló biológiai gyógyszerek).

E termékeknél a nem klinikai/klinikai áttekintések/összefoglalók különösen az alábbi elemekre összpontosítanak:

— milyen alapon hangoztatják az alapvető hasonlóságot,

— a hatóanyag(ok), valamint a kész gyógyszer gyártási tételeiben jelenlévő szennyeződések (és ahol releváns, a tárolás során keletkező bomlástermékek) összefoglalása, ahogyan azt a forgalomba hozni kívánt végtermék felhasználásánál javasolják, e szennyeződések értékelésével együtt,

— a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok értékelése vagy annak igazolása, hogy miért nem végezték el a vizsgálatokat a „biológiai hasznosulás és biológiai egyenértékűség” iránymutatás tekintetében,

— az anyagra és a jelenlegi alkalmazásra vonatkozó kiadott szakirodalom frissítése. Elfogadható lehet a szakértői értékeléssel készült folyóiratokban megjelent cikkek magyarázó jegyzete,

— a termékjellemzők összefoglalójában tett minden olyan állítást, amely nem ismert vagy nem következik a gyógyszernek és/vagy a terápiás csoportjának tulajdonságaiból, ki kell fejteni a nem klinikai/klinikai áttekintésekben/összefoglalókban és közzétett szakirodalommal és/vagy további vizsgálatokkal kell alátámasztani,

— megfelelő esetben további adatokat kell megadni valamely engedélyezett hatóanyag különböző sói, észterei vagy származékai biztonságossága és hatékonysági tulajdonságai egyenértékűségének bizonyítására, ha a kérelmező az adott anyaggal való lényegi hasonlóságra hivatkozik.

3. KÜLÖNLEGES ESETEKBEN MEGKÖVETELT TOVÁBBI ADATOK

Amikor valamely alapvetően hasonló gyógyszer hatóanyaga ugyanazon terápiásan hatékony összetevőket tartalmazza, mint az eredetileg engedélyezett termék, amelyhez eltérő só/észter/származék komplex kapcsolódik, akkor be kell mutatni, hogy nincs olyan változás a terápiásan hatékony összetevő farmakokinetikájában, farmakodinámiájában és/vagy toxicitásában, amely megváltoztathatná a biztonságossági/hatékonysági profilt. Amennyiben nem ez az eset áll fenn, ezt a vegyületet új hatóanyagnak kell tekinteni.

▼M2

Amikor valamely gyógyszert eltérő terápiás felhasználásra szánnak vagy eltérő gyógyszerformában szerelnek ki, vagy eltérő úton, eltérő adagokban vagy eltérő adagolással adnak be, akkor a megfelelő toxikológiai és farmakológiai és/vagy klinikai vizsgálatok eredményeit meg kell adni.

4. ALAPVETŐEN HASONLÓ BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK

A 10. cikk (1) bekezdése a) pontja iii. alpontjának rendelkezései biológiai gyógyszerek esetében elégtelennek bizonyulhatnak. Ha a lényegében hasonló termékek esetében előírt információ nem teszi lehetővé a biológiai gyógyszerek hasonlóságának bizonyítását, akkor további adatokat kell megadni, különösen a toxikológiai és klinikai profilról.

Amikor valamely független kérelmező az engedélyezési adatok adatvédelmi időszakának lejáratát követően valamely olyan, e melléklet I. részének 3.2. bekezdésében meghatározott biológiai gyógyszerre nyújt be forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, amely valamely, a Közösségben már forgalomba hozatali engedéllyel ellátott eredeti gyógyszerre hivatkozik, akkor az alábbiakat kell alkalmazni:

— a benyújtandó információ nem korlátozódhat csupán az 1., 2., és 3. fejezetre (gyógyszerészeti, kémiai és biológiai adatok), hanem azt ki kell egészíteni a biológiai egyenértékűségi és biológiai hasznosulásra vonatkozó adatokkal. A további adatok (azaz toxikológiai és egyéb nem klinikai és megfelelő klinikai adatok) típusát és mennyiségét eseti alapon kell meghatározni, a vonatkozó tudományos iránymutatásokkal összhangban,

— a biológiai gyógyszerek sokfélesége folytán az illetékes hatóságnak meg kell követelnie a 4. és 5. fejezetben azonosított, előirányozott vizsgálatokat, figyelembe véve minden egyes gyógyszer különleges jellemzőit.

Az alkalmazandó általános elvekkel az Ügynökség által kiadott útmutató foglalkozik, amely figyelembe veszi a szóban forgó biológiai gyógyszer jellemzőit. Amennyiben az eredetileg engedélyezett gyógyszernek egynél több javallata van, akkor igazolni kell azon gyógyszer hatékonyságát és biztonságosságát, mellyel való hasonlóságra hivatkoznak, vagy ha szükséges, minden egyes megállapított javallatra külön ki kell mutatni a hasonlóságot.

5. RÖGZÍTETT ÖSSZETÉTELŰ GYÓGYSZEREK

A 10. cikk (1) bekezdésének b) albekezdésén alapuló kérelmek olyan új gyógyszerekre vonatkoznak, amelyek legalább két olyan hatóanyagból állnak, amelyeket korábban rögzített összetételű gyógyszerként nem engedélyeztek.

E kérelmek esetében a rögzített összetételű gyógyszerre teljes dossziét (1–5. fejezet) kell benyújtani. Megfelelő esetben információt kell szolgáltatni a gyártási helyszínekről és a járulékos ágensekről, valamint a biztonságosság értékeléséről.

6. KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT BENYÚJTOTT KÉRELMEK DOKUMENTÁCIÓJA

Ha a 22. cikk rendelkezése alapján a kérelmező igazolni tudja, hogy nem képes átfogó adatokat biztosítani a normál felhasználási feltételekre vonatkozó hatékonyságra és biztonságosságra, mert:

— azok a javallatok, amelyekre a szóban forgó terméket szánják, olyan ritkán fordulnak elő, hogy a kérelmezővel szemben nem lenne jogos elvárás, hogy átfogó bizonyítékot szolgáltasson, vagy

— a tudomány jelenlegi állása szerint nem lehet átfogó információt szolgáltatni, vagy

— ilyen természetű információ gyűjtése ellenkezne az orvosi etika általánosan elfogadott elveivel,

▼M2

akkor bizonyos különleges kötelezettségek teljesítése esetén a forgalomba hozatali engedély megadható.

E kötelezettségek körébe a következők tartozhatnak:

— a kérelmezőnek meghatározott vizsgálati programot kell elvégeznie az illetékes hatóság által megadott időszakon belül, amely eredményei a haszon/kockázati profil újraértékelésének alapját képezik,

— a szóban forgó gyógyszer csak orvosi rendelvényre adható ki, és csak bizonyos esetekben, kizárólag szigorú orvosi ellenőrzés alatt adható be, esetleg kórházban, és radioaktív gyógyszerek esetében arra jogosult személy által,

— a csomagoláshoz mellékelt betegtájékoztatónak és minden orvosi információnak fel kell hívnia az érintettek figyelmét arra, hogy a szóban forgó gyógyszerkészítménnyel kapcsolatban egyes meghatározott területeken elérhető adatok egyelőre még nem állnak rendelkezésre.

7. VEGYES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEK

Vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek alatt olyan engedélykérelmi dossziék értendők, ahol a 4. és/vagy 5. fejezet a kérelmező által végzett, korlátozott nem klinikai és/vagy klinikai vizsgálatokról szóló jelentések és szakirodalmi referenciák kombinációjából áll. Minden egyéb fejezet az e melléklet I. részében ismertetett szerkezettel összhangban van. Az illetékes hatóságnak eseti alapon kell elfogadnia a kérelmező által bemutatott, javasolt formátumot.

III. RÉSZ

KÜLÖNLEGES GYÓGYSZEREK

E rész az azonosított gyógyszerek sajátosságaihoz kapcsolódó különleges követelményeket állapítja meg.

1. BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK

1.1. **Vérplazmából származó gyógyszerek**

Az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszereknél a 3. fejezet rendelkezéseitől eltérően „A kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó információ” részben említett dossziékövetelményeket az emberi vérből/vérplazmából származó kiindulási anyagok esetében helyettesíthetik az e résszel összhangban tanúsított vérplazma-törzsadatok.

a) Elvek

E melléklet alkalmazásában:

— vérplazma-törzsadat alatt értendő az az önálló dokumentum, amely a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziétól külön áll és megad minden vonatkozó részletes információt a 93/42/EGK tanácsi irányelv stabil emberi vér- vagy plazmakészítményeket tartalmazó orvostechnikai eszközök tekintetében történő módosításáról szóló, 2000. november 16-i 2000/70/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvben ([1]) említett gyógyszerek vagy orvostechnikai eszközök részét képező, kiindulási anyagként és/vagy nyersanyagként al/közbenső frakciók, segédanyag és aktív hatóanyag összetevők gyártásánál felhasznált teljes emberi vérplazma jellemzőiről,

([1]) HL L 313., 2000.12.13., 22. o.

▼M2

— minden, az emberi vérplazma frakcionálására/feldolgozására szolgáló központnak vagy intézménynek el kell készítenie és naprakészen nyilván kell tartania a vérplazma-törzsadatokban említett, megfelelő, részletes információállományt,

— a vérplazma-törzsadatokat a forgalomba hozatali engedély kérelmezőjének vagy jogosultjának be kell terjesztenie az Ügynökség vagy illetékes hatóság részére. Ha a forgalomba hozatali engedély kérelmezője vagy jogosultja eltér a vérplazma-törzsadatok jogosultjától, akkor a vérplazma-törzsadatokat a forgalomba hozatali engedély kérelmezője vagy jogosultja rendelkezésére kell bocsátani az illetékes hatóság részére történő beadás céljából. A gyógyszerért minden esetben a forgalomba hozatali engedély kérelmezőjének vagy jogosultjának kell felelősséget vállalnia,

— a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet elbíráló illetékes hatóságnak, mielőtt a kérelemről döntene, meg kell várnia, hogy az Ügynökség a tanúsítványt kiadja,

— minden olyan forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziénak, amelyben emberi vérplazmából származó összetevő szerepel, hivatkoznia kell a kiindulási/nyersanyagként felhasznált vérplazmának megfelelő vérplazma-törzsadatokra.

b) T a r t a l o m

A donorokra vonatkozó követelményeket és az adományok vizsgálatát szabályozó, a 2002/98/EK irányelvvel módosított 2001/83 EK irányelv 109. cikkének rendelkezéseivel összhangban a vérplazma-törzsadatoknak tartalmazniuk kell a kiindulási/nyersanyagként felhasznált vérplazmára vonatkozó információt különösen az alábbiak tekintetében:

(1) A vérplazma eredete

i. információ azon központokról vagy intézményekről, ahol a vér/vérplazma gyűjtését végzik, beleértve a felügyeletet és jóváhagyást és a vérrel átvihető fertőzések epidemiológiai adatait;

ii. információ azon központokról vagy intézményekről, ahol az adományok és az egyesített vér/vérplazma vizsgálatát végzik, beleértve a felügyelet és jóváhagyás státusát;

iii. a vér/vérplazma donorok kiválasztási/kizárási kritériumai;

iv. az a működő rendszer, amely lehetővé teszi minden egyes adomány útjának nyomon követését, a vért/vérplazmát begyűjtő intézménytől egészen a végtermékekig és vissza.

(2) A vérplazma minősége és biztonságossága

i. az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáinak való megfelelés;

ii. az adományozott és egyesített vér/vérplazma fertőző ágensekre vonatkozó vizsgálata, beleértve a vizsgálati módszerekkel kapcsolatos információt, valamint egyesített vér/vérplazma esetében az alkalmazott vizsgálatok validálási adatait;

iii. a vér és vérplazma gyűjtésénél felhasznált zacskók technikai jellemzői, beleértve a felhasznált antikoaguláns oldatokra vonatkozó információt is;

iv. a vérplazma tárolási és szállítási feltételei;

▼M2

v. az esetleges kivonással és/vagy karanténidőszakkal kapcsolatos eljárások;

vi. a egyesített vér/vérplazma jellemzése.

(3) Az egyrészről a vérplazmából származó gyógyszer gyártója és/vagy a vérplazma frakcionálója/feldolgozója, másrészről a vér/vérplazma gyűjtését és vizsgálatát végző központok vagy intézmények között fennálló rendszer, amely egymás közti viszonyukat és azon előírásokat határozza meg, amelyekben megállapodtak.

Ezen felül a vérplazma-törzsadatoknak meg kell adniuk mindazon gyógyszerek felsorolását, amelyekre a vérplazma-törzsadatok érvényesek, akár olyan gyógyszerekről van szó, amelyek már rendelkeznek forgalomba hozatali engedéllyel, akár olyanokról, amelyek még a forgalomba hozatali engedély kérelmezésének folyamatánál tartanak, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 2. cikkében említett gyógyszereket is beleértve.

c) Értékelés és tanúsítás

— Még nem engedélyezett gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély kérelmezőjének az illetékes hatóság részére teljes dossziét kell benyújtania, amelyhez a vérplazma-törzsadatok gyűjteményét is mellékelni kell, ha az még nem létezik,

— a vérplazma-törzsadatokat az Ügynökség tudományos és műszaki értékelésnek veti alá. Pozitív elbírálás esetén a vérplazma-törzsadatok gyűjteménye megfelelőségi bizonyítványt kap a közösségi jogszabályoknak való megfelelőségről, amelyhez értékelési jelentést kell csatolni. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,

— a vérplazma-törzsadatokat évről évre frissíteni és újra tanúsíttatni kell,

— a vérplazma-törzsadatok gyűjteményében a későbbiek során történő módosításoknak követniük kell az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség létrehozásáról szóló, a 2309/93/EGK tanácsi rendelet [1] hatálya alá tartozó forgalomba hozatali engedélyben foglaltak módosításának vizsgálatáról szóló, 542/95/EK bizottsági rendeletben [2] előírt értékelési eljárást. E módosítások értékelésére vonatkozó feltételeket az 1085/2003/EK rendelet állapítja meg,

— az első, második, harmadik és negyedik francia bekezdés rendelkezéseit követő második lépésben az illetékes hatóságnak, amely a forgalomba hozatali engedélyt kiadja vagy kiadta, figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek)ről szóló vérplazma-törzsadatok tanúsítását, újratanúsítását vagy módosításait,

[1] HL L 214., 1993.8.24., 1. o.
[2] HL L 55., 1995.3.11., 15. o.

▼M2

— e bekezdés második francia bekezdésében foglalt rendelkezésektől (értékelés és tanúsítás) eltérően, ott, ahol a vérplazma-törzsadatok csak olyan vérből/vérplazmából származó gyógyszerekre vonatkoznak, amely forgalmazási engedélye egyetlen tagállamra korlátozódik, a fent említett vérplazma-törzsadatok tudományos és műszaki értékelését az illető tagállam nemzeti illetékes hatóságának kell elvégeznie.

1.2. **Vakcinák**

Az emberi felhasználásra szánt vakcinák esetében és a 3. fejezet „Hatóanyag(ok)ról" szóló rendelkezéseitől eltérően az alábbi követelmények érvényesek, ha azok a vakcinaantigén-törzsadatok alkalmazásán alapulnak.

Az emberi influenzavírus elleni vakcina kivételével valamely vakcina forgalomba hozatali engedélye iránti kérelemhez mellékelt dossziénak az előírások szerint tartalmaznia kell a vakcinaantigén-törzsadatokat minden olyan vakcinaantigénre, amely az illető vakcina hatóanyaga.

a) Elvek

E melléklet alkalmazásában:

— a vakcinaantigén-törzsadatok gyűjteménye a vakcina forgalomba hozatali engedélye iránti kérelemhez mellékelt dosszié önálló része, amely tartalmaz minden releváns információt a gyógyszer részét képező aktív hatóanyagok biológiai, gyógyszerészeti és kémiai természetéről. Az önálló rész az ugyanazon kérelmező vagy forgalomba hozatali engedély jogosultja által bemutatott egy vagy több egy vegyértékű és/vagy kombinált vakcina esetében ugyanaz lehet,

— valamely vakcina tartalmazhat egy vagy több különböző vakcinaantigént. Egy vakcinában ugyanannyi hatóanyag van jelen, mint ahány vakcinaantigén,

— valamely kombinált vakcina legalább két különböző vakcinaantigént tartalmaz, melyek célja egy vagy több fertőző betegség megelőzése,

— valamely egy vegyértékű vakcina olyan, egyetlen vakcinaantigént tartalmazó vakcina, melynek célja egyetlen fertőző betegség megelőzése.

b) Tartalom

A vakcinaantigén-törzsadatok gyűjteményének a következő adatokat kell tartalmaznia, amelyek e melléklet I. részében találhatók és a minőségi adatokról szóló 3. fejezet vonatkozó részéből (hatóanyag) kerültek kiemelésre:

Hatóanyag

1. Általános adatok, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájának vagy monográfiáinak való megfelelést.

2. A hatóanyag gyártására vonatkozó adatok: ide tartozik a gyártási folyamat, a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok, valamint a létesítmények és berendezések TSE-kre és a betegségkeltő járulékos ágensekre vonatkozó biztonságossági értékelésénél foganatosított különleges intézkedések.

3. A hatóanyag jellemzése

4. A hatóanyag minőségellenőrzése

5. Referenciaszabványok és -anyagok

6. A hatóanyag tartálya és annak záróeleme

7. A hatóanyag stabilitása

▼M2

c) Értékelés és tanúsítás

— olyan új vakcinák esetében, amelyek új vakcinaantigént tartalmaznak, a kérelmezőnek az illetékes hatóság részére teljes forgalomba hozatali engedélyt kérelmező dossziét kell benyújtania, amely tartalmazza az új vakcina részét képező, minden egyes vakcinaantigénnek megfelelő vakcinaantigén-törzsadatokat, amennyiben az egyes vakcinaantigének még nem lettek törzskönyvezve. Minden egyes vakcinaantigén-törzsadat tudományos és műszaki értékelését az Ügynökségnek kell elvégeznie. Pozitív elbírálás esetén minden egyes vakcinaantigén-törzsadat megfelelőségi bizonyítványt kap a közösségi jogszabályoknak való megfeleléséről, amelyhez értékelési jelentést csatolnak. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,

— az első francia bekezdés rendelkezései vonatkoznak minden olyan vakcinára, amely vakcinaantigének új kombinációjából áll, tekintet nélkül arra, hogy e vakcinaantigének közül egyet vagy többet engedélyeztek-e már a Közösség területén,

— a valamely, a Közösségben engedélyezett vakcina vakcinaantigén-törzsadataiban bekövetkezett módosításokat az Ügynökség tudományos és műszaki értékelésnek veti alá az 1085/2003/EK bizottsági rendeletben megállapított eljárással összhangban. Pozitív elbírálás esetén a vakcinaantigén-törzsadatokra az Ügynökségnek kell kiadnia a megfelelőségi bizonyítványt a közösségi jogszabályoknak való megfeleléséről. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,

— az e bekezdés első, második és harmadik francia bekezdésében foglalt rendelkezésektől (értékelés és tanúsítás) eltérően, ha a vakcinaantigén-törzsadatok csak egy olyan vakcinára vonatkoznak, amely forgalmazási engedély iránti kérelmét nem közösségi eljárás keretében adták vagy adják ki, és amennyiben az engedélyezett vakcina közösségi eljárásban nem értékelt vakcinaantigéneket tartalmaz, akkor a fent említett vakcinaantigén-törzsadatok tudományos és műszaki értékelését annak az illetékes nemzeti hatóságnak kell elvégeznie, amely a forgalomba hozatali engedélyt kiadta,

— az első, második, harmadik és negyedik francia bekezdés rendelkezéseit követő második lépésben az illetékes hatóságnak, amely a forgalomba hozatali engedélyt kiadja vagy kiadta, figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek)ről szóló vakcinaantigén-törzsadatok tanúsítását, újratanúsítását vagy módosításait.

2. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ÉS PREKURZOROK

2.1. **Radioaktív gyógyszerek**

E fejezet alkalmazásában a 6. cikk (2) bekezdésén és a 9. cikken alapuló kérelmeknél teljes dossziét kell benyújtani, amely tartalmazza az alábbi konkrét részleteket:

3. fejezet

a) radioaktív készletnél, amelyet a gyártó általi leszállítás után izotóppal kell jelölni, az összetételnek az a része tekintendő a hatóanyagnak, amelyet arra szántak, hogy hordozza vagy megkösse a radioizotópot. A radioaktív készletek gyártási módszere leírásának tartalmaznia kell a készlet gyártásának részleteit, valamint a radioaktív gyógyszer ajánlott, végső feldolgozásának részleteit. A radioizotóp szükséges előírásait, ahol ez releváns, az Európai Gyógyszerkönyv általános monográfiájával vagy különleges monográfiával összhangban kell ismertetni. Ezen felül ismertetni kell mindazon vegyületeket, amelyek a radioizotópos jelölésnél lényegesek. Ismertetni kell a radioizotóppal jelzett vegyület szerkezetét is.

▼M2

Radioizotópok esetében ki kell térni az érintett nukleáris reakciókra.

Valamely izotópgenerátorban mind az anyaizotóp, mind a leányizotóp hatóanyagnak tekintendő.

b) Meg kell adni a radioizotóp természetére, az izotóp identitására, a valószínűsíthető szennyeződésekre, a hordozóanyagra, a felhasználásra és a konkrét aktivitásra vonatkozó részleteket.

c) A kiindulási anyagok tartalmazzák a besugárzási célanyagokat.

d) Meg kell adni a kémiai/radiokémiai tisztasággal kapcsolatos megfontolásokat és ezek kapcsolatát a biológiai megoszlással.

e) Ismertetni kell a radioizotópos tisztaságot, a radiokémiai tisztaságot és a konkrét aktivitást.

f) Izotópgenerátorok esetében az anya- és leányizotópok vizsgálatával kapcsolatos részletek is szükségesek. Az izotópgenerátor eluátumoknál meg kell adni az anyaizotópokra, valamint az izotópgenerátor rendszer egyéb összetevőire vonatkozó vizsgálatokat.

g) Azt a követelményt, amely szerint a hatóanyagtartalmat az aktív elemek tömege alapján kell kifejezni, csak a radioaktív készletekre kell alkalmazni. A radionuklidok esetében a radioaktivitást egy adott időpontra vonatkozóan becquerelben fejezik ki, szükség esetén pedig egy bizonyos időre vonatkozóan, ahol megadják az időzónát is. A sugárzás fajtáját is fel kell tüntetni.

h) A készletek esetében a végtermék leírása tartalmazza a termékek izotópos jelölése után a teljesítményvizsgáló teszteket. Az izotóppal jelzett vegyület esetében megfelelő ellenőrzésekre van szükség. Az izotóppal jelölés szempontjából lényeges anyagokat azonosítani, és mintájukat ellenőrizni kell.

i) Izotópgenerátorok, radioaktív készletek és izotóppal jelzett termékek esetében a stabilitásról és az eltarthatóságról is kell információt szolgáltatni. A többdózisú fiolákban lévő radioaktív gyógyszerek felhasználás során tapasztalt stabilitását dokumentálni kell.

4. fejezet

Ismert, hogy a toxicitás a besugárzás dózisával hozható kapcsolatba. Diagnosztikai felhasználás során ez a radioaktív gyógyszerek használatának következménye; terápiás kezelés során ez kívánt hatás. A radioaktív gyógyszerek biztonságossági és hatékonysági értékelésének tehát foglalkoznia kell a gyógyszerekre és a radioaktív sugárzás dózisának mérésére vonatkozó követelményekkel. Dokumentálni kell a szervek/testszövetek besugárzását. A felszívódott sugárdózisokra vonatkozó becsléseket meghatározott, nemzetközileg elismert rendszer szerint kell kiszámítani az adott beadási út vonatkozásában.

5. fejezet

Meg kell adni a klinikai kísérletek eredményeit, máskülönben pedig igazolni kell azokat a klinikai áttekintésekben.

2.2. **Radioizotóp-prekurzorok izotópos jelölés céljára**

Konkrét esetben egy olyan radioizotóp-prekurzornál, amelyet kizárólag egy másik anyag izotópos megjelölésére használnak, az elsődleges cél felvilágosítást adni az izotópos megjelölés csekély hatékonyságából vagy az izotóppal jelzett keverék *in vivo* leválásából adódó esetleges következményekről, azaz a betegnél a szabad radioizotóp által kifejtett hatásokról. Ezenfelül tájékoztatni kell a releváns foglalkozási ártalmakról, azaz a kórházi személyzetet és a környezetet érő sugárzásról.

▼M2

Különösen az alábbi információkat kell megadni:

3. fejezet

Megfelelő esetben a fentiek a)–i) pont szerint meghatározott radioizotóp-prekurzorok törzskönyvezésére a 3. fejezet rendelkezései alkalmazandóak.

4. fejezet

Az egyszeri és ismételt dózisok toxicitására vonatkozó vizsgálati eredményeket a 87/18/EGK és a 88/320/EGK tanácsi irányelvben megállapított helyes laboratóriumi gyakorlatra vonatkozó rendelkezésekkel összhangban végzett vizsgálatok alapján kell megadni, ha nem indokolt másképpen.

A radioizotópon végzett mutagén vizsgálatok ebben a konkrét esetben nem minősíthetők hasznosnak.

Be kell mutatni a megfelelő „hideg” izotóp kémiai toxicitásával és diszpozíciójával kapcsolatos információt.

5. fejezet

A radioizotóp-prekurzor felhasználásával végzett klinikai vizsgálatokból nyert klinikai információ önmagában még nem minősíthető relevánsnak egy olyan radioizotóp-prekurzor konkrét esetében, amelyet kizárólag egy másik anyag izotópos megjelölésére szándékoznak felhasználni.

Mindazonáltal a releváns vivőmolekulákhoz kötött radioizotóp-prekurzor klinikai hasznosságát bizonyító információt be kell mutatni.

3. HOMEOPÁTIÁS GYÓGYSZEREK

E szakasz a 3. és 4. fejezetnek az 1. cikk (5) bekezdésében meghatározott homeopátiás gyógyszerekre történő alkalmazására vonatkozó konkrét rendelkezéseket ismerteti.

3. fejezet

A 3. fejezet rendelkezéseit kell alkalmazni a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített törzskönyvezési eljárása keretében a 15. cikkel összhangban benyújtott dokumentumokra, valamint a 16. cikk (1) bekezdésében említett egyéb homeopátiás gyógyszerek engedélyeztetési dokumentumaira, az alábbi módosításokkal.

a) Terminológia

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziéban ismertetett homeopátiás őstinktúrák tudományos nevének összhangban kell lennie az Európai Gyógyszerkönyvben, illetve ennek hiányában az egyik tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megadott tudományos névvel. Megfelelő esetben az egyes tagállamokban használt hagyományos neve(ke)t is meg kell adni.

b) A kiindulási anyagok ellenőrzése

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt, a kiindulási anyagokra, tehát – a nyersanyagokat, közbenső anyagokat és a végleges gyógyszerekbe beépítendő végső hígításokat is beleértve – az összes felhasznált anyagra vonatkozó adatokat és dokumentumokat további, az őstinktúrára vonatkozó adatokkal kell kiegészíteni.

▼M2

Az általános minőségi követelmények alkalmazandók minden kiindulási anyagra és nyersanyagra, valamint a gyártási folyamat közbenső lépéseire, egészen a végtermékbe beépítendő végső hígításokig. Lehetőség szerint mintaellenőrzést is kell végezni toxikus összetevők jelenléte esetén és akkor, ha a minőséget a nagyarányú hígítás következtében nem lehetséges a végtermékbe beépítendő végső hígításokon ellenőrizni. Teljes körűen le kell írni a gyártási folyamat minden lépését, a kiindulási anyagoktól egészen a végtermékbe beépítendő végső hígításokig.

Hígítások esetén e hígítási lépéseket az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájában, vagy ennek hiányában valamely tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megállapított homeopátiás gyártási módszerekkel összhangban kell végezni.

c) Ellenőrző vizsgálatok a végleges gyógyszeren

A végleges homeopátiás gyógyszerekre az általános minőségi követelmények alkalmazandóak, a kérelmezőnek bármilyen kivételezéssel kapcsolatos igényt megfelelően indokolnia kell.

Minden toxikológiailag releváns összetevő azonosítását és mintaelemzését el kell végezni. Amennyiben indokolható, hogy az azonosítást és/vagy mintaelemzést miért nem lehetséges minden toxikológiailag releváns összetevőnél elvégezni, pl. a végtermékben található hígításuk miatt, akkor a minőséget a gyártási és hígítási folyamat teljes körű hitelesítésével kell bizonyítani.

d) Stabilitási vizsgálatok

A kész gyógyszer stabilitását bizonyítani kell. A homeopátiás őstinktúrák vizsgálatával nyert eltarthatósági adatok általában átvihetők a belőlük nyert hígításokra/titurációra is. Amennyiben a hatóanyag azonosítása vagy mintaelemzése nem lehetséges, figyelembe vehetők a gyógyszerforma stabilitási adatai is.

4. fejezet

A 4. fejezet rendelkezései alkalmazandóak a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített törzskönyvezési eljárásánál, az alábbi előírások mellett.

Minden hiányzó információt indokolni kell, azaz meg kell indokolni, hogy miért támasztható alá a biztonságosság elfogadható mértéke annak ellenére, hogy néhány vizsgálat hiányzik.

4. NÖVÉNYI EREDETŰ GYÓGYSZEREK

A növényi eredetű gyógyszerek engedélyeztetési kérelméhez teljes körű dossziét kell benyújtani, amely tartalmazza a következő különleges részleteket is.

3. fejezet

A növényi eredetű gyógyszerek engedélyeztetésénél a 3. fejezet rendelkezéseit kell alkalmazni, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának vagy monográfiáinak való megfelelést is. Figyelembe kell venni a tudományos ismeretek állását a kérelem benyújtásának idején.

▼M2

A növényi eredetű gyógyszereknél az alábbi különleges szempontokat kell figyelembe venni:

(1) Növényi anyagok és növényi készítmények

E melléklet alkalmazásában a „növényi anyagok és növényi készítmények” kifejezést az Európai Gyógyszerkönyvben meghatározott „növényi drogok és növényi drogkészítmények” kifejezéssel egyenértékűnek kell tekinteni.

A növényi anyag nómenklatúrája tekintetében meg kell adni a növény kéttagú tudományos nevét (nemzetség, faj, fajta és szerző) és (megfelelő esetben) kemotípusát, a növény részeit, a növényi anyag meghatározását, egyéb elnevezéseit (a más gyógyszerkönyvekben említett szinonimákat), valamint laboratóriumi kódját.

A növényi készítmények nómenklatúrája tekintetében meg kell adni a növény kéttagú tudományos nevét (nemzetség, faj, fajta és szerző) és (megfelelő esetben) kemotípusát, a növény részeit, a növényi anyag meghatározását, a növényi anyag arányát a növényi készítményhez, a kivonásnál felhasznált oldószer(ek)et, egyéb elnevezéseit (a más gyógyszerkönyvekben említett szinonimákat), valamint laboratóriumi kódját.

A növényi anyagok és növényi készítmények szerkezetéről szóló szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni a fizikai formát, az összetevők leírását ismert terápiás aktivitásukkal vagy markerükkel (összegképlet, relatív molekulatömeg, szerkezeti képlet, beleértve a relatív és abszolút sztereokémiát, molekulaképletet és a relatív molekulatömeget), valamint az egyéb összetevőket.

A növényi anyag gyártójára vonatkozó szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni minden egyes beszállító nevét, címét és felelősségét, beleértve az alvállalkozókat is, és minden egyes javasolt helyszínt vagy létesítményt, amely a növényi anyag előállításában/gyűjtésében és vizsgálatában érintett.

A növényi készítmény gyártójára vonatkozó szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni minden egyes gyártó nevét, címét és felelősségét, beleértve az alvállalkozókat is, és minden egyes javasolt gyártási helyszínt vagy létesítményt, amely a növényi készítmény előállításában és vizsgálatában érintett.

A növényi készítmények gyártási folyamata és folyamatellenőrzései leírásának tekintetében információt kell szolgáltatni a növény előállításának és a növény gyűjtésének megfelelő ismertetéséhez, beleértve a gyógynövény földrajzi eredetét, valamint termelésének, aratásának, szárításának és tárolásának feltételeit.

A növényi készítmények gyártási folyamata és folyamatellenőrzései leírásának tekintetében információt kell szolgáltatni a növényi készítmény gyártási folyamatának megfelelő ismertetéséhez, beleértve a feldolgozás, oldószerek és reagensek, tisztító fázisok és standardizálás leírását.

A gyártási folyamat fejlesztése tekintetében, ahol ez megfelelő, rövid összefoglalót kell adni, amely leírja a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) fejlesztését, figyelembe véve a javasolt beadási utat és felhasználást. A szakirodalmi adatok alátámasztására használt növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek), valamint a kérelmezett növényi eredetű gyógyszerek hatóanyagaként megtalálható növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) fitokémiai összetételét összehasonlító eredményekre is ki kell térni, ahol ez megfelelő.

▼M2

A növényi anyag szerkezetének és egyéb jellemzőinek ismertetése tekintetében információt kell szolgáltatni a botanikai, makroszkopikus, mikroszkopikus és a fitokémiai jellemzőkről, és ha szükséges, a biológiai aktivitásról is.

A növényi készítmény szerkezetének és egyéb jellemzőinek ismertetése tekintetében információt kell szolgáltatni a fitokémiai és a fizikai-kémiai jellemzőkről, és ha szükséges, a biológiai aktivitásról is.

Meg kell adni a növényi anyag(ok)ra és növényi készítmény(ek)re vonatkozó előírásokat.

Meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál alkalmazott analitikai eljárásokat.

Az analitikai eljárások validálása tekintetében információt kell szolgáltatni az analitikai adatokról, beleértve a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál alkalmazott analitikai eljárások kísérleti adatait is.

A gyártási tételek elemzése tekintetében megfelelő esetben meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) gyártási tételeit és a gyártási tételek elemzésének eredményeit, a gyógyszerkönyvi anyagokét is beleértve.

Meg kell indokolni a növényi anyag(ok)ra és növényi készítmény(ek)re vonatkozó előírásokat.

Meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál használt referenciaszabványokra vagy referenciaanyagokra vonatkozó adatokat is.

Ha a növényi anyag vagy növényi készítmény valamely monográfia tárgyát képezi, a kérelmező az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által kiadott alkalmassági bizonyítványért folyamodhat.

(2) Növényi eredetű gyógyszerek

Az összetétel kifejlesztése tekintetében rövid összefoglalót kell adni a növényi eredetű gyógyszerek kifejlesztéséről, figyelembe véve a javasolt beadási utat és felhasználást. Megfelelő esetben a szakirodalmi adatok alátámasztására használt termékek és a kérelmezett növényi eredetű gyógyszerek fitokémiai összetételét összehasonlító eredményekre is ki kell térni.

5. RITKA BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI

— A 141/2000/EK rendelet értelmében valamely ritka betegség gyógyszere esetében a II.–6. részében foglalt általános rendelkezések (kivételes körülmények) alkalmazhatóak. A nem klinikai és klinikai összefoglalókban a kérelmezőnek indokolnia kell azon okokat, amiért a teljes információ ismertetése nem lehetséges, és indoklást kell adnia a szóban forgó ritka betegség gyógyszerének haszon/kockázati mérlegéről,

— amikor valamely ritka betegség gyógyszere forgalomba hozatali engedélyét kérelmező e melléklet II.–1. része 10. cikke (1) bekezdése a) pontja ii. alpontjának rendelkezéseire hivatkozik (jól megalapozott gyógyászati alkalmazás), akkor a szóban forgó anyag rendszeres és dokumentált felhasználása – az eddigiektől eltérve – utalhat az anyagnak az ezen irányelv 5. cikke rendelkezéseivel összhangban történő felhasználására.

▼M9

IV. RÉSZ

FEJLETT TERÁPIÁS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

1. BEVEZETÉS

Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének a) pontjában meghatározott fejlett terápiás gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyére irányuló kérelmek az e melléklet I. részében leírt formai követelményeket (1., 2., 3., 4. és 5. modul) követik.

A biológiai gyógyszerkészítményekre az e melléklet I. részében leírt, a 3., 4. és 5. modulra vonatkozó műszaki követelmények alkalmazandók. Az ennek a résznek a 3., 4. és 5. szakaszában leírt, a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre vonatkozó különleges követelmények kifejtik, hogy az I. részben szereplő követelmények hogyan alkalmazandók a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre. Adott esetben és tekintettel a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények sajátosságaira ezenkívül további követelményeket állapítottak meg.

Annak meghatározására, hogy a forgalombahozatali engedélyre irányuló kérelemben mennyi minőséggel kapcsolatos, nem klinikai és klinikai adatot kell feltüntetni, a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények sajátossága miatt kockázatalapú megközelítést lehetne alkalmazni, összhangban a „Bevezetés és általános elvek” 4. pontjában említett gyógyszerkészítmények minőségével, biztonságával és hatékonyságával kapcsolatos tudományos iránymutatásokkal.

A kockázatelemzés a fejlesztés teljes folyamatára kiterjedne. A figyelembe vehető kockázati tényezők a következők: a sejtek származása (autológ, allogén, xenogén), a szaporodó- és/vagy differenciálódásképesség és immunválasz kiváltásának képessége, a sejtmanipuláció szintje, a sejtek bioaktív molekulákkal vagy szerkezeti anyagokkal való kapcsolódása, a génterápiás gyógyszerek természete, az *in vivo* használt vírusok vagy mikroorganizmusok szaporodóképessége, a nukleinsav-szekvenciák vagy gének genomba való beépülésének szintje, a hosszú távú működőképesség, az onkogenitás kockázata és az alkalmazás vagy használat módja.

A kockázatelemzésben figyelembe lehetne venni továbbá a rendelkezésre álló releváns nem klinikai és klinikai adatokat vagy a más kapcsolódó fejlett terápiás gyógyszerkészítmény terén szerzett tapasztalatokat.

Az e melléklet követelményeitől való bármilyen eltérést a kérelmezési dokumentáció 2. moduljában tudományosan meg kell indokolni. Amikor a fent leírt kockázatelemzés alkalmazásra kerül, szintén be kell illeszteni a 2. modulba, és részletesen le is kell írni. Ebben az esetben az alkalmazott módszert, a felismert kockázatok természetét és a kockázatalapú megközelítés fejlesztési és értékelési programra vetített esetleges következményeit meg kell vitatni, és a kockázatelemzésből adódóan az e melléklet követelményeitől való bármilyen eltérést le kell írni.

2. FOGALOMMEGHATÁROZÁSOK

Az 1394/2007/EK rendeletben megállapított fogalommeghatározásokon túlmenően e melléklet alkalmazásában a 2.1. és 2.2. szakaszban leírt fogalommeghatározásokat kell alkalmazni.

2.1. **Génterápiás gyógyszer**

A génterápiás gyógyszer olyan biológiai gyógyszerkészítmény, amely a következő sajátosságokkal rendelkezik:

a) olyan hatóanyagot tartalmaz, amely egy adott génszekvencia szabályozása, kijavítása, helyettesítése, hozzáadása vagy törlése céljából részben vagy teljes egészében emberi szervezetben használt vagy emberi szervezetbe bevitt rekombináns nukleinsavakból áll;

▼M9

b) terápiás, megelőző vagy diagnosztikai hatása közvetlenül a benne található nukleinsav-szekvenciához vagy a szekvencia által kifejezett genetikai információt tartalmazó készítményhez kötődik.

A génterápiás gyógyszerek között nincsenek fertőző betegségek elleni oltások.

2.2. **Szomatikus sejtterápiás gyógyszer**

A szomatikus sejtterápiás gyógyszerek olyan biológiai gyógyszerkészítmények, amelyek a következő tulajdonságokkal rendelkeznek:

a) részben vagy teljes egészében jelentősen manipulált sejtekből vagy szövetekből állnak, amely következtében az eredeti klinikai használat szempontjából releváns biológiai sajátosságai, fiziológiai funkciói vagy szerkezeti tulajdonságai megváltoztak, vagy olyan sejtekből vagy szövetekből áll, amelyeket a recipiensben és a donorban nem ugyanazokra az alapvető funkció(k)ra való használatra szánnak;

b) tulajdonságaikból adódóan sejtjei vagy szövetei farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatására egy adott betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmas, vagy az emberi szervezetben ilyen céllal használják, vagy az emberi szervezetbe ilyen céllal kerül bevitelre.

Az a) pont alkalmazásában különösen az 1394/2007/EK rendelet I. mellékletében felsorolt manipulációk nem tekintendők jelentős manipulációknak.

3. A 3. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

3.1. **A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények**

Le kell írni a nyomonkövetési rendszert, amelyet a forgalombahozatali engedély jogosultja létre kíván hozni és fenn kíván tartani, és amely biztosítja, hogy az adott készítmény és alapanyagai, illetve nyersanyagai – beleértve minden olyan anyagot, amellyel a benne fellelhető szövetek és sejtek érintkezésbe kerülnek – a kinyerés, gyártás, csomagolás, tárolás, szállítás és a készítmény felhasználási helye szerinti kórháznak, intézménynek vagy magánpraxisnak történő átadása során nyomon követhetők legyenek.

A nyomonkövetési rendszer a vérsejteken kívüli emberi sejtek és szövetek tekintetében kiegészíti a 2004/23/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv ([1]) által előírt követelményeket, az emberi vérsejtek tekintetében pedig a 2002/98/EK irányelv által előírt követelményeket, és egyben összeegyeztethető velük.

3.2. **A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**

3.2.1. *Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok*

3.2.1.1. Rekombináns nukleinsav-szekvenciá(ka)t vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(oka)t vagy vírus(oka)t tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszerkészítmény a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges tégelyükben összeállított nukleinsav-szekvenciá(k)ból vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból vagy vírus(ok)ból áll. A kész gyógyszerkészítményhez orvostechnikai eszköz vagy aktív beültethető orvostechnikai eszköz adható.

([1]) HL L 102., 2004.4.7., 48. o.

▼M9

A hatóanyag rekombináns nukleinsav-szekvenciá(k)ból vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból vagy vírus(ok)ból áll.

3.2.1.2. Genetikailag módosított sejteket tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszerkészítmény a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges tégelyben összeállított genetikailag módosított sejtekből áll. A kész gyógyszerkészítményhez orvostechnikai eszköz vagy aktív beültethető orvostechnikai eszköz adható.

A hatóanyag a fenti 3.2.1.1. szakaszban leírt készítmények egyike által genetikailag módosított sejtekből áll.

3.2.1.3. A vírusokból vagy vírusvektorokból álló készítmények esetében az alapanyagok azok a komponensek, amelyekből a vírusvektor származik, azaz a vírusvektor-törzstenyészet vagy a stabil transzgenikus (packaging) sejtek és sejtvonal fő sejtbankjának transzfektálására használt plazmidok.

3.2.1.4 A plazmidokból, nem-vírusvektorokból és vírusokon vagy vírusvektorokon kívüli genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból álló készítmények esetében az alapanyagok a termelő sejt előállítására használt komponensek, azaz a plazmid, a befogadó baktériumok és a rekombináns mikrobiális sejtek fő sejtbankja.

3.2.1.5. A genetikailag módosított sejtek esetében az alapanyagok a genetikailag módosított sejtek kinyeréséhez használt komponensek, azaz a vektor előállításához használt alapanyagok, a vektor és az emberi vagy állati sejtek. Egészen a használt bankrendszertől a vektorok későbbi előállításáig a helyes gyártási gyakorlat elvei alkalmazandók.

3.2.2. *Különleges követelmények*

Az e melléklet I. részének 3.2.1. és 3.2.2. szakaszában előírt követelményeken túl a következő követelmények alkalmazandók:

a) Tájékoztatni kell a hatóanyag gyártásához felhasznált valamennyi alapanyagról, ideértve az emberi vagy állati sejtek genetikai módosításához szükséges készítményeket, és adott esetben a genetikailag módosított sejtek ezt követő kultúrájáról és tárolásáról, számításba véve a tisztítási lépések esetleges elmaradását.

b) Mikroorganizmust vagy vírust tartalmazó készítmények esetében tájékoztatni kell a genetikai módosításról, a szekvenciaanalízisről, a virulencia csökkentéséről, egyes szövetek és sejttípusok tropizmusáról, a mikroorganizmus vagy vírus sejtciklus-dependenciájáról, a patogenitásról és a szülői törzs tulajdonságairól.

c) Az eljárással és a készítményekkel kapcsolatos szennyeződéseket a dokumentáció megfelelő részében le kell írni, különösen a szaporodóképes vírus szennyeződését, ha a vektor szaporodásra képtelenre van tervezve.

d) A plazmidok esetében a készítmény felhasználhatósági ideje alatt meg kell számlálni a plazmidok különféle formáit.

e) A genetikailag módosított sejtek esetében meg kell vizsgálni a sejtek genetikai módosítás előtti és utáni, valamint bármilyen későbbi fagyasztási/tárolási eljárás előtti és utáni tulajdonságait is.

A genetikailag módosított sejtek esetében a génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelményeken túl a szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó minőségi követelmények (lásd a 3.3. szakaszt) is alkalmazandók.

▼M9

3.3. **A szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények**

3.3.1. *Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok*

A kész gyógyszer a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges tégelyben összeállított hatóanyagból áll, a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítményekhez szánt végleges összetételében.

A hatóanyag módosított sejtekből és/vagy szövetekből áll.

A manipulált sejtekhez kapcsolódó és egyben szerves részüket képező többi anyag (pl. vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák és/vagy egyéb komponensek) alapanyagnak tekintendő még akkor is, ha nem biológiai eredetű.

A hatóanyag gyártása során használt anyagok (pl. táptalajok, növekedésserkentők), amelyek nem képezik a hatóanyag részét, nyersanyagoknak tekintendők.

3.3.2. *Különleges követelmények*

Az e melléklet I. részének 3.2.1. és 3.2.2. szakaszában előírt követelményeken túl a következő követelmények alkalmazandók:

3.3.2.1. Alapanyagok:

a) A 2004/23/EK irányelvvel összhangban az alapanyagként felhasznált emberi szövetek és sejtek adományozásáról, gyűjtéséről és vizsgálatáról összefoglaló tájékoztatást kell nyújtani. Ha alapanyagként nem egészséges sejteket vagy szöveteket (pl. rákos szövetet) használnak, használatukat meg kell indokolni.

b) Ha allogén sejtpopulációt gyűjtöttek össze, le kell írni a gyűjtési stratégiát és a nyomon követést biztosító intézkedéseket.

c) Az emberi vagy állati szövetek és sejtek által bevezetett potenciális variabilitást a gyártási eljárás validálásának, a hatóanyag és a késztermék tulajdonságainak, a próbák kialakításának, az előírások és a stabilitás meghatározásának részeként veszik számba.

d) A xenogén sejt alapú készítmények esetében tájékoztatást kell nyújtani az állatok származásáról (pl. földrajzi származás, állattenyésztés, kor), a különleges átvételi kritériumokról, a forrás/donor állatokban előforduló fertőzések megelőzésére és figyelemmel kísérésére alkalmazott intézkedésekről, az állatok vizsgálatáról a fertőző ágensek tekintetében, ideértve a vertikálisan terjedő mikroorganizmusokat és vírusokat is, valamint az állattartó létesítmények alkalmasságának igazolásáról.

e) A genetikailag módosított állatokból származó sejtalapú készítmények esetében le kell írni a genetikai módosításban érintett sejtek különleges tulajdonságait. Részletesen le kell írni a transzgenikus állat létrehozásának módszerét és tulajdonságait.

f) A sejtek genetikai módosításához a 3.2. szakaszban előírt műszaki követelmények alkalmazandók.

g) Le kell írni és igazolni kell minden olyan további anyag (vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák vagy egyéb komponensek) vizsgálati sémáját, amely a módosított sejtekhez kapcsolódik, és egyben szerves részüket képezi.

▼M9

h) Olyan vázfehérjék, mátrixfehérjék és eszközök esetében, amelyek megfelelnek az orvostechnikai eszköz vagy aktív beültethető orvostechnikai eszköz fogalommeghatározásának, meg kell adni a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény értékeléséhez a 3.4. szakaszban előírt információkat.

3.3.2.2. Gyártási folyamat:

a) Olyan gyártási folyamatot kell érvényesíteni, amely biztosítja a tétel és az eljárás következetességét, a gyártás során egészen az alkalmazás vagy bevitel pillanatáig a sejtek funkcionális integritását és a szállítást, valamint a megfelelő differenciálódási állapotot.

b) Ha a sejtek közvetlenül egy mátrixfehérjében, vázfehérjében vagy eszközben vagy rajtuk növekednek, információt kell szolgáltatni a sejttenyésztési folyamatról a sejtnövekedés, a funkció és a kombináció integritása tekintetében.

3.3.2.3. A tulajdonságok leírása és az ellenőrzési stratégia

a) Releváns információkat kell megadni a sejtpopuláció vagy a sejtkeverék tulajdonságairól, úgy mint azonosítás, tisztaság (pl. idegen mikrobiális ágensek és sejtszennyeződések), életképesség, potenciál, kromoszómavizsgálat, tumorgenézis és alkalmasság a tervezett gyógyászati alkalmazásra. Bizonyítani kell a sejtek genetikai stabilitását.

b) Minőségi és lehetőség szerint mennyiségi információkat kell nyújtani a készítménnyel vagy eljárással kapcsolatos szennyeződésekről, valamint minden olyan anyagról, amely az előállítás során bomlástermékeket tud bejuttatni. Igazolni kell a szennyeződések meghatározásának a mértékét.

c) Ha a hatóanyagon vagy késztermék bizonyos oldási (release) vizsgálatokat nem lehet elvégezni, csak a kulcsfontosságú köztes anyagokon és/vagy gyártásközi vizsgálat keretében, mindezt igazolni kell.

d) Ha a sejtalapú készítmény egyik komponenseként biológiailag aktív molekulák (pl. növekedésserkentők, citokininek) vannak jelen, jellemezni kell hatásukat és a hatóanyag más komponenseivel való kölcsönhatásukat.

e) Ha a háromdimenziós szerkezet a tervezett funkció része, a sejtalapú készítmények jellemzése részeként meg kell adni a differenciálódási állapotot, a sejtek szerkezeti és funkcionális felépítését és adott esetben a generált extracelluláris mátrixot. Szükség esetén a fizikokémiai jellemzést nem klinikai vizsgálatokkal kell kiegészíteni.

3.3.2.4. Segédanyagok

Ha a sejt vagy szövet alapú gyógyszerkészítményben segédanyago(ka)t (pl. a szállító közeg komponensei) alkalmaznak, e melléklet I. részében az új segédanyagokkal szemben támasztott követelmények alkalmazandók, hacsak nincsenek adatok a sejtek vagy szövetek és a segédanyagok közötti kölcsönhatásról.

3.3.2.5. Fejlesztési vizsgálatok

A fejlesztési program leírásában fel kell tüntetni a választott anyagokat és eljárásokat. Különösen a végleges összetételben a sejtpopuláció integritására kell kitérni.

3.3.2.6. Referenciaanyagok

A dokumentációban fel kell tüntetni a hatóanyag és/vagy a késztermék szempontjából releváns és specifikus referenciaszabványt, és jellemezni kell.

▼M9

3.4. **Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre vonatkozó különleges követelmények**

3.4.1. *Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerkészítmények az 1394/2007/EK rendelet 7. cikke szerint*

Le kell írni a készítmény fizikai tulajdonságait és teljesítményét, valamint a készítmény tervezési módszereit.

Le kell írni a gének, sejtek és/vagy szövetek, valamint a szerkezeti komponensek közötti kölcsönhatást és összeférhetőséget.

3.4.2. *Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének d) pontjában meghatározott kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmények*

A kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény sejtes vagy szöveti része esetében a 3.3. szakaszban a szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre meghatározott különleges követelmények alkalmazandók, a genetikailag módosított sejtek esetében pedig a 3.2. szakaszban a génterápiás gyógyszerekre meghatározott különleges követelmények alkalmazandók.

Az orvostechnikai eszköz vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz a hatóanyag szerves része lehet. Ha a késztermék gyártása, alkalmazása vagy bevitele során az orvostechnikai eszköz vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz a sejtekhez kapcsolódik, a késztermék szerves részének kell őket tekinteni.

Meg kell adni az orvostechnikai eszközzel vagy az aktív orvostechnikai eszközzel (amely a hatóanyag vagy a késztermék szerves részét képezi) kapcsolatos olyan információkat, amelyek relevánsak a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény értékelése szempontjából. Ezek az információk a következők:

a) információk a választott orvostechnikai eszközről vagy beültethető orvostechnikai eszközről és a tervezett funkciójukról, valamint annak bizonyítása, hogy az eszköz összeférhető a készítmény más komponenseivel;

b) bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz rész megfelel a 93/42/EGK tanácsi irányelv ([1]) I. mellékletében előírt alapvető követelményeknek, az aktív beültethető eszköz rész pedig megfelel a 90/385/EGK tanácsi irányelv ([2]) I. mellékletében előírt alapvető követelményeknek;

c) adott esetben bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz vagy a beültethető orvostechnikai eszköz megfelel a 2003/32/EK bizottsági irányelvben ([3]) előírt BSE/TSE-követelményeknek;

d) adott esetben az orvostechnikai eszköz részen vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz részen a kijelölt szervezet által a 93/42/EGK vagy a 90/385/EGK irányelvvel összhangban végzett bármely értékelés eredményei.

A kijelölt szerv, amely az e szakasz d) pontjában említett értékelést végezte, a 93/42/EGK vagy a 90/385/EGK irányelvvel összhangban a kérelmet értékelő illetékes hatóság kérésére rendelkezésre bocsát minden olyan információt, amely az értékeléshez kapcsolódik. Ezek tartalmazhatják az érintett megfelelőségértékelési kérelemben található információkat és dokumentumokat, amennyiben szükségesek a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény egészének értékeléséhez.

([1]) HL L 169., 1993.7.12., 1. o.
([2]) HL L 189., 1990.7.20., 17. o.
([3]) HL L 105., 2003.4.26., 18. o.

▼M9

4. A 4. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

4.1. **A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények**

A melléklet I. része 4. moduljának követelményei a gyógyszerkészítmények farmakológiai és toxikológiai vizsgálatáról a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények egyedülálló és sokféle szerkezeti és biológiai tulajdonságai miatt nem mindig helyénvalók. A 4.1., 4.2. és 4.3. szakaszban szereplő műszaki követelmények elmagyarázzák, hogy az e melléklet I. részének követelményei hogyan alkalmazandók a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekre. Adott esetben és figyelembe véve a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények sajátosságait, további követelményeket állapítottak meg.

A nem klinikai fejlesztés és a releváns fajok és modellek (*in vitro* vagy *in vivo*) kiválasztásához használt kritériumok indoklását a nem klinikai áttekintésben kell megvitatni és kiigazítani. A kiválasztott állatkísérleti modell(ek) károsodott immunrendszerű, knock out, humanizált vagy transzgenikus állatok is lehet(nek). Különösen az immunogenitási és immunotoxicitási vizsgálatokhoz homológ modellek (pl. egérben vizsgált egérsejtek) vagy betegségutánzó modellek alkalmazását veszik fontolóra.

Az I. rész követelményein túl meg kell adni a késztermékekben előforduló összes szerkezeti komponens (pl. mátrixok, vázfehérjék és eszközök) és bármely más további anyag (pl. sejtkészítmények, biomolekulák és kémiai anyagok) biztonságát, alkalmasságát és biokompatibilitását. Figyelembe kell venni a fizikai, mechanikai, kémiai és biológiai tulajdonságokat is.

4.2. **A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**

A nem klinikai biztonsági adatok megfelelő szintjének meghatározására végzett nem klinikai vizsgálatok mértékének és típusának megállapításához figyelembe kell venni a génterápiás gyógyszer tervezését és típusát.

4.2.1. *Farmakológia*

a) A javasolt terápiás alkalmazással kapcsolatos hatásokat vizsgáló *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat (azaz farmakodinamikai „koncepcióhatékonysági” vizsgálatok) kell végezni olyan modellek és releváns állatfajok felhasználásával, amelyek igazolják, hogy a nukleinsav-szekvencia eléri a tervezett célt (célszerv vagy -sejt), és biztosítja a tervezett funkciót (expressziós szint és funkcionális aktivitás). A klinikai vizsgálatokban meg kell adni a nukleinsav-szekvencia működésének időtartamát és a javasolt adagolási sémát.

b) A cél szelektivitása: ha a génterápiás gyógyszert úgy tervezik, hogy szelektív vagy korlátozott célú funkciója legyen, vizsgálatokat kell végezni a célsejtekben és -szövetekben a funkció és aktivitás specifikusságáról és időtartamáról.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) A biodisztribúciós vizsgálatoknak ki kell terjedniük a perzisztencia, a clearance és a mobilizáció vizsgálatára. A biodisztribúciós vizsgálatoknak továbbá ki kell térniük a csírasejtvonal-transzmisszió kockázatára.

b) A szóródásról és a harmadik feleknek való átadás kockázatáról vizsgálatot kell végezni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben az ellenkezője nem indokolt.

▼M9

4.2.3. *Toxikológia*

a) Értékelni kell a kész génterápiás készítmény toxicitását. Ezen túlmenően a készítmény típusától függően fontolóra kell venni a hatóanyag és a segédanyagok külön vizsgálatát, és értékelni kell az olyan kifejezett nukleinsav-szekvenciával kapcsolatos készítmények *in vivo* hatását, amelyeket nem fiziológiai funkciók betöltésére terveztek.

b) Az egyszeri adag esetén fellépő toxicitás vizsgálatával együtt pl. a perzisztencia vizsgálata céljából biztonsági farmakológiai és farmakokinetikai vizsgálatokat is lehet végezni.

c) Amikor az emberi alanyok számára több adagot szánnak, az ismételt adag esetén fellépő toxicitásról is vizsgálatot kell végezni. Az alkalmazás módja és rendszere a tervezett klinikai adagolást megfelelően tükrözi. Olyan esetekben, amikor az egyszeri adagolás az emberekben a nukleinsav-szekvenciák hosszabb időtartamú működését eredményezi, fontolóra kell venni az ismételt toxicitási vizsgálatot. A génterápiás gyógyszer perzisztenciájától és a várható potenciális kockázatoktól függően a vizsgálatok időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatoké. Az időtartamot igazolni kell.

d) Meg kell vizsgálni a genotoxicitást. A standard genotoxicitási vizsgálatokat csak akkor kell végezni, ha egy adott szennyeződést vagy az ellátórendszer egy komponensét hivatott vizsgálni.

e) A karcinogenitást szintén meg kell vizsgálni. A rágcsálók standard, egész életen át tartó karcinogenitási vizsgálatára nincs szükség. A készítmény típusától függően azonban a releváns *in vivo/in vitro* modellekben a tumorgenikus potenciált értékelni kell.

f) Reprodukciós és fejlődési toxicitás: vizsgálatot kell végezni a termékenységi és általános reprodukciós funkcióra kifejtett hatásról. Embrio-fötális és perinatális toxicitási és csírasejtvonal-transzmissziós vizsgálatokat kell végezni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben az ellenkezője nem indokolt.

g) További toxicitási vizsgálatok:

— Integrációs vizsgálatok: mindegyik génterápiás gyógyszeren integrációs vizsgálatot kell végezni, hacsak nem indokolt az ilyenfajta vizsgálatok mellőzése pl. mert a nukleinsav-szekvenciák nem lépnek be a sejtmagba. Az olyan génterápiás gyógyszerek esetében, amelyek várhatóan nem képesek integrálódni, ha a biodisztribúciós adatok csírasejtvonal-transzmisszió kockázatát tárják fel, integrációs vizsgálatot kell végezni.

— Immunogenicitás és immunotoxicitás: a potenciális immunogenikus és immunotoxikus hatásokat meg kell vizsgálni.

4.3. **A szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények**

4.3.1. *Farmakológia*

a) Az elsődleges farmakológiai vizsgálatoknak megfelelőnek kell lenniük a koncepcióhatékonyság igazolására. Meg kell vizsgálni a sejtalapú készítmények kölcsönhatását a környező szövettel.

b) Meg kell határozni a készítménynek a kívánt hatás/a hatékony dózis eléréséhez szükséges mennyiségét, valamint a készítmény típusától függően az adagolás gyakoriságát.

▼M9

c) A másodlagos farmakológiai vizsgálatokat az olyan potenciális fiziológiai hatás értékeléséhez kell számításba venni, amely nem kapcsolódik a szomatikus sejtterápiás gyógyszer, a módosított szövet alapú készítmény vagy a további anyagok kívánt terápiás hatásához, mivel a szóban forgó fehérjé(ke)n kívüli biológiailag aktív molekulák kiválasztódhatnak, vagy a szóban forgó fehérjének nem kívánt célhelyei lehetnek.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Az abszorpció, a disztribúció, a metabolizmus és a kiválasztódás vizsgálatára irányuló hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok nem szükségesek. Az olyan paramétereket azonban, mint pl. az életképesség, az élettartam, a disztribúció, a növekedés, a differenciálódás és a kioldódás, meg kell vizsgálni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben az ellenkezője nem indokolt.

b) A szomatikus sejtterápiás gyógyszerek és módosított szövet alapú készítmények esetében, amelyek szisztematikusan aktív biomolekulákat állítanak elő, meg kell vizsgálni ezeknek a molekuláknak a disztribúcióját, expressziójuk időtartamát és mennyiségét.

4.3.3. *Toxikológia*

a) Értékelni kell a kész gyógyszer toxicitását. Meg kell fontolni a hatóanyag(ok), segédanyagok, további anyagok és az eljárással kapcsolatos bármilyen szennyeződés egyenkénti vizsgálatát.

b) A megfigyelések időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatok esetében, és figyelembe kell venni a gyógyszerkészítmény várható élettartamát, farmakodinamikai és farmakokinetikai adottságaival együtt. Az időtartamot igazolni kell.

c) A hagyományos karcinogenitási és genotoxicitási vizsgálatok nem szükségesek, kivéve a készítmény tumorgenikus potenciálja tekintetében.

d) A potenciális immunogenikus és immunotoxikus hatásokat meg kell vizsgálni.

e) Az állati sejteket tartalmazó sejtalapú készítmények esetében meg kell vizsgálni a velük járó különleges biztonsági aggályokat, mint pl. a xenogén kórokozók emberre való átterjedését.

5. AZ 5. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

5.1. **A fejlett terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények**

5.1.1. A IV. rész e szakaszának különleges követelményei az e melléklet I. részének 5. moduljában meghatározott követelményeket egészítik ki.

5.1.2. Ha a fejlett terápiás gyógyszerkészítmény klinikai alkalmazása különleges kísérő terápiát és sebészeti beavatkozásokat igényel, meg kell vizsgálni és le kell írni a teljes terápiás eljárást. Tájékoztatni kell a klinikai fejlesztés alatti eljárások standardizálásáról és optimalizálásáról is.

Ha a sebészeti beavatkozás során a fejlett terápiás gyógyszerkészítmény alkalmazásához, beültetéséhez vagy beviteléhez használt orvostechnikai eszközök befolyásolhatják a fejlett terápiás készítmény hatékonyságát vagy biztonságát, ezekről az eszközökről is tájékoztatást kell nyújtani.

Le kell írni az alkalmazáshoz, a beültetéshez, a bevitelhez vagy a nyomonkövetési tevékenységekhez szükséges különleges szakértelmet. Adott esetben az egészségügyi szakembereknek a készítmények használatáról, alkalmazásáról, beültetéséről vagy beviteli eljárásairól szóló képzési tervét is rendelkezésre kell bocsátani.

▼M9

5.1.3. Mivel a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények természetéből adódóan gyártási folyamatuk a klinikai fejlesztés során változhat, az összehasonlíthatóságról további vizsgálatok válhatnak szükségessé.

5.1.4. A klinikai fejlesztés során a potenciálisan fertőző ágensekből vagy az állati forrásokból származó anyagok használatából adódó kockázatokat és a csökkentésükre hozott intézkedéseket meg kell vizsgálni.

5.1.5. Az adag kiválasztását és az alkalmazás időzítését az adagolás megállapítására irányuló vizsgálatok segítségével kell meghatározni.

5.1.6. A javallatok hatékonyságát a klinikai vizsgálatok releváns eredményeivel kell alátámasztani a tervezett alkalmazásra klinikailag releváns végpontok felhasználásával. Bizonyos klinikai helyzetekben a hosszú távú hatékonyságot is be kell bizonyítani. Meg kell adni a hosszú távú hatékonyság értékelésének stratégiáját.

5.1.7. A biztonság és a hatékonyság hosszú távú nyomon követésének stratégiáját be kell vonni a kockázatkezelési tervbe.

5.1.8. A kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmények esetében a biztonsági és hatékonysági vizsgálatokat meg kell tervezni, és a kombinált készítmények egészén el kell végezni.

5.2. **A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**

5.2.1. *Humán farmakokinetikai vizsgálatok*

A humán farmakokinetikai vizsgálatoknak a következő szempontokat kell figyelembe venniük:

a) szóródási vizsgálatok a génterápiás gyógyszerek kiválasztódásának vizsgálatára;

b) biodisztribúciós vizsgálatok;

c) a gyógyszerkészítmény és a génexpressziós funkcionális csoportok (pl. kifejeződő fehérjék vagy genomikus szignatúra) farmakokinetikai vizsgálatai.

5.2.2. *Humán farmakodinamikai vizsgálatok*

A humán farmakodinamikai vizsgálatok a génterápiás gyógyszer bevitele után a nukleinsav-szekvencia expressziójával és funkciójával foglalkoznak.

5.2.3. *Biztonsági vizsgálatok*

A biztonsági vizsgálatok a következő szempontokkal foglalkoznak:

a) szaporodóképes vektor megjelenése;

b) új törzsek megjelenése;

c) a meglévő genomikus szekvenciák kombinálódása;

d) az inszerciós mutagenezisből adódó daganatsejt-proliferáció.

5.3. **A szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**

5.3.1. *Szomatikus sejtterápiás gyógyszerek, amelyek esetében az eljárás módja a meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul*

A szomatikus sejtterápiás gyógyszerek esetében, ha az eljárás módja meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul, ezeknek a molekuláknak a farmakokinetikai tulajdonságait (különösen a disztribúciót, az expresszió időtartamát és mennyiségét) lehetőség szerint meg kell adni.

▼M9

5.3.2. *A szomatikus sejtterápiás gyógyszerek komponenseinek biodisztribúciója, perzisztenciája és hosszú távon sikeres beültetése*

A szomatikus sejtterápiás gyógyszerek komponenseinek biodisztribúciójával, perzisztenciájával és hosszú távon sikeres beültetésével a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.

5.3.3. *Biztonsági vizsgálatok*

A biztonsági vizsgálatok a következő szempontokkal foglalkoznak:

a) a bevitel utáni disztribúció és sikeres beültetés;

b) ektopikus beültetés;

c) onkogenikus transzformáció és sejt/szövetvonal megtartása.

5.4. **A módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különös követelmények**

5.4.1. *Farmakokinetikai vizsgálatok*

Ha a hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok a módosított szövet alapú készítmények szempontjából nem relevánsak, a módosított szövet alapú készítmény komponenseinek biodisztribúciójával, perzisztenciájával és bomlásával a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.

5.4.2. *Farmakodinamikai vizsgálatok*

A farmakodinamikai vizsgálatokat a módosított szövet alapú készítmények sajátosságaihoz kell igazítani. Igazolni kell a tervezett regeneráció, helyreállítás vagy helyettesítés eléréséhez szükséges koncepcióhatékonyságot és a készítmény kinetikáját. Számításba kell venni a tervezett funkcióval/funkciókkal és a szerkezettel kapcsolatos megfelelő farmakodinamikai markereket.

5.4.3. *Biztonsági vizsgálatok*

Az 5.3.3. szakaszt kell alkalmazni.

▼B

II. MELLÉKLET

A. RÉSZ

A (128. cikkben említett) hatályon kívül helyezett irányelvek és későbbi módosításaik

65/65/EGK tanácsi irányelv (HL 22., 1965.2.9., 369/65. o.)

66/454/EGK tanácsi irányelv (HL 144., 1966.8.5., 2658/66. o.)

75/319/EGK tanácsi irányelv (HL L 147., 1975.6.9., 13. o.)

83/570/EGK tanácsi irányelv (HL L 332., 1983.11.28., 1. o.)

87/21/EGK tanácsi irányelv (HL L 15., 1987.1.17., 36. o.)

89/341/EGK tanácsi irányelv (HL L 142., 1989.5.25., 11. o.)

92/27/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30., 8. o.)

93/39/EGK tanácsi irányelv (HL L 214., 1993.8.24., 22. o.)

75/318/EGK tanácsi irányelv (HL L 147., 1975.6.9., 1. o.)

83/570/EGK tanácsi irányelv

87/19/EGK tanácsi irányelv (HL L 15., 1987.1.17., 31. o.)

89/341/EGK tanácsi irányelv

91/507/EGK bizottsági irányelv (HL L 270., 1991.9.26., 32. o.)

93/39/EGK tanácsi irányelv

1999/82//EK bizottsági irányelv (HL L 243., 1999.9.15., 7. o.)

1999/83/EK bizottsági irányelv (HL L 243., 1999.9.15., 9. o.)

75/319/EGK tanácsi irányelv

78/420/EGK tanácsi irányelv (HL L 123., 1978. 5.11., 26. o.)

83/570/EGK tanácsi irányelv

89/341/EGK tanácsi irányelv

92/27/EGK tanácsi irányelv

93/39/EGK tanácsi irányelv

2000/38/EK bizottsági irányelv (HL L 139., 2000.6.10., 28. o.)

89/342/EGK tanácsi irányelv (HL L 142., 1989.5.25., 14. o.)

89/343/EGK tanácsi irányelv (HL L 142., 1989.5.25., 16. o.)

89/381/EGK tanácsi irányelv (HL L 181., 1989.6.28., 44. o.)

92/25/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30, 1. o.)

92/26/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30., 5. o.)

92/27/EGK tanácsi irányelv

92/28/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30., 13. o.)

92/73/EGK tanácsi irányelv (HL L 297., 1992.10.13., 8. o.)

▼B

B. RÉSZ

A nemzeti jogba való átültetés határideje (a 128. cikkben említettek szerint)

Irányelv	Átültetés határideje
65/65/EGK irányelv	1966. december 31.66
66/454/EGK irányelv	–
75/318/EGK irányelv	1976. november 21.
75/319/EGK irányelv	1976. november 21.
78/420/EGK irányelv	–
83/570/EGK irányelv	1985. október 31.
87/19/EGK irányelv	1987. július 1.
87/21/EGK irányelv	1987. július 1. 1992. január 1. ([1])
89/341/EGK irányelv	1992. január 1.
89/342/EGK irányelv	1992. január 1.
89/343/EGK irányelv	1992. január 1.
89/381/EGK irányelv	1992. január 1.
91/507/EGK irányelv	1992. január 1. ([2]) 1995. január 1. ([3])
92/25/EGK irányelv	1993. január 1.
92/26/EGK irányelv	1993. január 1.
92/27/EGK irányelv	1993. január 1.
92/28/EGK irányelv	1993. január 1.
92/73/EGK irányelv	1993. december 31.
93/39/EGK irányelv	1995. január 1. ([4]) 1998. január 1. ([5])
1999/82/EK irányelv	2000. január 1.
1999/83/EK irányelv	2000. március 1.
2000/38/EK irányelv	2001. december 5.

([1]) Az átültetés határideje Görögországban, Spanyolországban és Portugáliában.
([2]) A melléklet II. A.3.3. pontjának kivételével.
([3]) A melléklet II. A.3.3. pontjára alkalmazandó átültetés határideje.
([4]) Kivéve az 1. cikk (6) bekezdése céljából.
([5]) Az 1. cikk (7) bekezdésére alkalmazandó átültetés határideje.

▼B

III. MELLÉKLET:

MEGFELELÉSI TÁBLÁZAT

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
1. cikk (1)–(3) bekezdése	1. cikk (1)–(3) bekezdése										
1. cikk (4) bekezdése			Melléklet	1. cikk (1) és (2) bekezdése							
1. cikk (5) bekezdése											1. cikk
1. cikk (6)–(9) bekezdés					1. cikk (2) bekezdése						
1 cikk (10) bekezdése.						1. cikk (l) bekezdése					
1. cikk (11)–(16) bekezdése			29b. cikk (1) bekezdése								
1. cikk (17) és (18) bekezdése							1. cikk (2) bekezdése				
1. cikk (19) bekezdése								1. cikk (2) bekezdésének második mondata			
1. cikk (20)–(26) bekezdése									1. cikk (2) bekezdése		
1. cikk (27) bekezdése			8. cikk (1) bekezdése								
1. cikk (28) bekezdése			10. cikk (1) bekezdése								

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
2. cikk	2. cikk (1) bekezdése										
3. cikk (1) és (2) bekezdése	1. cikk (4) és (5) bekezdése 2. cikk (3) bekezdésének első francia bekezdése										
3. cikk (3) és (4) bekezdése	2. cikk (3) bekezdésének második és harmadik francia bekezdése										
3. cikk (5) bekezdése					1. cikk (1) bekezdése						
3. cikk (6) bekezdése						1. cikk (2) bekezdése					
4. cikk (1) bekezdése					1. cikk (3) bekezdése						
4. cikk (2) bekezdése						1. cikk (3) bekezdése					
4. cikk (3) bekezdése	3. cikk, 2. albekezdés										
4. cikk (4) bekezdése	6. cikk										
5. cikk	2. cikk (4) bekezdése										
6. cikk (1) bekezdése	3. cikk (1) bekezdése										
6. cikk (2) bekezdése					2. cikk első mondata						

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
7. cikk					2. cikk második mondata						
8. cikk (1) és (2) bekezdése	4. cikk (1) és (2) bekezdése										
8. cikk (3) bekezdésének a)–e) pontja	4. cikk (3) bekezdésének 1-5 pontja	1. cikk (1) bekezdése									
8. cikk (3) bekezdésének f)–i) pontja	4. cikk (3) bekezdésének 6-8.1 pontja										
8. cikk (3) bekezdésének j)–l) pontja	4. cikk (3) bekezdésének 9-11 pontja										
9. cikk					3. cikk						
10. cikk (1) bekezdése	4. cikk (3) bekezdésének 8.2. pontja										
10. cikk (2) bekezdése		1. cikk (2) bekezdése									
11. cikk l–5.3. pontja	4a. cikk l–5.3. pontja										
11. cikk 5.4. pontja	4a. cikk 5.4. pontja			3. cikk							

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
11. cikk 5.5-6.4 pontja	4a. cikk 5.5-6.4. pontja										
11. cikk 6.5. pontja	4a. cikk 6.6. pontja										
11. cikk 7. pontja	4a. cikk 6.5. pontja										
11. cikk 8-9. pontja					4. cikk						
12. cikk (1) bekezdése			1. cikk								
12. cikk (2) és (3) bekezdése			2. cikk								
13. cikk											6. cikk (1) és (2) bekezdése
14. cikk (1) és (2) bekezdése											7. cikk (1) és (4) bekezdése
14. cikk (3) bekezdése											4. cikk (2) bekezdése
15. cikk											8. cikk
16. cikk											9. cikk
17. cikk	7. cikk										
18. cikk	7a. cikk										
19. cikk			4. cikk								
20. cikk			5. cikk								

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
21. cikk	4b. cikk										
22. cikk	10. cikk (2) bekezdése										
23. cikk	9a. cikk										
24. cikk	10. cikk (1) bekezdése										
25. cikk	9. cikk										
26. cikk	5. cikk										
27. cikk			8. cikk								
28. cikk (1) bekezdése			9. cikk (3) bekezdése								
28. cikk (2) bekezdése			9. cikk (1) bekezdése								
28. cikk (3) bekezdése			9. cikk (2) bekezdése								
28. cikk (4) bekezdése			9. cikk (4) bekezdése								
29. cikk			10. cikk								
30. cikk			11. cikk								
31. cikk			12. cikk								
32. cikk			13. cikk								
33. cikk			14. cikk (1) bekezdése								
34. cikk			14. cikk (2)–(4) bekezdése								
35. cikk			15. cikk								

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
36. cikk			15a. cikk								
37. cikk			15b. cikk								
38. cikk			15c. cikk								
39. cikk			14. cikk (5) bekezdése								
40. cikk			16. cikk								
41. cikk			17. cikk								
42. cikk			18. cikk								
43. cikk			20. cikk (1) bekezdése								
44. cikk			20. cikk (2) bekezdése								
45. cikk			20. cikk (3) bekezdése								
46. cikk			19. cikk								
47. cikk			19a. cikk								
48. cikk			21. cikk								
49. cikk			23. cikk								
50. cikk			24. cikk								
51. cikk (1) és (2) bekezdése			22. cikk (l) bekezdése								
5l. cikk (3) bekezdése			22. cikk (2) bekezdése								
52. cikk			25. cikk								
53. cikk											3. cikk

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
54. cikk									2. cikk (1) bekezdése		
55. cikk									3. cikk		
56. cikk									4. cikk (1) bekezdése		
57. cikk									5. cikk (2) bekezdése		
58. cikk									6. cikk		
59. cikk									7. cikk (1) és (2) bekezdése		
60. cikk									5. cikk (1) bekezdése és a 9. cikk		
61. cikk									10. cikk (1)–(4) bekezdése		
62. cikk									2. cikk (2) bekezdése és a 7. cikk (3) bekezdése		
63. cikk (1) bekezdése									4. cikk (2) bekezdése		
63. cikk (2) bekezdése									8. cikk		
63. cikk (3) bekezdése									10. cikk (5) bekezdése		

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
64. cikk									11. cikk (1) bekezdése		
65. cikk									12. cikk		
66. cikk					5. cikk						
67. cikk					6. cikk (1) bekezdése						
68. cikk											2. cikk (2) bekezdése
69. cikk											7. cikk (2) és (3) bekezdése
70. cikk								2. cikk			
71. cikk								3. cikk			
72. cikk								4. cikk			
73. cikk								5. cikk (1) bekezdése			
74. cikk								5. cikk (2) bekezdése			
75. cikk								6. cikk (2) bekezdése			
76. cikk							2. cikk				
77. cikk							3. cikk				
78. cikk							4. cikk (1) bekezdése				
79. cikk							5 cikk.				

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
80. cikk							6. cikk				
81. cikk							7. cikk				
82. cikk							8. cikk				
83. cikk							9. cikk				
84. cikk							10. cikk				
85. cikk											9. cikk
86. cikk										1. cikk (3) és (4) bekezdése	
87. cikk										2. cikk	
88. cikk										3. cikk (1)–(6) bekezdése	
89. cikk										4. cikk	
90. cikk										5. cikk	
91. cikk										6. cikk	
92. cikk										7. cikk	
93. cikk										8. cikk	
94. cikk										9. cikk	
95. cikk										10. cikk	
96. cikk										11. cikk	
97. cikk (1)–(4) bekezdése										12. cikk (1) és (2) bekezdése	

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
97. cikk (5) bekezdése										12. cikk (4) bekezdése	
98. cikk										13. cikk	
99. cikk										14. cikk	
100. cikk											6. cikk (3) bekezdése
101. cikk			29e. cikk								
102. cikk			29a. cikk								
103. cikk			29c. cikk								
104. cikk			29d. cikk								
105. cikk			29f. cikk								
106. cikk (1) bekezdése			29g. cikk								
106. cikk (2) bekezdése			29b. cikk (2) bekezdése								
107. cikk			29h. cikk								
108. cikk			29i. cikk								
109. cikk						3. cikk (1)–(3) bekezdése					
110. cikk						3. cikk (4) bekezdése					

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
111. cikk (1) bekezdése			26. cikk (1) és (2) bekezdése								
111. cikk (2) bekezdése				4. cikk (1) bekezdése							
111. cikk (3) bekezdése			26. cikk (3) bekezdése								
112. cikk	8. cikk		27. cikk								
113. cikk				4. cikk (2) bekezdése		4. cikk (2) bekezdése					
114. cikk (1) bekezdése				4. cikk (3) bekezdése							
114. cikk (2) bekezdése						4. cikk (3) bekezdése					
115. cikk						4. cikk (1) bekezdése					
116. cikk	11. cikk										
117. cikk			28. cikk								
118. cikk			29. cikk								
119. cikk											4. cikk (1) bekezdése
120. cikk		2a. cikk (1) bekezdése									
121. cikk		2b. cikk	37a. cikk								

▼B

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
122. cikk			30. cikk								
123. cikk			33. cikk								
124. cikk											5. cikk
125. cikk	12. cikk		31. cikk				4. cikk (2) bekezdése		11. cikk (2) bekezdése	12. cikk (3) bekezdése	
126. cikk (1) bekezdése	21. cikk										
126. cikk (2) bekezdése			32. cikk								
127. cikk			28a. cikk								
128. cikk	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
129. cikk	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
130. cikk	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
I. melléklet		melléklet									
II. melléklet	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
III. melléklet	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–