

32001L0083

28.11.2001.

EIROPAS KOPIENU OFICIĀLAIS VĒSTNESIS

L 311/67

**EIROPAS PARLAMENTA UN PADOMES DIREKTĪVA 2001/83/EK
(2001. gada 6. novembris)
par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm**

EIROPAS PARLAMENTS UN EIROPAS SAVIENĪBAS PADOME,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu un jo īpaši tā 95. pantu,

ņemot vērā Komisijas priekšlikumu,

ņemot vērā Ekonomikas un sociālo lietu komitejas atzinumu ⁽¹⁾,

saskaņā ar Līguma 251. pantā noteikto procedūru ⁽²⁾,

tā kā:

- (1) Padomes 1965. gada 26. janvāra Direktīva 65/65/EEK par to normatīvo vai administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kas attiecas uz zālēm ⁽³⁾, Padomes 1975. gada 20. maija Direktīva 75/318/EEK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu, kuri attiecas uz analīzes, farmakotoksikoloģijas un klīnisko pētījumu standartiem un protokoliem sakarā ar patentētu zāļu testēšanu ⁽⁴⁾, Padomes 1975. gada 20. maija Direktīva 75/319/EEK par to normatīvo un administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kuri attiecas uz patentētām zālēm ⁽⁵⁾, Padomes 1989. gada 3. maija Direktīva 89/342/EEK, ar ko paplašina Direktīvas 65/65/EEK un Direktīvas 75/319/EEK darbības jomu un paredz papildu noteikumus attiecībā uz imunoloģiskām zālēm, kas sastāv no vakcīnām, toksīniem, serumiem un alergēniem ⁽⁶⁾, Padomes 1989. gada 3. maija Direktīva 89/343/EEK, ar ko paplašina Direktīvas 65/65/EEK un Direktīvas 75/319/EEK darbības jomu un paredz papildu noteikumus attiecībā uz radiofarmaceitiskiem preparātiem ⁽⁷⁾, Padomes 1989. gada 14. jūnija Direktīva 89/381/EEK, ar ko paplašina jomu Direktīvām 65/65/EEK un 75/319/EEK par to normatīvo vai administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kuri

attiecas uz patentētām zālēm, un ar ko nosaka īpašus noteikumus par zālēm, kuras iegūtas no cilvēka asinīm vai cilvēka plazmas ⁽⁸⁾, Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/25/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu izplatīšanu vairumtirdzniecībā ⁽⁹⁾, Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/26/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu klasifikāciju tirdzniecībai ⁽¹⁰⁾, Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/27/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu etiķetēm un lietošanas pamācībām ⁽¹¹⁾, Padomes 1992. gada 31. marta Direktīva 92/28/EEK par cilvēkiem paredzētu zāļu reklāmu ⁽¹²⁾, Padomes 1992. gada 22. septembra Direktīva 92/73/EEK, ar ko paplašina jomu Direktīvām 65/65/EEK un 75/319/EEK par to normatīvo vai administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kuri attiecas uz zālēm, un ar ko nosaka papildu noteikumus par homeopātiskajām zālēm ⁽¹³⁾, ir bieži un būtiski grozītas. Tādēļ skaidrības un lietderības labad minētās direktīvas būtu jāsistemizē, apkopojot vienā dokumentā.

- (2) Sabiedrības veselības aizsardzībai jābūt visu to noteikumu pamatmērķim, kas reglamentē zāļu ražošanu, sadali un izmantošanu.
- (3) Šis mērķis tomēr jāsasniedz ar līdzekļiem, kas nekavēs farmācijas rūpniecības attīstību vai zāļu tirdzniecību Kopienā.
- (4) Zāļu tirdzniecību Kopienā kavē atšķirības dažos valstu noteikumos un jo īpaši noteikumos, kas attiecas uz zālēm (izņemot vielas vai vielu salikumus, kas ir pārtika, dzīvnieku barība vai tualetes līdzekļi), un minētās atšķirības tieši ietekmē iekšējā tirgus darbību.
- (5) Minētie šķēršļi ir attiecīgi jānovērš; tā kā tas nozīmē attiecīgo noteikumu tuvināšanu.
- (6) Lai samazinātu atlikušās atšķirības, būtu jānosaka zāļu kontroles noteikumi un būtu jāprecizē dalībvalstu kompetento iestāžu pienākumi, lai nodrošinātu atbilstību likuma prasībām.

⁽¹⁾ OV C 368, 20.12.1999., 3. lpp.

⁽²⁾ Eiropas Parlamenta 2000. gada 3. jūlija atzinums (vēl nav publicēts *Oficiālajā Vēstnesī*) un Padomes 2001. gada 27. septembra lēmums.

⁽³⁾ OV 22, 9.2.1965., 369./65. lpp. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar Direktīvu 93/39/EEK (OV L 214, 24.8.1993., 22. lpp.).

⁽⁴⁾ OV L 147, 9.6.1975., 1. lpp. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar Komisijas Direktīvu 1999/83/EK (OV L 243, 15.9.1999., 9. lpp.).

⁽⁵⁾ OV L 147, 9.6.1975., 13. lpp. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar Komisijas Direktīvu 2000/38/EK (OV L 139, 10.6.2000., 28. lpp.).

⁽⁶⁾ OV L 142, 25.5.1989., 14. lpp.

⁽⁷⁾ OV L 142, 25.5.1989., 16. lpp.

⁽⁸⁾ OV L 181, 28.6.1989., 44. lpp.

⁽⁹⁾ OV L 113, 30.4.1992., 1. lpp.

⁽¹⁰⁾ OV L 113, 30.4.1992., 5. lpp.

⁽¹¹⁾ OV L 113, 30.4.1992., 8. lpp.

⁽¹²⁾ OV L 113, 30.4.1992., 13. lpp.

⁽¹³⁾ OV L 297, 13.10.1992., 8. lpp.

- (7) Kaitīguma un terapeitiskās iedarbības koncepcijas var izskatīt, tikai saistot tās vienu ar otru, un tām ir tikai relatīva nozīme atkarībā no zinātnes atziņu attīstības un zāļu paredzētās izmantošanas. Dati un dokumenti, kas jāiesniedz kopā ar zāļu tirdzniecības atļaujas pieteikumu, pierāda, ka zāļu terapeitiskā iedarbība atbilst iespējamo apdraudējumu.
- (8) Zāļu pārbaudžu un izmēģinājumu veikšanas standarti un protokoli ir efektīvs līdzeklis šo zāļu kontrolei un līdz ar to arī sabiedrības veselības aizsardzībai, un tie var veicināt šo zāļu apriti, nosakot vienādus pārbaudžu un izmēģinājumu, dokumentācijas sagatavošanas un pieteikumu izskatīšanas noteikumus.
- (9) Pieredze liecina, ka ieteicams precizēt gadījumus, kuros nav jāiesniedz toksikoloģisko un farmakoloģisko pārbaudžu vai klīniskās izpētes rezultāti, lai iegūtu atļauju zālēm, kas ir gluži līdzīgas atļautām zālēm, vienlaikus neradot neizdevīgus apstākļus novatoriskiem uzņēmumiem.
- (10) Sabiedriskās kārtības iemeslu dēļ tomēr pārbaudes ar cilvēkiem vai dzīvniekiem bez sevišķi svarīga iemesla neveic.
- (11) Vienādu standartu un protokolu pieņemšana visās dalībvalstīs ļaus kompetentajām iestādēm pieņemt lēmumus, pamatojoties uz vienādām pārbaudēm un atsaucoties uz vienādiem kritērijiem, un tāpēc palīdzēs izvairīties no atšķirībām novērtēšanā.
- (12) Izņemot zāles, uz ko attiecas centralizētā Kopienas atļauju piešķiršanas procedūra, kura izklāstīta Padomes 1993. gada 22. jūlija Regulā (EEK) Nr. 2309/93, ar ko nosaka Kopienas procedūras cilvēkiem paredzētu un veterinārijā paredzētu zāļu atļaušanai un pārraudzībai, un izveido Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūru ⁽¹⁾, dalībvalstu kompetentajām iestādēm jāatzīst citas dalībvalsts kompetentās iestādes piešķirtā zāļu tirdzniecības atļauja, ja vien nav nopietna pamata pieņemt, ka attiecīgā zāļu atļaušana var apdraudēt sabiedrības veselību. Ja dalībvalstis nevar vienoties par zāļu kvalitāti, drošību vai iedarbību, jautājuma zinātniskā novērtēšana būtu jāveic saskaņā ar Kopienas standartu, lai strīdīgajā jautājumā pieņemtu vienotu un attiecīgajām dalībvalstīm saistošu lēmumu. Tā kā šis lēmums būtu jāpieņem, izmantojot ātru procedūru, kas nodrošina Komisijas un dalībvalstu ciešu sadarbību.
- (13) Šim nolūkam pie Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūras, ko paredz iepriekšminētā Regula (EEK) Nr. 2309/93, būtu jāizveido Patentēto zāļu komiteja.
- (14) Šī direktīva ir nozīmīgs solis, lai sasniegtu mērķi – zāļu brīvu apriti. Lai likvidētu visus atlikušos šķēršļus patentēto zāļu brīvai aprītei, var būt vajadzīgi turpmāki pasākumi, ņemot vērā uzkrāto pieredzi un jo īpaši iepriekšminētās Patentēto zāļu komitejas pieredzi.
- (15) Lai uzlabotu sabiedrības veselības aizsardzību un izvairītos no nevajadzīgas darba pārkļāšanās zāļu tirdzniecības atļauju pieteikuma izskatīšanās laikā, dalībvalstīm būtu sistemātiski jāgatavo novērtējuma ziņojumi par katrām zālēm, kam tās piešķirušas atļauju, un pēc pieprasījuma būtu jāapmainās ar ziņojumiem. Turklāt dalībvalstij būtu jāļauj apturēt tādu zāļu tirgū laišanas atļaujas pieteikuma izskatīšanu, ko tajā laikā izskata cita dalībvalsts, lai atzītu šīs valsts pieņemto lēmumu.
- (16) Pēc iekšējā tirgus izveidošanas īpašo kontroli, kas garantē no trešām valstīm ievestu zāļu kvalitāti, var atcelt tikai tad, ja Kopiena ir ieviesusi attiecīgus pasākumus, lai nodrošinātu to, ka vajadzīgo kontroli veic eksportētāja valsts.
- (17) Jāpieņem īpaši noteikumi attiecībā uz imūnpreparātiem, homeopātiskajām zālēm, radiofarmaceitiskajiem preparātiem un zālēm, kuru pamatā ir no cilvēka izcelsmes asinīs vai plazma.
- (18) Visos noteikumos, kas reglamentē radiofarmaceitiskos preparātus, jāņem vērā noteikumi, kas paredzēti Padomes 1984. gada 3. septembra Direktīvā 84/466/Euratom, ar ko nosaka pretstarojuma aizsardzības pamatpasākumus personām, kurām veic medicīnisku apskati vai ārstēšanu ⁽²⁾. Jāņem vērā arī Padomes 1980. gada 15. jūlija Direktīva 80/836/Euratom, ar ko groza direktīvas, kurās noteikti drošības pamatstandarti attiecībā uz iedzīvotāju un darbinieku veselības aizsardzību pret jonizējošā starojuma

⁽¹⁾ OV L 214, 24.8.1993., 1. lpp. Regula grozīta ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 649/98 (OV L 88, 24.3.1998., 7. lpp.).

⁽²⁾ OV L 265, 5.10.1984., 1. lpp. Direktīva, ko 2000. gada 13. maijā atsauc ar Direktīvu 97/43/Euratom (OV L 180, 9.7.1999., 22. lpp.).

draudiem ⁽¹⁾, kuras mērķis ir nepieļaut strādnieku vai pacientu pakļaušanu pārmērīgam vai nevajadzīgi augstam jonizējošā starojuma līmenim, un jo īpaši tās 5.c pants, kurā pieprasītas iepriekšējas atļaujas, lai zālēm pievienotu radioaktīvas vielas, kā arī lai importētu šādas zāles.

terapeitisko iedarbību. Dalībvalstīm ar homeopātijas tradīciju jo īpaši būtu jāatļauj piemērot īpašus noteikumus, novērtējot pārbaudes un izmēģinājumus, kuru mērķis ir noteikt minēto zāļu drošību un iedarbību, ar nosacījumu, ka tās šos noteikumus dara zināmus Komisijai.

(19) Kopiena pilnībā atbalsta Eiropas Padomes pūliņus, veicinot brīvprātīgu bezmaksas asins un plazmas nodošanu, lai panāktu asins pagatavošanu krājumu pašpietiekamību visā Kopienā un nodrošinātu ētisko principu ievērošanu cilvēku izcelsmes ārstniecisko vielu tirdzniecībā.

(26) Lai atvieglotu zāļu apriti un novērstu kādā dalībvalstī veiktas kontroles atkārtošānu citā dalībvalstī, būtu jānosaka obligātas prasības ražošanai un importam no trešām valstīm, kā arī attiecīgu atļauju izsniegšanai.

(20) Noteikumi, kas paredzēti cilvēka izcelsmes asins vai plazmas zāļu kvalitātes, drošības un iedarbības garantēšanai, jāpiemēro vienādi gan valsts, gan privātajām iestādēm, kā arī no trešām valstīm importētām asinīm un plazmai.

(27) Būtu jānodrošina, lai zāļu ražošanas pārraudzību un kontroli dalībvalstīs veic persona, kas atbilst obligātajiem kvalifikācijas nosacījumiem.

(21) Ņemot vērā šo homeopātisko zāļu īpašās iezīmes, piemēram, tajos esošo darbīgo vielu ļoti zemo līmeni un grūtības tradicionālo statistikas metožu piemērošanā attiecībā uz klīnisko izpēti, vēlams nodrošināt īpašu, vienkāršotu reģistrācijas procedūru tiem homeopātiskajiem preparātiem, ko laiž tirgū bez terapeitiskām indikācijām tādā farmaceutiskā formā un devā, kas neapdraud pacientu.

(28) Pirms atļaujas piešķiršanas imūnpreparāta tirdzniecībai vai tādu zāļu tirdzniecībai, kas iegūts no cilvēka asins vai cilvēka plazmas, ražotājam jāpierāda sava spēja nodrošināt partiju viendabīgumu. Pirms atļaujas piešķiršanas tādu zāļu tirdzniecībai, kas iegūts no cilvēka asins vai cilvēka plazmas, ražotājam arī jāpierāda, ka tas nav inficēts ar konkrētiem vīrusiem — ciktāl to atļauj tehnoloģijas attīstības stadija.

(22) Farmakopejā aprakstītās antropozofiskās zāles, ko gatavo pēc homeopātiskas metodes, reģistrē un tiem piešķir tirdzniecības atļauju tāpat kā homeopātiskajām zālēm.

(29) Būtu jānosaka nosacījumi, kas reglamentē zāļu piedāvāšanu sabiedrībai.

(23) Pirmām kārtām minēto homeopātisko zāļu lietotājiem vēlams sniegt ļoti skaidru norādi par šo zāļu homeopātisko raksturu, kā arī pietiekamas kvalitātes un drošības garantijas.

(30) Šajā sakarā personām, kas pārvietojas Kopienā, ir tiesības ņemt līdzi likumīgi iegādātas zāles samērīgā daudzumā personiskai lietošanai. Tāpat arī personai, kas reģistrēta vienā dalībvalstī, jādod iespēja no citas dalībvalsts saņemt zāles samērīgā daudzumā personiskai lietošanai.

(24) Jāsaskaņo noteikumi, kas attiecas uz homeopātisko zāļu ražošanu, kontroli un pārbaudi, lai visā Kopienā atļautu drošu, labas kvalitātes zāļu apgrozību.

(31) Turklāt atbilstīgi Regulai (EK) Nr. 2309/93 dažām zālēm vajadzīga Kopienas tirdzniecības atļauja. Šajā sakarā jānosaka to zāļu klasifikācija, uz ko attiecas Kopienas tirdzniecības atļaujas. Tāpēc svarīgi ir noteikt kritērijus, uz kuru pamata pieņems Kopienas lēmumus.

(25) Parastie noteikumi, kas reglamentē zāļu tirdzniecības atļauju piešķiršanu, būtu jāpiemēro homeopātiskajām zālēm, kas laistas tirgū ar terapeitiskām indikācijām vai veidā, kas var radīt apdraudējumu, kurš jālīdzsvaro ar vēlamu

(32) Sākumā ir lietderīgi saskaņot pamatprincipus, kas piemērojami zāļu klasifikācijai Kopienā vai attiecīgajā dalībvalstī, pamatojoties uz principiem, kurus šajā jomā jau ir iedibinājusi Eiropas Padome, kā arī Apvienoto Nāciju Organizācijā paveikto saskaņošanu attiecībā uz narkotiskām un psihotropām vielām.

⁽¹⁾ OV L 246, 17.9.1980., 1. lpp. Direktīva, kas grozīta ar Direktīvu 84/467/Euratom (OV L 265, 5.10.1984., 4. lpp.) un ko 2000. gada 13. maijā atsauc ar Direktīvu 96/29/Euratom (OV L 314, 4.12.1996., 20. lpp.).

- (33) Noteikumi, kas regulē zāļu klasifikāciju piegādes nolūkā, nepārkāpj valsts sociālā nodrošinājuma sistēmu attiecībā uz kompensāciju vai maksu par receptu zālēm.
- (34) Daudzas cilvēkiem paredzētu zāļu vairumtirdzniecības izplatīšanas darbības vienlaikus var attiekties uz vairākām dalībvalstīm.
- (35) Jākontrolē visa zāļu izplatīšanas ķēde no to ražošanas vai importēšanas Kopienā līdz piegādei iedzīvotājiem, lai garantētu to, ka minētās zāles glabā, transportē, kā arī rīkojas ar tām piemērotos apstākļos. Prasības, kas jāpieņem šim nolūkam, ievērojami atvieglos bojātu zāļu izņemšanu no tirgus un ļaus efektīvāk cīnīties pret viltotām zālēm.
- (36) Visām personām, kas nodarbojas ar zāļu izplatīšanu vairumtirdzniecībā, vajadzētu īpašu atļauju. Farmaceiti un personas, kam atļauts pārdot zāles iedzīvotājiem un kas nodarbojas tikai ar to, būtu jāatbrīvo no minētās atļaujas saņemšanas. Lai kontrolētu visu zāļu izplatīšanas ķēdi, farmaceitiem un personām, kam atļauts pārdot zāles iedzīvotājiem, tomēr ir jāveic uzskaitē, norādot darbības ar saņemtajām zālēm.
- (37) Uz atļauju piešķiršanu ir jāattiecinā daži būtiski nosacījumi, un attiecīgās dalībvalsts pienākums ir nodrošināt minēto nosacījumu izpildi; tā kā katrai dalībvalstij ir jāatzīst citu dalībvalstu piešķirtās atļaujas.
- (38) Dažas valstis piemēro dažas sabiedrisko pakalpojumu sniegšanas saistības vairumtirgotājiem, kas piegādā zāles farmaceitiem, un personām, kurām atļauts pārdot zāles iedzīvotājiem. Minētajām dalībvalstīm jāatļauj arī turpmāk piemērot minētās saistības to teritorijā reģistrētiem vairumtirgotājiem. Tām arī jāatļauj piemērot šīs saistības citu dalībvalstu vairumtirgotājiem ar nosacījumu, ka piemērotās saistības nav stingrākas par saistībām, ko tās piemēro saviem vairumtirgotājiem, un ar noteikumu, ka par minēto saistību pamatojumu var uzskatīt sabiedrības veselības aizsardzību un ka tās ir samērojamas ar šādas aizsardzības mērķi.
- (39) Būtu jāparedz etiķešu un lietošanas instrukciju noformējuma noteikumi.
- (40) Noteikumiem, kas reglamentē zāļu lietotājiem sniedzamo informāciju, būtu jānodrošina maksimāla patērētāju aizsardzība, lai zāles varētu lietot pareizi, balstoties uz pilnīgu un saprotamu informāciju.
- (41) Tādu zāļu tirdzniecību, kuru etiķetes un lietošanas instrukcijas atbilst šai direktīvai, nedrīkstētu aizliegt vai kavēt tādu iemeslu dēļ, kas saistīti ar etiķetes vai lietošanas instrukciju.
- (42) Šī direktīva neskar to pasākumu piemērošanu, kas pieņemti, ievērojot Padomes 1984. gada 10. septembra direktīvu 84/450/EEK, kura attiecas uz tādu dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu, kas attiecas uz maldinošu reklāmu ⁽¹⁾.
- (43) Visas dalībvalstis ir papildus pieņēmušas īpašus pasākumus attiecībā uz zāļu reklāmu. Šie pasākumi atšķiras. Šīs atšķirības var ietekmēt iekšējā tirgus darbību, jo vienā dalībvalstī izplatītā reklāma var atstāt ietekmi citās dalībvalstīs.
- (44) Ar Padomes 1989. gada 3. oktobra Direktīvu 89/552/EEK par dažu tādu televīzijas raidījumu veidošanas un apraides noteikumu koordinēšanu, kas ietverti dalībvalstu normatīvajos un administratīvajos aktos ⁽²⁾, ir aizliegts televīzijā reklamēt zāles, kas dalībvalstī, kuras jurisdikcijā ir televīzijas raidītājs, ir pieejamas tikai ar ārsta recepti. Šis princips būtu jāpiemēro vispārēji, attiecinot to arī uz citiem masu saziņas līdzekļiem.
- (45) Pat bezreceptu zāļu reklamēšana iedzīvotājiem varētu ietekmēt sabiedrības veselību, ja tā ir pārmērīga un nepārdomāta. Ja zāļu reklamēšana iedzīvotājiem ir atļauta, tai būtu jāatbilst dažiem būtiskiem kritērijiem, kas būtu jādefinē.
- (46) Turklāt ir jāaizliedz bezmaksas zāļu paraugu izplatīšana iedzīvotājiem reklāmas nolūkā.
- (47) Zāļu reklamēšana personām, kam ir tiesības tās parakstīt vai pārdot, papildina šīm personām pieejamo informāciju. Tomēr uz šo reklāmu būtu jāattiecinā stingri nosacījumi un efektīva uzraudzība, jo īpaši atsaucoties uz Eiropas Padomē veikto darbu.
- (48) Zāļu reklāma būtu jāpakļauj efektīvai un atbilstīgai uzraudzībai. Šajā sakarā būtu jāatsaucas uz Direktīvas 84/450/EEK noteiktajiem uzraudzības mehānismiem.
- (49) Zāļu izplatītāji ieņem nozīmīgu vietu zāļu reklamēšanā. Tāpēc tiem būtu jāpiemēro daži pienākumi un jo īpaši pienākums atstāt apmeklētajai personai zāļu raksturojumu.

(1) OV L 250, 19.9.1984., 17. lpp. Direktīva grozīta ar Direktīvu 97/55/EK (OV L 290, 23.10.1997., 18. lpp.).

(2) OV L 298, 17.10.1989., 23. lpp. Direktīva grozīta ar Direktīvu 97/36/EK (OV L 202, 30.7.1997., 60. lpp.).

- (50) Personām, kam ir tiesības parakstīt zāles, jāatļauj šo darbu veikt objektīvi, neietekmējot tās ar tiešiem vai netiešiem finansiāliem stimuliem.
- (51) Ar dažiem ierobežojumiem vajadzētu dot iespēju piegādāt bezmaksas zāļu paraugus personām, kam ir tiesības tās parakstīt vai pārdot, lai viņi var iepazīties ar jaunajām zālēm un iegūt pieredzi, kā ar tām rīkoties.
- (52) Personām, kam ir tiesības parakstīt vai pārdot zāles, ir vajadzīga pieeja neitrālam, objektīvam informācijas avotam par tirgū pieejamajām zālēm. Tā kā dalībvalstīm pašām tomēr ir jāpieņem visi vajadzīgie pasākumi šim nolūkam, ņemot vērā savu konkrēto stāvokli.
- (53) Visiem uzņēmumiem, kas ražo vai importē zāles, būtu jāizveido mehānisms, lai nodrošinātu, ka visas par zālēm sniegtās ziņas atbilst apstiprinātajiem lietošanas nosacījumiem.
- (54) Lai nodrošinātu lietošanā esošo zāļu nepārtrauktu drošību, jānodrošina, lai Kopienas zāļu uzraudzības sistēmas pastāvīgi pielāgotu, ņemot vērā zinātnes un tehnikas attīstību.
- (55) Jāņem vērā pārmaiņas, ko zāļu uzraudzības jomā rada definīciju, terminoloģijas un tehnoloģisko sasniegumu starptautiska saskaņošana.
- (56) Pieaugošais elektronisko sakaru tīklu izmantojums informācijas sniegšanā par Kopienā pārdodamo zāļu nevēlamām blaknēm ļauj kompetentām iestādēm vienlaikus apmainīties ar informāciju.
- (57) Kopienas interesēs ir nodrošināt, lai zāļu uzraudzības sistēmas centralizēti atļautām zālēm un zālēm, kas atļautas saskaņā ar citām procedūrām, būtu konsekventas.
- (58) Tirdzniecības atļauju turētājiem būtu jāuzņemas visaptveroša atbildība par to zāļu pastāvīgu uzraudzību, ko tie laiž tirgū.
- (59) Šīs direktīvas īstenošanai vajadzīgie pasākumi būtu jāpieņem saskaņā ar Padomes 1999. gada 28. jūnija Lēmumu 1999/468/EK, ar ko nosaka Komisijai piešķirto ieviešanas pilnvaru īstenošanas kārtību ⁽¹⁾.

- (60) Komisija būtu jāpilnvaro pieņemt visas vajadzīgās pārmaiņas I pielikumā, ņemot vērā zinātnes un tehnikas sasniegumus.
- (61) Šai direktīvai nevajadzētu skart dalībvalstu saistības attiecībā uz II pielikuma B daļā norādīto direktīvu pārņemšanas termiņiem,

IR PIENĒMUŠI ŠO DIREKTĪVU.

I SADAĻA

DEFINĪCIJAS

1. pants

Šajā direktīvā terminiem ir šādas nozīmes:

1. Patentētas zāles:

jebkuras iepriekš sagatavotas zāles, ko laiž tirgū ar īpašu nosaukumu īpašā iepakojumā.

2. Zāles:

jebkura viela vai vielu salikums, kas paredzēts cilvēku slimību ārstēšanai vai novēršanai.

Visas vielas vai vielu salikumus, ko var izmantot cilvēkiem, lai noteiktu medicīnisko diagnozi vai atjaunotu, izlabotu vai mainītu cilvēku fizioloģiskās funkcijas, arī uzskata par zālēm.

3. Viela:

jebkura viela neatkarīgi no izcelsmes, kas var būt:

— cilvēku izcelsmes, piemēram,

cilvēka asinis vai cilvēka asins pagatavojumi;

— dzīvnieku izcelsmes, piemēram,

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

— augu izcelsmes, piemēram,

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

— ķīmiska viela, piemēram,

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

⁽¹⁾ OV L 184, 17.7.1999., 23. lpp.

4. *Imūnpreparāts:*

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

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

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

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

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

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

5. *Homeopātiskās zāles:*

visas zāles, kas izgatavotas no produktiem, vielām vai savienojumiem, kurus dēvē par homeopātiskajām izejvielām, saskaņā ar homeopātisku ražošanas procedūru, kas aprakstīta Eiropas farmakopējā vai — ja tādas nav — dalībvalstu pašlaik oficiāli lietotajās farmakopējās.

Homeopātiskās zāles var saturēt arī vairākas vielas.

6. *Radiofarmaceutiskais preparāts:*

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

7. *Radionuklīdu ģenerators:*

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

8. *Radionuklīdu komplekts:*

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

9. *Radionuklīdu prekursori:*

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

10. *Cilvēka izcelsmes asins vai plazmas zāles:*

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

11. *Blakne:*

kaitīga un neparedzēta reakcija uz zālēm, kas rodas, cilvēkam pareizi lietojot zāles devas slimības profilaksei, diagnosticēšanai vai terapijai, vai fizioloģisko funkciju atjaunošanai, labošanai vai pārveidošanai.

12. *Īpaši bīstama blakne:*

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

13. *Neparedzēta blakne:*

blakne, kuras raksturs, smagums vai iznākums neatbilst zāļu raksturojumam.

14. *Regulāri ziņojumi par jaunākajiem datiem attiecībā uz drošību:*

regulārie ziņojumi, kas satur 104. pantā minētos ierakstus.

15. *Pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumi:*

farmakoepidemioloģiski pētījumi vai klīniska izpēte, kuru veic saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem un kuras mērķis ir identificēt vai kvantitatīvi noteikt drošības risku attiecībā uz atļautām zālēm.

16. *Zāļu ļaunprātīga izmantošana:*

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

17. Zāļu izplatīšana vairumtirdzniecībā:

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

18. Sabiedrisko pakalpojumu pienākums:

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

19. Recepte:

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

20. Zāļu nosaukums:

zāļu nosaukums, kas var būt vai nu īpaši izdomāts nosaukums, vai parastais vai zinātniskais nosaukums, kopā ar preču zīmi vai ražotāja nosaukumu; īpaši izdomātais nosaukums nedrīkst būt sajaukams ar parasto nosaukumu.

21. Parastais nosaukums:

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

22. Zāļu koncentrācija:

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

23. Tiešais iesaiņojums:

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

24. Ārējais iesaiņojums:

iesaiņojums, kurā ievieto tiešo iesaiņojumu.

25. Etiķetes:

informācija uz tiešā vai ārējā iesaiņojuma.

26. Lietošanas instrukcija:

lapiņa ar lietotājiem paredzētu informāciju, kas pievienota zālēm.

27. Aģentūra:

Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūra, kas izveidota ar Regulu (EEK) Nr. 2309/93.

28. Sabiedrības veselības apdraudējums:

visi apdraudējumi attiecībā uz zāļu kvalitāti, drošību un iedarbību.

II SADAĻA

DARBĪBAS JOMA

2. pants

Šīs direktīvas noteikumi attiecas uz rūpnieciski ražotām zālēm, kas paredzētas cilvēkiem un ko paredzēts laist dalībvalstu tirgū.

3. pants

Šo direktīvu nepiemēro:

- 1) zālēm, kas saskaņā ar recepti izgatavotas aptiekā konkrētam pacientam (pazīstamas kā *formula magistralis*);
- 2) zālēm, kas izgatavotas aptiekā saskaņā ar farmakopejas receptēm un ko paredzēts nepastarpināti piegādāt pacientiem, kurus apkalpo attiecīgā aptieka (pazīstamas kā *formula officinalis*);
- 3) zālēm, kas paredzētas pētījumiem un izstrādes izpētei;
- 4) starpproduktiem, kas paredzēti turpmākai pārstrādei, ko veic pilnvarots ražotājs;
- 5) radionuklīdiem slēgtu starojuma avotu veidā;
- 6) cilvēku izcelsmes nesadalītām asinīm, plazmai vai asins šūnām.

4. pants

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

2. Šī direktīva neskar Padomes 1986. gada 25. jūnija Lēmumu 86/346/EEK, ar ko Kopienas vārdā pieņem Eiropas nolīgumu par apmaiņu ar cilvēku izcelsmes ārstnieciskajām vielām ⁽¹⁾.

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

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

5. pants

Saskaņā ar spēkā esošajiem tiesību aktiem, kā arī lai apmierinātu īpašas vajadzības, dalībvalsts drīkst neattiecināt šīs direktīvas noteikumus uz zālēm, ko piegādā, izpildot *bona fide* pasūtījumu, kura izdarīšana nav veicināta, un kas izgatavotas saskaņā ar pilnvarota veselības aprūpes speciālista specifikācijām un ir paredzētas konkrētiem viņa pacientiem lietošanai, viņam uzņemoties tiešu personisku atbildību.

III SADAĻA

LAIŠANA TIRGŪ

1. NODAĻA

Tirdzniecības atļauja

6. pants

1. Nevienas zāles nedrīkst laist dalībvalsts tirgū, ja vien minētās dalībvalsts kompetentās iestādes nav izsniegušas tirdzniecības atļauju saskaņā ar šo direktīvu vai atļauja nav piešķirta saskaņā ar Regulu (EEK) Nr. 2309/93.

2. Šā panta 1. punktā minētā atļauja ir vajadzīga arī radionuklīdu generatoriem, radionuklīdu komplektiem, radionuklīdu prekursoru radiofarmaceitiskiem preparātiem un rūpnieciski izgatavotiem radiofarmaceitiskiem preparātiem.

7. pants

Tirdzniecības atļauju nevajag radiofarmaceitiskam preparātam, kas izgatavots laikā, kad to lieto persona vai iestāde, kurai saskaņā

ar attiecīgās valsts tiesību aktiem apstiprinātā veselības aprūpes iestādē ir atļauts izmantot šādas zāles vienīgi no atļautiem radionuklīdu ģeneratoriem, radionuklīdu komplektiem vai radionuklīdu prekursoriem saskaņā ar ražotāja instrukcijām.

8. pants

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

2. Tirdzniecības atļauju drīkst piešķirt tikai Kopienā reģistrētam pretendētam.

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

- a) pretendenta un, vajadzības gadījumā, ražotāja vārds vai uzņēmuma nosaukums un pastāvīgā adrese;
- b) zāļu nosaukums;
- c) visu zāļu sastāvdaļu kvalitatīvie un kvantitatīvie dati parastā terminoloģijā bez ķīmiskām formulām, minot Pasaules veselības organizācijas ieteikto starptautisko nepatentēto nosaukumu, ja tāds ir;
- d) ražošanas metodes apraksts;
- e) terapeitiskās indikācijas, kontrindikācijas un blaknes;
- f) posoloģija, farmaceitiskā forma, lietošanas paņēmiens un veids un paredzētais glabāšanas laiks;
- g) vajadzības gadījumā — to piesardzības un drošības pasākumu pamatojums, kuri jāveic, glabājot zāles, lietojot tās un likvidējot atkritumus, kā arī norāde uz jebkuru zāļu radīto potenciālo apdraudējumu apkārtējai videi;
- h) ražotāja lietoto kontroles metožu apraksts (sastāvdaļu un gala produkta kvalitatīvā un kvantitatīvā analīze, īpašas pārbaudes, piemēram, sterilitātes pārbaudes, piroģēnu vielu, smago metālu klātbūtnes pārbaudes, noturīguma pārbaudes, bioloģiskās pārbaudes un toksicitātes pārbaudes, ražošanas procesa starpposmā veicamā kontrole);
- i) rezultāti, kas iegūti:
 - fizikāli ķīmiskās, bioloģiskās vai mikrobioloģiskās pārbaudes,
 - toksikoloģiskās un farmakoloģiskās pārbaudes,
 - klīniskā izpētē;

⁽¹⁾ OV L 207, 30.7.1986., 1. lpp.

- j) saskaņā ar 11. pantu –zāļu apraksts, viens vai vairāki zāļu ārējā un tiešā iesaiņojuma paraugi vai maketi un lietošanas instrukcija;
- k) dokuments, kas apliecina, ka ražotājam savā valstī ir atļauts ražot zāles;
- l) to zāļu tirgū laišanas atļauju kopijas, kas iegūtas citā dalībvalstī vai trešā valstī, kā arī to dalībvalstu saraksts, kurās pašlaik izskata saskaņā ar šo direktīvu iesniegtu atļaujas pieprasījumu. To zāļu apraksta kopijas, ko pretendents piedāvā saskaņā ar 11. pantu vai ko saskaņā ar 21. pantu ir apstiprinājušas dalībvalstu kompetentās iestādes. To lietošanas instrukciju kopijas, ko piedāvā saskaņā ar 59. pantu vai ko saskaņā ar 61. pantu ir apstiprinājušas dalībvalsts kompetentās iestādes. Informācija par jebkuru lēmumu, ar kuru vai nu Kopienā vai trešā valstī ir atteikta atļaujas piešķiršana, un minētā lēmuma pieņemšanas pamatojums.

Šo informāciju regulāri atjaunina.

9. pants

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

- vispārīgu sistēmas aprakstu kopā ar sīki izstrādātu to sistēmas sastāvdaļu aprakstu, kas var ietekmēt meitas nukleīdu preparāta sastāvu vai kvalitāti,
- kvalitatīvus un kvantitatīvus datus par eluātu vai sublimātu.

10. pants

1. Atkāpjoties no 8. panta 3. punkta i) apakšpunkta un neskarot tiesību aktus, kas attiecas uz rūpnieciskā un komerciālā īpašuma aizsardzību:

- a) pretendents nav jāiesniedz toksikoloģisko un farmakoloģisko pārbaužu vai klīniskās izpētes rezultāti, ja viņš var pierādīt to:
- i) ka zāles pēc būtības ir līdzīgas zālēm, kas atļautas attiecīgajā dalībvalstī, kurā iesniegts pieprasījums, un ka zāļu oriģināla tirdzniecības atļaujas turētājs ir piekritis tam, ka zāļu oriģināla dokumentācijā ietvertās toksikoloģijas, farmakoloģijas un/vai klīniskās atsauces izmanto attiecīgā pieprasījuma izskatīšanā;

- ii) vai — izmantojot sīki izstrādātu zinātnisku bibliogrāfiju — ka zāļu sastāvdaļa vai sastāvdaļas plaši lieto medicīnā, to iedarbība ir atzīta un drošības līmenis ir pieņemams;
- iii) vai ka zāles pēc būtības ir līdzīgas zālēm, kas saskaņā ar spēkā esošajiem noteikumiem vismaz sešus gadus ir atļauts Kopienā un ko tirgo dalībvalstī, kurā ir iesniegts pieprasījums. Tām progresīvo tehnoloģiju zālēm, kas ir atļautas saskaņā ar Padomes Direktīvas 87/22/EEK (¹) 2. panta 5. punktā paredzēto procedūru, šo laikposmu pagarina līdz 10 gadiem. Dalībvalsts turklāt var pagarināt šo laikposmu līdz 10 gadiem ar apvienotu lēmumu, kas attiecas uz visām zālēm, kurus tirgo tās teritorijā, ja sabiedrības veselības interesēs tā to uzskata par vajadzīgu. Dalībvalstis ir tiesīgas nepiemērot sešu gadu laikposmu pēc zāļu oriģināla aizsargātāja patenta termiņa beigām.

Atbilstīgo toksikoloģisko un farmakoloģisko pārbaužu un/vai atbilstīgās klīniskās izpētes rezultāti tomēr ir jāiesniedz, ja zāles ir paredzēts izmantot tādai ārstnieciskai lietošanai, kas atšķiras no citu tirgto zāļu ārstnieciskās lietošanas, vai ja tas ir lietojams atšķirīgā veidā vai atšķirīgās devās;

- b) ja jaunās zāles satur pazīstamas sastāvdaļas, kuru kombinācija līdz šim nav izmantota ārstnieciskiem mērķiem, jāiesniedz toksikoloģisko un farmakoloģisko pārbaužu un/vai atbilstīgās klīniskās izpētes rezultāti, kuri attiecas uz minēto kombināciju, bet atsauces par katru atsevišķo sastāvdaļu nav jāiesniedz.

2. Pēc analogijas piemēro I pielikumu, ja, ievērojot 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļu, iesniedz bibliogrāfiskas atsauces uz publicētiem datiem.

11. pants

Zāļu aprakstā iekļauj šādu informāciju.

1. Zāļu nosaukums.
2. Darbīgo vielu un palīgvielas kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs, ko svarīgi zināt, lai zāles pienācīgi ievadītu. Izmanto izplatītāko parasto nosaukumu vai ķīmisko aprakstu.

(¹) OV L 15, 17.1.1987., 38. lpp. Direktīva atsaukta ar Direktīvu 93/41/EEK (OV L 214, 24.8.1993., 40. lpp.).

3. Farmaceitiskā forma.
4. Farmakoloģiskās īpašības un farmakokinētiskie dati, ciklāl šī informācija noder ārstnieciskiem mērķiem.
5. Klīniskie dati:
 - 5.1. terapeitiskās indikācijas;
 - 5.2. kontrindikācijas;
 - 5.3. blaknes (biežums un smaguma pakāpe);
 - 5.4. īpaši piesardzības pasākumi lietošanai, un imūnpreparātiem — visi īpašie piesardzības pasākumi, kas jāveic personām, kuras rīkojas ar minētajiem produktiem, paraksta tos pacientiem, kā arī visi pacienta veicamie piesardzības pasākumi;
 - 5.5. lietošana grūtniecības un bērna barošanas laikā;
 - 5.6. mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas;
 - 5.7. posoloģija un lietošanas paņēmieni pieaugušajiem un, vajadzības gadījumā, bērniem;
 - 5.8. pārdozēšana (simptomi, neatliekamās palīdzības procedūras, pretindes);
 - 5.9. īpaši brīdinājumi;
 - 5.10. ietekme uz spēju vadīt automobiļus un lietot iekārtas.
6. Farmaceitiskie dati:
 - 6.1. galvenie nesaderības gadījumi;
 - 6.2. glabāšanas ilgums pēc zāļu atjaunošanas vai pēc tiešā iesaiņojuma pirmās atvēršanas reizes;
 - 6.3. īpaši piesardzības pasākumi glabājot;
 - 6.4. tiešā iesaiņojuma veids un saturs;
 - 6.5. īpaši piesardzības pasākumi neizmantotu zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai, ja tādi vajadzīgi.
7. Tirdzniecības atļaujas turētāja vārds vai uzņēmuma nosaukums un pastāvīgā adrese.
8. Radiofarmaceitiskajiem preparātiem — sīki dati par iekšējā starojuma dozimetriju.
9. Farmakoloģiskajiem preparātiem — sīkas papildu norādes par minētā preparāta sagatavošanu tūlītējai lietošanai un tā kvalitātes kontroli un, vajadzības gadījumā,

maksimālais glabāšanas laiks, kurā visi starppreparāti, piemēram, eluāts vai lietošanai gatavs farmaceitisks preparāts atbildīs to specifikācijām.

12. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka 8. panta 3. punkta h) un i) apakšpunktā un 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļā uzskaitītos dokumentus un datus pirms iesniegšanas kompetentām iestādēm sagatavo speciālisti, kam ir vajadzīgā speciālā vai profesionālā kvalifikācija. Šie speciālisti paraksta šos dokumentus un datus.

2. Speciālistu pienākumi atbilstīgi viņu kvalifikācijai ir:

- a) veikt uzdevumus, kas ietilpst viņu attiecīgajās nozarēs (analīze, farmakoloģija un līdzīgas eksperimentālās zinātnes, klīniskā izpēte) un objektīvi aprakstīt iegūtos rezultātus (kvalitatīvā un kvantitatīvā aspektā);
- b) aprakstīt savus novērojumus saskaņā ar I pielikumu un jo īpaši norādīt šādus datus:
 - analītiķiem — vai zāles atbilst uzrādītajam sastāvam, sniedzot arī pamatojumu ražotāja izmantotajiem kontroles paņēmieniem,
 - farmakologiem vai speciālistiem ar līdzīgu eksperimentālo kompetenci — zāļu toksicitāti un novērotās farmakoloģiskās īpašības,
 - ārstam praktiķim — vai viņš varējis pārbaudīt zāļu iedarbību uz cilvēkiem, kas ārstēti ar zālēm, kuras atbilst pretendenta sniegtajiem datiem saskaņā ar 8. un 10. pantu, vai pacients labi panes zāles, ārsta ieteiktās devas, kā arī visas kontrindikācijas un blaknes;
- c) vajadzības gadījumā norādīt 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļā minētās bibliogrāfijas izmantošanas pamatojumu.

3. Daļu no datiem, ko pievieno pieprasījumam, kuru pretendents iesniedz kompetentām iestādēm, veido sīki speciālistu ziņojumi.

2. NODAĻA

Īpaši noteikumi, kas piemērojami homeopātiskām zālēm

13. pants

1. Dalībvalstis nodrošina to, ka Kopienā ražotos un tirgū laistās homeopātiskās zāles reģistrē un atļauj saskaņā ar 14., 15. un

16. pantu, izņemot gadījumus, kad uz zālēm attiecas reģistrācija vai atļauja, kas piešķirta saskaņā ar attiecīgās valsts tiesību aktiem ne vēlāk kā 1993. gada 31. decembrī (neatkarīgi no tā, vai pēc minētā datuma reģistrācija vai atļauja ir pagarināta). Katra dalībvalsts pienācīgi ņem vērā reģistrāciju un atļaujas, ko iepriekš piešķirusi cita dalībvalsts.

2. Dalībvalsts var atturēties no īpašas, vienkāršotas reģistrācijas procedūras ieviešanas 14. pantā minētajām homeopātiskajām zālēm. Dalībvalsts par to informē Komisiju. Attiecīgā dalībvalsts atļauj savā teritorijā izmantot homeopātiskās zāles, kas citās dalībvalstīs ir reģistrētas saskaņā ar 14. un 15. pantu.

14. pants

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

- tos lieto perorāli vai ārīgi,
- uz zāļu etiķetes vai jebkurā informācijā, kas ar to saistīta, nav konkrētu terapeitisku indikāciju,
- atšķaidījuma pakāpe ir pietiekama, lai garantētu zāļu drošību; zāles jo īpaši nedrīkst saturēt darbīgās vielas, kas pārsniedz vienu 10 000. daļu mātes tinktūras vai 1/100 daļu vismazākās allopātijā izmantojamās devas un kuru klātbūtne allopātiskās zālēs rada pienākumu iesniegt ārsta recepti.

Reģistrācijas laikā dalībvalstis nosaka klasifikāciju zāļu izsniegšanai.

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

3. Saskaņā ar šā panta 1. punktu reģistrētām vai vajadzības gadījumā, saskaņā ar 13. panta 2. punktu atļautām homeopātiskām zālēm nav vajadzīgi ārstnieciskās iedarbības pierādījumi.

15. pants

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

- homeopātiskā krājuma vai krājumu zinātnisko nosaukumu vai citu nosaukumu, kas dots farmakopejā, kopā ar reģistrējamo informāciju par dažādiem lietošanas veidiem, farmaceitiskajām formām un atšķaidījuma pakāpi,
- dokumentāciju, kurā aprakstīta homeopātiskā krājuma vai krājumu ieguve un kontrole un pamatots to homeopātiskais raksturs, izmantojot atbilstīgu bibliogrāfiju,
- katras farmaceitiskās formas ražošanas un kontroles dokumentu un atšķaidīšanas un potenciēšanas paņēmiena aprakstu,
- attiecīgo zāļu ražošanas atļauju,
- to reģistrācijas vai atļauju dokumentu kopijas, kas tām pašām zālēm iegūtas citās dalībvalstīs,
- vienu vai vairākus reģistrējamo zāļu ārējā un tiešā iesaiņojuma paraugus vai maketus,
- datus par zāļu noturību.

16. pants

1. Homeopātiskās zāles, kas nav 14. panta 1. punktā minētās zāles, atļauj un marķē saskaņā ar 8., 10. un 11. pantu.
2. Dalībvalsts savā teritorijā var ieviest vai saglabāt īpašus noteikumus attiecībā uz homeopātiskajām zālēm, kas nav 14. panta 1. punktā minētās zāles, toksikoloģiskajām un farmakoloģiskajām pārbaudēm un klīniskajām izpētēm saskaņā ar attiecīgajā dalībvalstī praktizētās homeopātijas principiem un iezīmēm.

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

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

3. NODAĻA

Ar tirdzniecības atļauju saistītās procedūras

17. pants

1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka procedūru, ar ko piešķir atļauju laist zāļu tirgū, pabeidz 210 dienu laikā pēc derīga pieprasījuma iesniegšanas.

2. Ja dalībvalsts pamana, ka minēto zāļu atļaujas pieprasījumu jau izskata citā dalībvalstī, attiecīgā dalībvalsts var nolemt apturēt pieprasījuma sīku izskatīšanu, lai sagaidītu novērtējuma ziņojumu, kas saskaņā ar 21. panta 4. punktu sagatavots citā dalībvalstī.

Attiecīgā dalībvalsts informē citas dalībvalstis un pretendentu par savu lēmumu apturēt attiecīgā pieprasījuma sīku izskatīšanu. Tiklīdz otra dalībvalsts ir pabeigusi pieprasījuma izskatīšanu un pieņēmusi lēmumu, tā nosūta novērtējuma ziņojuma kopiju attiecīgajai dalībvalstij.

18. pants

Ja dalībvalsti saskaņā ar 8. panta 3. punkta l) apakšpunktu informē par to, ka otra dalībvalsts ir atļāvusi zāles, uz kurām attiecas attiecīgajai dalībvalstij iesniegts atļaujas pieprasījums, šī dalībvalsts tās dalībvalsts iestādēm, kura ir izsniegusi atļauju, nosūta lūgumu atsūtīt tai 21. panta 4. punktā minēto novērtējuma ziņojumu.

90 dienās pēc novērtējuma ziņojuma saņemšanas attiecīgā dalībvalsts vai nu atzīst pirmās dalībvalsts lēmumu un zāļu aprakstu, ko tā apstiprinājusi, vai, ja tā uzskata par pamatotu pieņemt to, ka attiecīgo zāļu atļaušana var apdraudēt sabiedrības veselību, tā piemēro procedūras, kas minētas no 29. līdz 34. pantam.

19. pants

Lai izskatītu pieprasījumu, kas iesniegts saskaņā ar 8. pantu un 10. panta 1. punktu, dalībvalstu kompetentās iestādes:

- 1) obligāti pārbauda, vai dati, kas iesniegti kopā ar pieprasījumu, atbilst minētajam 8. pantam un 10. panta 1. punktam, un pārbauda, vai ir ievēroti nosacījumi, lai varētu izsniegt atļauju laist tirgū zāles (tirdzniecības atļauju);
- 2) var iesniegt zāles, to izejvielas un, vajadzības gadījumā, to starpproduktus vai citas sastāvdaļas pārbaudīšanai valsts laboratorijā vai laboratorijā, kas izraudzīta šim nolūkam, lai nodrošinātu to, ka kontroles metodes, ko izmanto ražotājs un kas saskaņā ar 8. panta 3. punkta h) apakšpunktu ir aprakstītas pieprasījumam pievienotajos datos, ir apmierinošas;
- 3) vajadzības gadījumā var lūgt, lai pretendents papildina pieprasījumam pievienotos datus attiecībā uz 8. panta 3. punktā un 10. panta 1. punktā uzskaitītajiem datiem. Ja kompetentā iestāde šo iespēju izmanto, 17. pantā noteikto termiņu pagarina par laikposmu līdz vajadzīgās papildu informācijas

iesniegšanai. Tāpat šo termiņu pagarina par laiku, kādu vajadzības gadījumā pretendents atvēl mutiska vai rakstiska paskaidrojuma sniegšanai.

20. pants

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

- a) kompetentās iestādes pārbauda, vai ražotāji un trešo valstu zāļu importētāji spēj ražot atbilstīgi datiem, kas iesniegti, ievērojot 8. panta 3. punkta d) apakšpunktu, un/vai veikt kontroli saskaņā ar paņēmieniem, kas aprakstīti datos, kurus pievieno pieprasījumam saskaņā ar 8. panta 3. punkta h) apakšpunktu;
- b) kompetentās iestādes attaisnojamus izņēmuma gadījumos var atļaut, lai zāļu ražotājiem un importētājiem no trešām valstīm dažus ražošanas posmus un/vai dažas a) apakšpunktā minētās kontroles veic trešās personas; šādos gadījumos kompetento iestāžu veiktās pārbaudes izdara izraudzītā iestādē.

21. pants

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

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

3. Kompetentās iestādes nosūta Aģentūrai atļaujas kopiju kopā ar zāļu aprakstu.

4. Kompetentās iestādes sagatavo dokumentācijas novērtējuma ziņojumu un komentārus par attiecīgo zāļu analītisko un farmakotoksikoloģisko pārbaudzi un klīniskās izpētes rezultātiem. Novērtējuma ziņojumu atjaunina, tiklīdz ir pieejama jauna informācija, kam ir svarīga nozīme attiecīgo zāļu kvalitātes, drošības vai iedarbības novērtēšanā.

22. pants

Ārkārtas apstākļos pēc apspriešanās ar pretendentu atļauju var izsniegt, attiecinot uz to dažus konkrētus pienākumus, to skaitā:

- pētījumu turpināšanu pēc atļaujas saņemšanas,
- informēšanu par zāļu blaknēm.

Šos ārkārtas lēmumus var pieņemt tikai objektīvu un pārbaudāmu iemeslu dēļ, un to pamatā jābūt vienam no I pielikuma 4. daļas G. punktā minētajiem cēloņiem.

23. pants

Pēc atļaujas izsniegšanas atļaujas turētājam attiecībā uz 8. panta 3. punkta d) un h) apakšpunktā paredzētajiem ražošanas un kontroles paņēmieniem jāņem vērā zinātnes un tehnikas attīstība un jāveic visas pārmaiņas, kas var būt vajadzīgas, lai zāles varētu ražot un pārbaudīt ar vispārpieņemtiem zinātniskiem paņēmieniem.

Minētās pārmaiņas apstiprina attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde.

24. pants

Atļauja ir derīga piecus gadus, un to pagarina uz nākamajiem pieciem gadiem, pamatojoties uz pieprasījumu, ko pretendents iesniedz vismaz trīs mēnešus pirms atļaujas derīguma termiņa beigām, pēc tam, kad kompetentā iestāde ir izskatījusi dokumentāciju, kurā jo īpaši ir iekļauta sīka informācija par farmakoloģisko uzraudzību un cita informācija, kas attiecas uz zāļu uzraudzību.

25. pants

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

26. pants

Tirdzniecības atļauju atsaka, ja pēc 8. pantā un 10. panta 1. punktā uzskaitīto dokumentu pārbaudes pierāda, ka:

- a) zāles ir kaitīgas, tās pareizi lietojot; vai
- b) tam trūkst ārstnieciskas iedarbības vai pretendents to nepietiekami pamato; vai
- c) tā kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs neatbilst deklarētajam.

Atļauju atsaka arī tad, ja pieprasījuma pamatojumam iesniegtie dati un dokumenti neatbilst 8. panta un 10. panta 1. punkta noteikumiem.

4. NODAĻA

Atļauju savstarpēja atzīšana

27. pants

1. Lai atvieglotu dalībvalstu kopīgu lēmumu pieņemšanu par zāļu atļaušanu, pamatojoties uz kvalitātes, drošības un iedarbības

zinātniskajiem kritērijiem un līdz ar to panāktu zāļu brīvu kustību Kopienā, ar šo izveido Patentēto zāļu komiteju, kas šē turpmāk saukta par "Komiteju". Komiteja ir Aģentūras sastāvdaļa.

2. Papildus citiem pienākumiem, kas Komitejai paredzēti Kopienas tiesību aktos, Komiteja izskata visus ar tirdzniecības atļauju izsniegšanu, pārmaiņām, apturēšanu un atsaukšanu saistītos jautājumus, ko tai iesniedz saskaņā ar šo direktīvu.

3. Komiteja izstrādā savu reglamentu.

28. pants

1. Pirms iesniedz pieprasījumu atzīt tirdzniecības atļauju, atļaujas turētājs informē dalībvalsti, kas izsniegusi atļauju, uz kuras pamatojas pieprasījums (še turpmāk — "atsauces dalībvalsts"), ka saskaņā ar šo direktīvu tiks iesniegts pieprasījums, un dara tai zināmus visus sākotnējās dokumentācijas papildinājumus; minētā dalībvalsts var lūgt pretendentu iesniegt tai visus datus un dokumentus, kas vajadzīgi, lai pārbaudītu to, ka iesniegtā dokumentācija ir identiska.

Atļaujas turētājs papildus lūdz atsauces dalībvalsti sagatavot novērtējuma ziņojumu par attiecīgām zālēm vai vajadzības gadījumā atjaunināt esošo novērtējuma ziņojumu. Minētā dalībvalsts sagatavo vai atjaunina novērtējuma ziņojumu 90 dienu laikā pēc lūguma saņemšanas.

Vienlaikus pieprasījuma iesniegšanai saskaņā ar 2. punktu atsauces dalībvalsts nosūta novērtējuma ziņojumu dalībvalstij vai dalībvalstīm, kurās iesniedz pieprasījumu.

2. Lai saskaņā ar šajā nodaļā paredzētajām procedūrām panāktu dalībvalsts izsniegtas tirdzniecības atļaujas atzīšanu vienā vai vairākās dalībvalstīs, atļaujas turētājs attiecīgās dalībvalsts vai dalībvalstu kompetentajām iestādēm iesniedz pieprasījumu, kā arī 8. pantā, 10. panta 1. punkta un 11. pantā minēto informāciju un datus. Viņš apliecina, ka dokumentācija ir identiska tai, ko pieņēmusi atsauces dalībvalsts, vai arī norāda visus papildinājumus vai grozījumus, ko tā var saturēt. Pēdējā gadījumā viņš apliecina, ka zāļu apraksts, ko viņš piedāvā saskaņā ar 11. pantu, ir identisks tam, ko saskaņā ar 21. pantu pieņēmusi atsauces dalībvalsts. Turklāt viņš apliecina, ka visa dokumentācija, kas iesniegta kā procedūras daļa, ir identiska.

3. Tirdzniecības atļaujas turētājs pieprasījumu dara zināmu Aģentūrai, informē to par attiecīgajām dalībvalstīm un pieprasījuma iesniegšanas datumiem un nosūta tai atsauces dalībvalsts izsniegtās atļaujas kopiju. Viņš arī nosūta Aģentūrai visu to atļauju kopijas, ko attiecīgajām zālēm var būt izsniegusi cita dalībvalsts, un norāda, vai kāda dalībvalsts pašlaik izskata kādu atļaujas pieprasījumu.

4. Izņemot 29. panta 1. punktā paredzēto ārkārtas gadījumu, katra dalībvalsts atzīst atsauces dalībvalsts izsniegtu tirdzniecības atļauju 90 dienu laikā pēc pieprasījuma un novērtējuma ziņojuma saņemšanas. Tā informē atsauces dalībvalsti, citas dalībvalstis, kurām iesniegts pieprasījums, Aģentūru un tirdzniecības atļaujas turētāju.

29. pants

1. Ja dalībvalsts uzskata, ka pieņēmums par attiecīgo zāļu tirdzniecības atļaujas iespējamajiem draudiem sabiedrības veselībai ir pamatots, tā tūlīt informē pretendentu, atsauces dalībvalsti, visas citas dalībvalstis, kurām iesniegts pieprasījums, un Aģentūru. Dalībvalsts sīki izklāsta savu pamatojumu un norāda, kā vajadzētu rīkoties, lai pieprasījumā novērstu trūkumus.

2. Visas attiecīgās dalībvalstis pieliek visas pūles, lai panāktu vienošanos par rīcību pieprasījuma sakarā. Tās dod pretendentam iespēju mutiski vai rakstiski darīt zināmu savu viedokli. Ja dalībvalstis tomēr nav panākušas vienošanos 28. panta 4. punktā minētajā termiņā, tās tūlīt nosūta šo jautājumu Aģentūrai, lai Komiteja piemērotu 32. pantā paredzēto procedūru.

3. Attiecīgās dalībvalstis 28. panta 4. punktā minētajā termiņā iesniedz Komitejai to jautājumu sīku izklāstu, par kuriem tās nav varējušas vienoties, un savu nesaskaņu iemeslus. Pretendents saņem minētās informācijas kopiju.

4. Tiklīdz pretendentu informē, ka jautājums ir iesniegts Komitejai, viņš tūlīt nosūta Komitejai 28. panta 2. punktā minētās informācijas un datu kopiju.

30. pants

Ja saskaņā ar 8. pantu, 10. panta 1. punktu un 11. pantu iesniedz vairākus konkrētu zāļu tirdzniecības atļaujas pieprasījumus un dalībvalstis ir pieņēmušas atšķirīgus lēmumus par zāļu atļauju vai tās apturēšanu vai atsaukšanu, dalībvalsts vai Komisija, vai tirdzniecības atļaujas turētājs var nosūtīt šo jautājumu Komitejai, lai tā piemērotu 32. pantā paredzēto procedūru.

Attiecīgā dalībvalsts, tirdzniecības atļaujas turētājs vai Komisija precizē jautājumu, ko nosūta izskatīšanai Komitejā, un vajadzības gadījumā informē atļaujas turētāju.

Dalībvalsts un tirdzniecības atļaujas turētājs nosūta Komitejai visu informāciju, kas pieejama par attiecīgo jautājumu.

31. pants

Konkrētos gadījumos, kad ir skartas Kopienas intereses, dalībvalstis vai Komisija, vai pretendents, vai tirdzniecības atļaujas turētājs var nosūtīt jautājumu Komitejai 32. pantā paredzētās procedūras piemērošanai pirms lēmuma pieņemšanas par tirdzniecības atļaujas pieprasījumu vai par atļaujas apturēšanu vai atsaukšanu vai citām pārmaiņām tirdzniecības atļaujas nosacījumos, kas šķiet vajadzīgas, jo īpaši ņemot vērā informāciju, kas iegūta saskaņā ar IX sadaļu.

Attiecīgā dalībvalsts vai Komisija precizē jautājumu, ko nosūta izskatīšanai Komitejā un informē tirdzniecības atļaujas turētāju.

Dalībvalsts un tirdzniecības atļaujas turētājs nosūta Komitejai visu informāciju, kas pieejama par attiecīgo jautājumu.

32. pants

1. Ja ir atsauce uz šajā pantā aprakstīto procedūru, Komiteja izskata attiecīgo jautājumu un sniedz pamatotu atzinumu 90 dienu laikā, sākot no dienas, kad tai nosūtīja attiecīgo jautājumu.

Šo laiku tomēr var pagarināt vēl uz 90 dienām, ja Komitejai lietas iesniedz saskaņā ar 30. un 31. pantu.

Steidzamā gadījumā pēc priekšsēdētāja priekšlikuma Komiteja var piekrist īsākam termiņam.

2. Lai izskatītu jautājumu, Komiteja var norīkot vienu no saviem locekļiem par referentu. Komiteja var norīkot arī atsevišķus ekspertus, kas sniedz konsultācijas konkrētos jautājumos. Norīkojot ekspertus, Komiteja definē viņu uzdevumus un nosaka termiņu minēto uzdevumu pabeigšanai.

3. Direktīvas 29. un 30. pantā minētajos gadījumos Komiteja pirms sava atzinuma sniegšanas dod tirdzniecības atļaujas turētājam iespēju sniegt rakstiskus vai mutiskus paskaidrojumus.

Direktīvas 31. pantā minētajā gadījumā tirdzniecības atļaujas turētājam var lūgt mutisku vai rakstisku paskaidrojumu.

Ja Komiteja to uzskata par vajadzīgu, tā var uzaicināt citu personu sniegt tai informāciju saistībā ar attiecīgo jautājumu.

Komiteja var pagarināt 1. punktā minēto termiņu, atļaujot tirdzniecības atļaujas turētājam sagatavot paskaidrojumus.

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

— pieprasījums neatbilst atļaujas piešķiršanas kritērijiem, vai

34. pants

— zāļu apraksts, ko pretendents piedāvā saskaņā ar 11. pantu, būtu jāgroza, vai

1. Galīgo lēmumu par pieprasījumu pieņem saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

— atļauja būtu jāpiešķir, pakļaujot to nosacījumiem, ko uzskata par būtiskiem zāļu drošai un efektīvai izmantošanai, to skaitā farmakoloģiskajai uzraudzībai, vai

2. Koriģē ar 121. panta 1. punktu izveidotās Pastāvīgās komitejas reglamentu, ņemot vērā uzdevumus, kas tai jāveic saskaņā ar šo nodaļu.

— tirdzniecības atļauja būtu jāaptur, jāmaina vai jāatsauc.

Minētās korekcijas ir šādas:

15 dienās pēc atzinuma saņemšanas tirdzniecības atļaujas turētājs var rakstiski informēt Aģentūru par savu nodomu to pārsūdzēt. Tādā gadījumā 60 dienās pēc atzinuma saņemšanas viņš Aģentūrai nosūta sīku pārsūdzības pamatojumu. 60 dienās pēc pārsūdzības pamatojuma saņemšanas Komiteja apsver, vai tai būtu jāpārskata savs atzinums, un pārsūdzības secinājumus pievieno 5. punktā minētajam novērtējuma ziņojumam.

— Pastāvīgās komitejas atzinumu saņem rakstiski, izņemot 33. panta trešajā daļā minētos gadījumus,

— katrai dalībvalstij atvēl vismaz 28 dienas, lai nosūtītu rakstiskus apsvērumus par Komisijas lēmumprojektu,

— katra dalībvalsts rakstiski var pieprasīt lēmumprojekta apspriešanu Pastāvīgajā komitejā, sniedzot sīku pamatojumu.

5. 30 dienās pēc Komitejas galīgā atzinuma pieņemšanas Aģentūra to nosūta dalībvalstīm, Komisijai un tirdzniecības atļaujas turētājam kopā ar ziņojumu, kurā aprakstīts zāļu novērtējums un sniegts izdarīto secinājumu pamatojums.

Ja Komisija atzīst, ka dalībvalsts rakstiskie apsvērumi rada jaunus, svarīgus zinātniska vai tehniska rakstura jautājumus, kas nav aplūkoti Aģentūras atzinumā, priekšsēdētājs aptur procedūru un nosūta pieprasījumu atpakaļ turpmākai izskatīšanai Aģentūrā.

Ja atzinumā ir atbalstīta attiecīgo zāļu tirgū laišanas atļaujas izsniegšana vai uzturēšana, atzinumam pievieno šādus dokumentus:

Noteikumus, kas nepieciešami šā punkta izpildei, Komisija pieņem saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

a) 11. pantā minēto zāļu apraksta projektu;

b) visus nosacījumus, kas ietekmē atļauju 4. punkta nozīmē.

3. Šā panta 1. punktā minēto lēmumu adresē dalībvalstīm, uz ko attiecas konkrētā lieta, un paziņo tirdzniecības atļaujas turētājam. 30 dienās pēc lēmuma paziņošanas dalībvalstis vai nu piešķir, vai atsauc tirdzniecības atļaujas, vai pēc vajadzības maina tirdzniecības atļaujas nosacījumus, ievērojot lēmumu. Par to tās informē Komisiju un Aģentūru.

33. pants

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

35. pants

Ja lēmumprojektā paredzēta tirdzniecības atļaujas piešķiršana, tam pievieno 32. panta 5. punkta a) un b) apakšpunktā minētos dokumentus.

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

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

Pēc apspriešanās ar Aģentūru Komisija pieņem atbilstīgu kārtību tirdzniecības atļaujas nosacījumu pārmaiņu izskatīšanai.

Lēmumprojektu nosūta dalībvalstīm un pretendenta.

Minētā kārtība ietver paziņošanas sistēmu vai administratīvās procedūras attiecībā uz nelielām pārmaiņām un precīzi formulē "nelielas pārmaiņas" jēdzienu.

Komisija pieņem minēto kārtību izpildes regulas veidā saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

IV SADAĻA

RAŽOŠANA UN IMPORTĒŠANA

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

40. pants

36. pants

1. Ja dalībvalsts uzskata, ka pārmaiņas tirdzniecības atļaujā, kas piešķirta saskaņā ar šīs nodaļas noteikumiem, vai tās apturēšana vai atsaukšana ir vajadzīga, lai aizsargātu sabiedrības veselību, attiecīgā dalībvalsts tūlīt nosūta jautājumu Aģentūrai 32., 33. un 34. pantā minēto procedūru piemērošanai.

2. Izņēmuma gadījumos, neskarot 31. panta noteikumus, ja iedzīvotāju veselības aizsardzībai būtiska ir steidzama rīcība, dalībvalsts savā teritorijā var apturēt attiecīgo zāļu tirdzniecību un lietošanu līdz galīga lēmuma pieņemšanai. Par savas rīcības iemesliem tā informē Komisiju un citas dalībvalstis ne vēlāk kā nākamajā darba dienā.

37. pants

35. un 36. pantu pēc analogijas piemēro zālēm, ko dalībvalstis atļāvušas, ievērojot atzinumu, kuru Komiteja sniegusi saskaņā ar Direktīvas 87/22/EEK 4. pantu līdz 1995. gada 1. janvārim.

38. pants

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

2. Līdz 2001. gada 1. janvārim Komisija publicē sīku pārskatu par šajā nodaļā paredzēto procedūru darbību un piedāvā vajadzīgos grozījumus, lai uzlabotu minētās procedūras.

Saskaņā ar Līgumā paredzētajiem nosacījumiem Padome pieņem lēmumu par Komisijas priekšlikumu viena gada laikā pēc tā iesniegšanas.

39. pants

27. līdz 34. pantā minētos noteikumus nepiemēro 16. panta 2. punktā minētajām homeopātiskajām zālēm.

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

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

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

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

41. pants

Lai iegūtu ražošanas atļauju, pretendents izpilda vismaz šādas prasības:

- precizē zāles un farmaceitiskās formas, ko ražos vai importēs, kā arī vietu, kur tos ražos un/vai ražošanu kontrolēs;
- viņa rīcībā ir telpas, kas ir piemērotas un pietiekami lielas, lai ražotu vai importētu iepriekšminēto, tehniskais aprīkojums un kontroles iespējas, kas atbilst likumīgajām prasībām, ko attiecīgā dalībvalsts saskaņā ar 20. pantu paredz gan zāļu ražošanai un kontrolei, gan glabāšanai;
- viņa rīcībā ir vismaz viena kvalificēta persona 48. panta nozīmē.

Savā pieprasījumā pretendents sniedz datus, kas pierāda iepriekšminēto.

42. pants

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

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

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

43. pants

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

44. pants

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

45. pants

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

46. pants

Ražošanas atļaujas turētājam jāievēro vismaz šādas prasības:

- viņa rīcībā jābūt personālam, kas atbilst attiecīgajā dalībvalstī pastāvošām likumīgām prasībām attiecībā uz ražošanu un kontroli;
- atļautās zāles viņam jāpārdod tikai saskaņā ar attiecīgo dalībvalstu tiesību aktiem;
- viņam iepriekš jāziņo kompetentajai iestādei par visām pārmaiņām, ko viņš vēlas izdarīt datos, kas iesniegti, ievērojot 41. pantu; jebkurā gadījumā kompetentā iestāde tūlīt informē, ja neparedzēti nomaina 48. pantā minēto kvalificēto personu;
- viņam jāļauj attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes pārstāvjiem jebkurā laikā iekļūt viņa telpās;
- viņam jāļauj 48. pantā minētajai kvalificētajai personai pildīt savus pienākumus, piemēram, nododot tās rīcībā visu vajadzīgo aprīkojumu;
- viņam jāievēro Kopienas tiesību aktos paredzētie labas zāļu ražošanas prakses principi un pamatnostādnes.

47. pants

46. panta f) punktā minētos labas zāļu ražošanas prakses principus un pamatnostādnes pieņem direktīvas veidā saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

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

48. pants

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

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

49. pants

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

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

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

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

Kursā ietilpst teorētiskas un praktiskas mācības vismaz šādos pamatpriekšmetos:

- lietišķā fizika,
- vispārējā un neorganiskā ķīmija,

- organiskā ķīmija,
- analītiskā ķīmija,
- farmakoķīmija, to skaitā zāļu analīze,
- vispārējā un lietišķā (medicīniskā) bioķīmija,
- fizioloģija,
- mikrobioloģija,
- farmakoloģija,
- farmācijas tehnoloģija,
- toksikoloģija,
- farmakognozija (augu un dzīvnieku valsts dabisko darbīgo vielu sastāva un iedarbības pētīšana).

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

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

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

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

50. pants

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

2. Personu, kam ir diploms, apliecība vai cits oficiālas kvalifikācijas apliecinājums, kurš piešķirts kādā zinātniskā disciplīnā, pabeidzot universitātes programmu vai kursu, ko attiecīgā dalībvalsts atzīst par līdzvērtīgu, un kurš ļauj tai darboties kā 48. pantā minētajai personai, saskaņā ar attiecīgās valsts tiesību aktiem var — ja tā ir sākusi mācības līdz 1975. gada 21. maijam — uzskatīt par kvalificētu 48. pantā minētās personas pienākumu veikšanai

šajā valstī, ar noteikumu, ka tā iepriekš vismaz divus gadus līdz 1985. gada 21. maijam pēc šīs direktīvas izsludināšanas vienā vai vairākos uzņēmumos, kam ir ražošanas atļaujas, ir nodarbojusies ar ražošanas pārraudzību un/vai darbīgo vielu kvalitatīvo un kvantitatīvo analīzi, un vajadzīgo testu un pārbažu veikšanu 48. pantā minētās personas tiešā pakļautībā, lai nodrošinātu zāļu kvalitāti.

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

51. pants

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

- a) attiecīgajās dalībvalstīs ražotām zālēm — lai katru zāļu partiju ražotu un kontrolētu, ievērojot attiecīgajā dalībvalstī spēkā esošos tiesību aktus un saskaņā ar tirdzniecības atļaujas prasībām;
- b) no trešām valstīm ievestām zālēm — lai importētajā dalībvalstī katrai zāļu partijai būtu veikta pilna kvalitatīva analīze, vismaz visu darbīgo vielu kvantitatīvā analīze un visi pārējie testi vai pārbaudes, kas vajadzīgas zāļu kvalitātes nodrošināšanai saskaņā ar tirdzniecības atļaujas prasībām.

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

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

3. Visos gadījumos, jo īpaši ja zāles laiž pārdošanā, kvalificētajai personai žurnālā vai šim nolūkam paredzētā līdzvērtīgā dokumentā ir jāapliecina, ka katra zāļu partija atbilst šā panta noteikumiem; veicot darbības, minētais žurnāls vai līdzvērtīgais

dokuments jāpapildina, un tam jāpaliek kompetentās iestādes pārstāvju rīcībā attiecīgās dalībvalsts noteikumos noteiktu laikposmu un jebkurā gadījumā — vismaz piecus gadus.

52. pants

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

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

53. pants

Šis sadaļas noteikumus piemēro arī homeopātiskām zālēm.

V SADAĻA

ETIKETES UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

54. pants

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

- a) zāļu nosaukumu, kam seko parastais nosaukums, ja zālēs ir tikai viena darbīgā viela un ja to nosaukums ir īpaši izdomāts nosaukums; ja zāles ir pieejamas vairākās farmaceitiskās formās un/vai dažādā koncentrācijā, zāļu nosaukumā ir jānorāda farmaceitiskā forma un/vai koncentrācija (attiecīgi zīdaiņiem, bērniem vai pieaugušajiem);
- b) pārskats par darbīgajām vielām kvalitatīvā un kvantitatīvā izteiksmē devas vienībās vai saskaņā ar lietošanas veidu attiecīgajam tilpumam vai svaram, lietojot to parastos nosaukumus;
- c) farmaceitiskā forma un saturs atkarībā no zāļu svara, tilpuma vai devu skaita;
- d) to palīgvielu saraksts, kuru atzītā iedarbība ir zināma un kuras iekļautas pamatnostādnēs, kas publicētas, ievērojot 65. pantu. Ja zāles ir injicējamas, lokālas iedarbības vai acu preparāts, tomēr jānorāda visas palīgvielas;
- e) lietošanas paņēmieni un, vajadzības gadījumā, lietošanas veids;
- f) īpašs brīdinājums, ka zāles jāglabā bērniem neaizsniežamā vietā;

- g) īpašs brīdinājums, ja tas vajadzīgs šīm zālēm;
- h) skaidri norādīts derīguma termiņš (mēnesis/gads);
- i) īpaši piesardzības pasākumi glabājot, ja tādi ir;
- j) īpaši piesardzības pasākumi neizmantoto zāļu vai zāļu atkritumu iznīcināšanai, ja tādi vajadzīgi;
- k) zāļu tirdzniecības atļaujas turētāja vārds un adrese;
- l) zāļu tirdzniecības atļaujas numurs;
- m) ražotāja partijas numurs;
- n) norādījumi zāļu lietošanai pašārstēšanās gadījumā.

55. pants

1. Direktīvas 54. un 62. pantā paredzētos datus norāda uz tiešiem iesaiņojumiem, kas nav 2. un 3. punktā minētie iesaiņojumi.

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

- zāļu nosaukumu, kā paredzēts 54. panta a) apakšpunktā,
- šo zāļu tirdzniecības atļaujas turētāja vārdu,
- derīguma termiņu,
- partijas numuru.

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

- zāļu nosaukumu un, vajadzības gadījumā, koncentrāciju un lietošanas veidu,
- lietošanas paņēmieni,
- derīguma termiņu,
- partijas numuru,
- saturu pēc svara, tilpuma vai vienību skaita.

56. pants

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

57. pants

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

- zāļu cenu,
- sociālās nodrošināšanas organizāciju atmaksas nosacījumus,
- tiesisko statusu piegādei pacientam saskaņā ar VI sadaļu;
- atpazīstamību un autentiskumu.

58. pants

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

59. pants

1. Lietošanas instrukciju sastāda saskaņā ar zāļu aprakstu; ievērojot turpmāk minēto secību, tajā norāda:

a) zāļu atpazīšanai:

- zāļu nosaukumu, kam seko parastais nosaukums, ja zālēs ir tikai viena darbīgā viela un ja tā nosaukums ir īpaši izdomāts nosaukums; ja zāles ir pieejamas vairākās farmaceitiskās formās un/vai dažādā koncentrācijā, zāļu nosaukumā ir jānorāda farmaceitiskā forma un/vai koncentrācija (attiecīgi zīdaiņiem, bērniem vai pieaugušajiem),
- katram zāļu noformējumam — pilnīgs pārskats par darbīgajām vielām un palīgvielām kvalitatīvā izteiksmē un pārskats par darbīgajām vielām kvantitatīvā izteiksmē, lietojot to parastos nosaukumus,
- katram zāļu noformējumam — farmaceitiskā forma un saturs pēc svara, tilpuma vai devu skaita zālēs,
- farmaceitiski terapeitiskā grupa vai iedarbības veids, lietojot pacientam viegli saprotamus terminus,
- šā zāļu tirdzniecības atļaujas turētāja un ražotāja vārds un adrese;

b) terapeitiskās indikācijas;

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

- kontrindikācijas,
- atbilstīgi piesardzības pasākumi, lietojot zāles,
- mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi, (piemēram, ar alkoholu, tabaku un pārtiku), kas var ietekmēt zāļu iedarbību,
- īpaši brīdinājumi;

šajā sarakstā:

- jāņem vērā dažu kategoriju zāļu lietotāju īpašais stāvoklis (piemēram, bērni, grūtnieces vai sievietes, kas baro bērnu ar krūti, veci cilvēki, cilvēki ar konkrētām patoloģijām),
- vajadzības gadījumā jānorāda iespējamais iespaids uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai strādāt ar iekārtām un mehānismiem,
- sīki jāapraksta palīgvielas, ko svarīgi zināt drošai un efektīvai zāļu lietošanai un kas iekļautas pamatnostādnēs, kuras publicētas, ievērojot 65. pantu;

d) vajadzīgie un parastie norādījumi pareizai lietošanai un jo īpaši:

- devas,
- lietošanas paņēmieni un, vajadzības gadījumā, lietošanas veids,
- lietošanas biežums, vajadzības gadījumā norādot attiecīgu laiku, kad zāles var lietot vai kad tas jālieto,

un pēc vajadzības, atkarībā no zāļu īpatnībām:

- ārstēšanas ilgums, ja tas būtu ierobežojams,
- kā jārikojas pārdozēšanas gadījumā (piemēram, simptomi, pirmā palīdzība),
- kā jārikojas, ja viena vai vairākas devas ir izlaistas,
- vajadzības gadījumā brīdinājums par sekām, ko rada zāļu lietošanas pārtraukšana;

e) to nevēlamo seku apraksts, kas var rasties, pareizi lietojot zāles, un attiecīgi — kā rīkoties šādā gadījumā; noteikti būtu jālūdz, lai pacients savam ārstam vai farmaceitam dara

zināmas jebkuras nevēlamās sekas, kas nav minētas lietošanas instrukcijā;

62. pants

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

- brīdinājumu nelietot zāles pēc šā datuma,
- vajadzības gadījumā — īpašiem piesardzības pasākumiem glabājot,
- vajadzības gadījumā — brīdinājumu par dažām redzamām bojāšanās pazīmēm;

g) datums, kurā pēdējo reizi ir pārskatīta lietošanas instrukcija.

2. Neatkarīgi no 1. punkta b) apakšpunkta kompetentā iestāde var nolemt lietošanas instrukcijā nenorādīt dažas terapeitiskas indikācijas, ja šīs informācijas izplatīšana varētu radīt nopietnas neērtības pacientam.

60. pants

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

61. pants

1. Pieprasot tirdzniecības atļauju, iestādēm, kuru kompetencē ir atļaut tirdzniecību, jāiesniedz viens vai vairāki ārējā un tiešā iesaiņojuma paraugi vai maketi kopā ar lietošanas instrukcijas uzmetumu.

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

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

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

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

63. pants

1. Šīs direktīvas 54., 59. un 62. pantā minētos datus uz etiķetes sniedz tās dalībvalsts oficiālajā valodā vai valodās, kurā zāles laiž tirgū.

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

2. Lietošanas instrukcijai jābūt uzrakstītai lietotājiem skaidros un saprotamos vārdos un jābūt skaidri izlasāmai tās dalībvalsts oficiālajā valodā vai valodās, kurā zāles laiž tirgū.

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

3. Ja zāles nav paredzēts izsniegt pacientiem pašārstēšanai, kompetentās iestādes konkrētu zāļu etiķetēm un lietošanas instrukcijām var atcelt prasību par konkrētu datu norādīšanu un lietošanas instrukcijas iespiešanu tās dalībvalsts oficiālajā valodā vai valodās, kurā zāles laiž tirgū.

64. pants

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

65. pants

Vajadzības gadījumā Komisija publicē pamatnostādnes, kas jo īpaši attiecas uz:

- dažu īpašu brīdinājumu formulējumu dažu grupu zālēm,
- konkrētām prasībām attiecībā uz informāciju, kas attiecas uz pašārstēšanos,
- datu salasāmību uz etiķetes un lietošanas instrukcijas,

- zāļu identifikācijas un autentiskuma noteikšanas paņēmieniem,
- to palīgvielu sarakstu, kam jābūt norādītām uz zāļu etiķetes, kā arī šo palīgvielu norādīšanas veidu.

Šis pamatnostādnes pieņem direktīvas formā saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

66. pants

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

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

3. Trauciņa etiķetē norāda šādu informāciju:

- zāļu nosaukumu vai kodu, to skaitā radionuklīda nosaukumu vai ķīmisko simbolu,
- partijas identifikācijas datus un derīguma termiņu,
- starptautisko radioaktivitātes simbolu,
- ražotāja nosaukumu,
- 2. punktā norādīto radioaktivitātes daudzumu.

67. pants

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

68. pants

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

69. pants

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

- zāļu zinātnisko nosaukumu, kam seko atšķaidījuma pakāpe, izmantojot farmakopejas simbolus, ko lieto saskaņā ar 1. panta 5. punktu,
 - atļaujas turētāja un, vajadzības gadījumā, ražotāja vārdu un adresi,
 - lietošanas paņēmieni un, vajadzības gadījumā, lietošanas veidu,
 - skaidri norādītu derīguma termiņu (mēnesis, gads),
 - farmaceitisko formu,
 - tirdzniecības demonstrējuma saturu,
 - īpašus piesardzības pasākumus glabājot, ja tādi ir,
 - īpašu brīdinājumu attiecībā uz zālēm — vajadzības gadījumā,
 - ražotāja partijas numuru,
 - reģistrācijas numuru,
 - “homeopātiskas zāles bez apstiprinātām terapeitiskām indikācijām”,
 - brīdinājumu, kurā lietotājam ieteikts vērsties pie ārsta, ja zāļu lietošanas laikā simptomi nepazūd.
2. Neatkarīgi no 1. punkta dalībvalstis var pieprasīt konkrētu veidu etiķetes izmantošanu, lai norādītu:
- zāļu cenu,
 - sociālā nodrošinājuma iestāžu atmaksas nosacījumus.

VI SADAĻA

ZĀĻU KLASIFIKĀCIJA

70. pants

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

- zāles, kam vajadzīga ārsta recepte,
- zāles bez ārsta receptes.

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

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

- a) zāles, kuru iegādei vajadzīga vairākkārt vai vienreiz izmantojama ārsta recepte;
- b) zāles, kuru iegādei vajadzīga īpaša ārsta recepte;
- c) zāles, kuru iegādei ārsta receptes ir ierobežotas, paredzot to lietošanu dažās īpašās jomās.

71. pants

1. Zālēm nepieciešama ārsta recepte, ja:

- pat pareizi lietojot, tās var radīt tiešu vai netiešu apdraudējumu, ja tos lieto bez ārsta uzraudzības, vai
- ja tās bieži un ļoti daudz lieto nepareizi, un tāpēc tie var tieši vai netieši apdraudēt cilvēku veselību, vai
- tās satur vielas vai preparātus, kuru darbība un/vai blaknes jāturpina pētīt, vai
- ja ārsti tos parasti paraksta parenterālai lietošanai.

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

- zāļu sastāvā lielākā daudzumā nekā pieļaujams ir viela, kas klasificējama kā narkotiska vai psihotropa viela spēkā esošo starptautisko konvenciju nozīmē, piemēram, Apvienoto Nāciju Organizācijas 1961. un 1971. gada konvencijas nozīmē, vai
- zāles lietojot nepareizi, iespējami nopietni draudi, ka zāles izmantos ļaunprātīgi, pie tā pierādīs vai to izmantos nelikumīgā nolūkā, vai
- zāles satur vielu, ko tādēļ, ka tā ir jauna, vai tās īpatnību dēļ piesardzības nolūkos varētu uzskatīt par piederīgu otrajā ievilkumā minētajai grupai.

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

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

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

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

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

- a) maksimāli pieļaujamo vienreizējo devu, maksimāli pieļaujamo dienas devu, koncentrāciju, farmaceitisko formu, dažiem iesaiņojuma veidiem; un/vai
- b) citiem lietošanas apstākļiem, ko tā noteikusi.

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

72. pants

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

73. pants

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

74. pants

Gadījumā, ja tirgošanas atļauju pagarina ik pēc pieciem gadiem vai ja kompetentām iestādēm kļūst zināmi jauni fakti, tās pārbauda un vajadzības gadījumā maina zāļu kategoriju, piemērojot 71. pantā uzskaitītos kritērijus.

75. pants

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

pasākumus un informē Komisiju un pirmo dalībvalsti par pieņemtajiem lēmumiem un šo lēmumu pamatojumu.

78. pants

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

VII SADAĻA

ZĀĻU IZPLATĪŠANA VAIRUMTIRDZNIECĪBĀ

76. pants

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

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

77. pants

1. Dalībvalstis veic visus attiecīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka zāļu izplatīšanai vairumtirdzniecībā ir vajadzīga atļauja darbībai zāļu vairumtirdzniecībā, norādot vietu, kur tā ir derīga.

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

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

4. Pēc Komisijas vai kādas dalībvalsts pieprasījuma dalībvalstis iesniedz visu attiecīgo informāciju par konkrētām atļaujām, ko tās izsniegušas saskaņā ar 1. punktu.

5. Par to personu pārbaudēm, kam atļauts nodarboties ar zāļu vairumtirdzniecību, un viņu telpu pārbaudēm atbild dalībvalsts, kura ir izsniegusi atļauju.

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

7. Ja dalībvalsts uzskata, ka persona, kurai cita dalībvalsts ir izsniegusi atļauju saskaņā ar 1. punkta nosacījumiem, nepilda vai vairs nepilda atļaujas nosacījumus, tā tūlīt informē Komisiju un citas iesaistītās dalībvalstis. Iesaistītās dalībvalstis veic vajadzīgos

79. pants

Lai saņemtu izplatīšanas atļauju, pretendentiem jāizpilda šādas obligātās prasības:

- a) viņiem ir vajadzīgas piemērotas un atbilstīgas telpas, aprīkojums un iekārtas, lai nodrošinātu zāļu pienācīgu saglabāšanu un izplatīšanu;
- b) viņiem ir vajadzīgie darbinieki un jo īpaši kvalificēta persona, kas norādīta kā atbildīgā persona, kuri atbilst attiecīgās dalībvalsts tiesību aktos paredzētajiem nosacījumiem;
- c) viņiem jāapņemas pildīt pienākumus, kas uz tiem attiecas saskaņā ar 80. panta noteikumiem.

80. pants

Izplatīšanas atļaujas turētājiem jāizpilda šādas obligātās prasības:

- a) viņiem jebkurā laikā jānodrošina 79. panta a) apakšpunktā minēto telpu, aprīkojuma un iekārtu pieejamība personām, kas atbild par to pārbaudīšanu;
- b) viņiem jāiegādājas savu zāļu krājumi tikai no tādām personām, kam pašām ir izplatīšanas atļauja vai kas saskaņā ar 77. panta 3. punktu ir atbrīvotas no pienākuma iegūt minēto atļauju;
- c) viņiem jāpiegādā zāles tikai tām personām, kam pašām ir izplatīšanas atļauja vai kam ir atļauts, vai kas ir tiesīgas pārdot zāles attiecīgās valsts iedzīvotājiem;

- d) viņiem ir vajadzīgs operatīvās rīcības plāns, kas nodrošina zāļu efektīvu izņemšanu no tirgus pēc kompetentās iestādes rīkojuma vai sadarbojoties ar attiecīgo zāļu ražotāju vai tirdzniecības atļaujas turētāju;
- e) viņiem jāveic uzskaitē vai nu ar pirkšanas/pārdošanas rēķiniem, vai datoru, vai kādā citā veidā, par katru darbību ar saņemtajām vai nosūtītajām zālēm norādot vismaz šādu informāciju:
- datumu,
 - zāļu nosaukumu,
 - saņemto vai nosūtīto daudzumu,
 - attiecīgi piegādātāja vai saņēmēja nosaukumu un adresi;
- f) viņiem piecus gadus jāglabā e) apakšpunktā minētās uzskaites dati uzrādīšanai kompetentajām iestādēm pārbaudes nolūkā;
- g) viņiem jāievēro 84. pantā paredzētie labas zāļu izplatīšanas prakses principi un pamatnostādnes.

81. pants

Attiecībā uz zāļu piegādi aptiekām un personām, kam ir atļauts vai kas ir tiesīgas pārdot zāles iedzīvotājiem, dalībvalstis neuzliek citas dalībvalsts izsniegtas izplatīšanas atļaujas turētājam pienākumus un jo īpaši sabiedrisko pakalpojumu pienākumus, kas ir stingrāki par tiem pienākumiem, ko tās uzliek personām, kam pašas ir atļāvušas veikt līdzvērtīgu darbību.

Minētie pienākumi turklāt būtu jāpamato ar vajadzību aizsargāt sabiedrības veselību, ievērojot Līgumu, un tiem vajadzētu būt proporcionāliem minētās aizsardzības mērķim.

82. pants

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

- datumu,
- zāļu nosaukumu un farmaceitisko formu,
- piegādāto daudzumu,
- piegādātāja un saņēmēja nosaukumu un adresi.

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

83. pants

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

- narkotiskas vai psihotropas vielas to teritorijā,
- asins izcelsmes zāles,
- imūnpreparāti
- radiofarmaceitiskie preparāti.

84. pants

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

85. pants

Šīs sadaļas noteikumus piemēro homeopātiskajām zālēm, izņemot 14. panta 1. punktā minētās zāles.

VIII SADAĻA

REKLĀMA

86. pants

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

- zāļu reklamēšanu iedzīvotājiem,
- zāļu reklamēšanu personām, kas ir kvalificētas tos parakstīt vai piegādāt,
- zāļu izplatītāju vizītes pie personām, kas ir kvalificētas parakstīt zāles,
- paraugu piegādi,

⁽¹⁾ OV L 187, 9.6.1975., 23. lpp.

- pamudinājumu parakstīt vai piegādāt zāles kā dāvanu, piedāvājot vai solot kādu labumu vai balvu naudā vai atvietojamās lietās, izņemot gadījumus, kad zāļu īstā vērtība ir niecīga,
 - tādu reklāmas pasākumu sponsorēšanu, kuros piedalās personas, kas ir kvalificētas parakstīt vai piegādāt zāles,
 - tādu zinātnisku kongresu sponsorēšanu, kuros piedalās personas, kas ir kvalificētas parakstīt vai piegādāt zāles, un jo īpaši ar to saistīto ceļa un izmitināšanas izdevumu apmaksu minētajām personām.
2. Šī sadaļa neattiecas uz šādiem jautājumiem:
- etiķetes un pievienotās lietošanas instrukcijas, kam piemēro V sadaļas noteikumus,
 - sarakste, kam var būt pievienoti materiāli, kas nav reklāma, bet kas vajadzīgi, lai atbildētu uz konkrētu jautājumu par konkrētām zālēm,
 - faktiskus datus saturoši informatīvi paziņojumi un uzziņas materiāls, kas attiecas, piemēram, uz iesaiņojuma maiņu, ar narkotikām saistītos vispārīgos piesardzības pasākumos ietilstoši brīdinājumi par blaknēm, tirdzniecības katalogi un cenrāži, ar noteikumu, ka tajos nav zāļu reklāmas,
 - ziņojumi par veselību vai slimībām, ar noteikumu, ka tajos pat netiešu norāžu uz zālēm.

87. pants

1. Dalībvalstis aizliedz jebkādā veidā reklamēt zāles, kam saskaņā ar Kopienas tiesību aktiem nav piešķirta tirdzniecības atļauja.
2. Visās zāļu reklāmas daļās jāievēro dati, kas minēti zāļu aprakstā.
3. Zāļu reklāma:
 - veicina zāļu racionālu izmantošanu, iepazīstinot ar to objektīvi un nepārspilējot to īpašības,
 - nemaldina.

88. pants

1. Dalībvalstis aizliedz reklamēt iedzīvotājiem zāles, kas:
 - saskaņā ar VI sadaļu ir pieejamas tikai ar ārsta recepti,
 - satur psihotropas vai narkotiskas vielas, piemēram, tās, kas minētas Apvienoto Nāciju Organizācijas 1961. un 1971. gada konvencijās,

- saskaņā ar 2. punkta otro daļu nedrīkst tikt reklamētas iedzīvotājiem.

2. Iedzīvotājiem var reklamēt zāles, kas to sastāva un mērķa dēļ ir paredzētas un piemērotas lietošanai bez praktizējoša ārsta palīdzības, kurš nosaka diagnozi, paraksta ārstēšanas kursu vai uzrauga ārstēšanas gaitu, bet vajadzības gadījumā apspriežoties ar farmaceitu.

Iedzīvotājiem paredzētā reklāmā dalībvalstis aizliedz pieminēt šādas terapeitiskas indikācijas:

- tuberkuloze,
- seksuāli transmisīvās slimības,
- citas smagas infekcijas slimības,
- vēzis un citi audzēji,
- hronisks bezmiegs,
- cukurslimība un citas vielmaiņas slimības.

3. Dalībvalstis var arī aizliegt savā teritorijā reklamēt iedzīvotājiem zāles, kuru izmaksas var tikt segtas.

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

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

6. Dalībvalstis aizliedz nozarei veikt tiešu zāļu izplatīšanu iedzīvotājiem reklāmas nolūkā; tās tomēr var atļaut šādu izplatīšanu īpašos gadījumos citā nolūkā.

89. pants

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

- a) veido tā, lai būtu skaidrs, ka ziņa ir reklāma, un lai būtu skaidrs, ka ražojums ir zāles;
- b) ietver vismaz šādu informāciju:
 - zāļu nosaukums, kā arī parastais nosaukums, ja zāles satur tikai vienu darbīgo vielu,

- informācija, kas vajadzīga zāļu pareizai lietošanai,
- skaidrs, salasāms aicinājums rūpīgi izlasīt norādes attiecīgi vai nu lietošanas instrukcijā vai uz ārējā iesaiņojuma.

2. Neatkarīgi no 1. punkta dalībvalstis var nolemt, ka zāļu reklāma iedzīvotājiem var ietvert tikai zāļu nosaukumu, ja šī reklāma domāta vienīgi atgādinājumam.

90. pants

Zāļu reklāmā iedzīvotājiem neietilpst materiāli, kas:

- a) rada iespaidu, ka ārsta padoms vai ķirurģiska operācija nav vajadzīga, jo īpaši piedāvājot diagnozi vai ierosinot ārstēšanu pa pastu;
- b) apgalvo, ka zāļu iedarbība ir garantēta, ka tam nav blakņu vai ka to iedarbība ir labāka par citādas ārstēšanas vai citu zāļu iedarbību vai ir tai līdzvērtīga;
- c) apgalvo, ka veselību var uzlabot, lietojot konkrētās zāles;
- d) apgalvo, ka, nelietojot konkrētās zāles, veselība varētu pasliktināties; šo aizliegumu nepiemēro 88. panta 4. punktā minētajām potēšanās kampaņām;
- e) vēršas tikai vai galvenokārt pie bērniem;
- f) atsaucas uz zinātnieku, medicīnas darbinieku vai tādu personu ieteikumiem, kas nepieder minētajām kategorijām, bet savas popularitātes dēļ varētu veicināt zāļu lietošanu;
- g) apgalvo, ka zāles ir pārtikas produkts, kosmētikas līdzeklis vai cits plaša patēriņa produkts;
- h) apgalvo, ka zāļu drošības vai iedarbības pamatā ir tā dabiskums;
- i) aprakstot vai sīki izklāstot kādu slimības vēsturi, varētu novest pie kļūdainas pašdiagnozes noteikšanas;
- j) nepiedienīgi, satraucoši vai maldinoši reklamē atlabšanu;

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

l) norāda, ka konkrētajām zālēm ir izsniegta tirdzniecības atļauja.

91. pants

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

- būtiska informācija, kas atbilst zāļu aprakstam,
- zāļu vieta piedāvājuma klasifikācijā.

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

2. Neatkarīgi no 1. punkta dalībvalstis var nolemt, ka zāļu reklāma personām, kas ir kvalificētas tos parakstīt vai piedāvāt, var ietvert tikai zāļu nosaukumu, ja šī reklāma domāta vienīgi atgādinājumam.

92. pants

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

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

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

93. pants

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

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

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

94. pants

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

2. Tirdzniecības veicināšanas pasākumos devīgumam vienmēr jābūt saprātīgam un pakārtotam pasākuma galvenajam mērķim, un tas drīkst attiekties tikai uz medicīnas darbiniekiem.

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

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

95. pants

94. panta 1. punkta noteikumi neliedz devīguma tiešu vai netiešu izrādīšanu pasākumos, ko rīko vienīgi profesionālā un zinātniskā nolūkā; minētais devīgums vienmēr ir saprātīgā līmenī un ir pakārtots pasākuma galvenajam zinātniskajam mērķim; to nedrīkst attiecināt uz personām, kas nav medicīnas darbinieki.

96. pants

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

- a) katra receptu zāļu paraugu skaits gadā ir ierobežots;
- b) visas paraugu piegādes notiek pēc zāļu parakstītāja rakstiska lūguma, kas ir datēts un apliecināts ar parakstu;

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

d) visi paraugi ir identiski vismazākajai tirdzniecības vienībai;

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

f) visiem paraugiem pievieno zāļu apraksta kopiju;

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

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

97. pants

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

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

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

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

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

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

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

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

- pieprasīt šā lēmuma pilnīgu vai daļēju nodošanu atklātībā tādā formā, kādu tās uzskata par piemērotu,
- papildus pieprasīt nodot atklātībai labojumu.

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

98. pants

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

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs:

- tur pieejamus vai nosūta iestādēm vai organizācijām, kas atbild par zāļu reklāmas uzraudzību, visu uzņēmuma sagatavoto reklāmu paraugu kopā ar paziņojumu, kurā norādītas personas, kam reklāma adresēta, reklāmas izplatīšanas veids un izplatīšanas sākuma datums,
- nodrošina to, ka viņa uzņēmuma veiktā zāļu reklāma atbilst šīs sadaļas prasībām,
- pārbauda, vai viņa uzņēmumā nodarbinātie zāļu izplatītāji ir atbilstīgi apmācīti un pilda pienākumus, ko tiem uzliek 93. panta 2. un 3. punkts,
- sniedz vajadzīgo informāciju un palīdzību iestādēm vai organizācijām, kas atbild par zāļu reklāmas uzraudzību, lai tās varētu pildīt savus pienākumus,
- nodrošina tūlītēju un pilnīgu to lēmumu ievērošanu, ko pieņēmušas iestādes vai organizācijas, kas atbild par zāļu reklāmas uzraudzību.

99. pants

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

100. pants

Šīs sadaļas noteikumus attiecina uz 13. panta 2. punktā un 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu reklāmu, izņemot 87. panta 1. punktā minētās homeopātiskās zāles.

Taču šo zāļu reklāmā drīkst izmantot tikai 69. panta 1. punktā norādīto informāciju.

Katra dalībvalsts turklāt var savā teritorijā aizliegt 13. panta 2. punktā un 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu reklāmu.

IX SADAĻA

FARMAKOLOĢISKĀ UZRAUDZĪBA

101. pants

Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai rosinātu ārstus un citus medicīnas speciālistus informēt kompetentās iestādes par varbūtējām blaknēm.

Dalībvalstis var izvirzīt īpašas prasības ārstiem un citiem medicīnas speciālistiem attiecībā uz ziņošanu par varbūtējām īpaši bīstamām vai neparedzētām blaknēm, jo īpaši ja minētie ziņojumi ir nosacījums tirdzniecības atļaujas izmantošanai.

102. pants

Dalībvalstis izveido farmakoloģiskās uzraudzības sistēmu, lai nodrošinātu atbilstīgu reglamentējošu lēmumu pieņemšanu attiecībā uz Kopienā atļautām zālēm, ņemot vērā iegūto informāciju par zāļu blaknēm pareizas lietošanas apstākļos. Šo sistēmu izmanto, lai vāktu zāļu uzraudzībai noderīgu informāciju un jo īpaši — saistībā ar blaknēm, ko novēro cilvēkiem, un lai sniegtu informācijas zinātnisku novērtējumu.

Minēto informāciju salīdzina ar datiem par zāļu patēriņu.

Šajā sistēmā ņem vērā arī citu pieejamo informāciju par zāļu nepareizu un ļaunprātīgu izmantošanu, kas var ietekmēt šo zāļu labuma un radītā apdraudējuma novērtējumu.

103. pants

Tirdzniecības atļaujas turētāja rīcībā pastāvīgi un nepārtraukti ir attiecīgi kvalificēta persona, kas atbild par farmakoloģisko uzraudzību.

Minētā kvalificētā persona atbild par:

- a) tādas sistēmas izveidošanu un uzturēšanu, kas nodrošina to, ka informācija par visām varbūtējām blaknēm, kas darīta zināma uzņēmuma darbiniekiem un zāļu izplatītājiem, tiek savākta un salīdzināta, lai tā būtu pieejama vismaz vienā Kopienas vietā;
- b) 104. pantā minēto ziņojumu gatavošanu kompetentajām iestādēm tādā formā, kādu var noteikt minētās iestādes, un saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajiem ieteikumiem;
- c) pilnīgas un tūlītējas atbildes sniegšanu, to skaitā informācijas sniegšanu par attiecīgo zāļu realizācijas apjomu vai recepšu skaitu, uz kompetentas iestādes lūgumu nodrošināt vajadzīgo papildu informāciju zāļu sniegto labumu un radītā apdraudējuma novērtēšanai;
- d) jebkuras citas tādas informācijas sniegšanu kompetentajām iestādēm, kura attiecas uz zāļu sniegtā labuma vai radītā apdraudējuma novērtējumu, to skaitā atbilstīgas informācijas sniegšanu par drošības pētījumiem pēc atļaujas piešķiršanas.

104. pants

1. Tirdzniecības atļaujas turētājam jāveic precīza visu Kopienā vai trešā valstī varbūtēji sastopamo blakņu uzskaitē.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājam jāreģistrē visas varbūtējās īpaši bīstamās blaknes, par kurām viņu informē veselības aprūpes speciālists, un tūlīt — un jebkurā gadījumā ne vēlāk kā 15 kalendāra dienu laikā pēc informācijas saņemšanas — tās jādara zināmas dalībvalsts kompetentajai iestādei, kuras teritorijā minētā blakne ir novērota.

3. Tirdzniecības atļaujas turētājam jāreģistrē visas citas varbūtējās īpaši bīstamas blaknes, kas saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajiem ieteikumiem atbilst ziņošanas kritērijiem, un par ko viņam vajadzētu būt informētam, un tūlīt — bet jebkurā gadījumā ne vēlāk kā 15 kalendāra dienu laikā pēc informācijas saņemšanas — jādara tās zināmas dalībvalsts kompetentajai iestādei, kuras teritorijā minētā blakne ir novērota.

4. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina tūlītēju ziņošanu saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajiem ieteikumiem par varbūtējām īpaši bīstamām, neparedzētām blaknēm, kas novērotas trešās valsts teritorijā un par ko viņam ziņojis veselības aprūpes speciālists, lai informācija par tām būtu pieejama Aģentūrai un kompetentajām iestādēm dalībvalstīs, kurās zāles ir atļautas, un jebkurā gadījumā jāziņo ne vēlāk kā 15 kalendāra dienu laikā pēc informācijas saņemšanas.

5. Zālēm, uz ko attiecas Direktīvas 87/22/EEK darbības joma vai kam ir piemērotas šīs direktīvas 17. un 18. pantā un šīs direktīvas 28. panta 4. punktā paredzētās savstarpējās atzīšanas procedūras, kā arī zālēm, kam izmantotas šīs direktīvas 32., 33. un 34. pantā paredzētās procedūras, tirdzniecības atļaujas turētājs papildus nodrošina to, ka par visām Kopienā novērotām varbūtējām īpaši bīstamām blaknēm tiek ziņots tādā formā un ar tādiem starplaikiem, par ko vienojas ar atsaucē dalībvalsti vai kompetentu iestādi, kas darbojas kā atsaucē dalībvalsts, lai tā būtu pieejama atsaucē dalībvalstij.

6. Ja vien par atļaujas piešķiršanas vai turpmākās lietošanas nosacījumu, kā norādīts 106. panta 1. punkta ieteikumos, nav noteiktas citas prasības, visu blakņu uzskaites dokumentus kā regulāru ziņojumu par jaunākajiem datiem attiecībā uz drošību iesniedz kompetentajām iestādēm vai nu tūlīt pēc pieprasījuma, vai regulāri, ievērojot šādus starplaikus: reizi sešos mēnešos pirmajos divos gados pēc atļaujas saņemšanas, reizi gadā turpmākajos divos gados, kā arī pirmo reizi pagarinot atļauju. Vēlāk regulāru ziņojumu par jaunākajiem datiem attiecībā uz drošību iesniedz reizi piecos gados kopā ar atļaujas pagarināšanas pieteikumu. Regulārajos ziņojumos par jaunākajiem datiem attiecībā uz drošību ietver zāļu sniegtā labuma un radītā apdraudējuma zinātnisku novērtējumu.

7. Pēc tirdzniecības atļaujas saņemšanas tirdzniecības atļaujas turētājs var lūgt grozīt šajā pantā minētos termiņus saskaņā ar Komisijas Regulā (EK) Nr. 541/95 ⁽¹⁾ paredzēto procedūru.

105. pants

1. Aģentūra sadarbībā ar dalībvalstīm un Komisiju izveido datu apstrādes tīklu, lai atvieglotu apmaiņu ar farmakoloģiskās uzraudzības informāciju par Kopienā tirgotajām zālēm, ļaujot visām kompetentajām iestādēm vienlaikus apmainīties ar informāciju.

2. Izmantojot 1. punktā paredzēto tīklu, dalībvalstis nodrošina to, ka ziņojumi par to teritorijā novērotām varbūtējām īpaši bīstamām blaknēm tūlīt — bet jebkurā gadījumā, vēlākais, 15 kalendāra dienu laikā pēc paziņojuma par blakni saņemšanas — ir pieejami Aģentūrai un pārējām dalībvalstīm.

3. Dalībvalstis nodrošina to, ka ziņojumi par to teritorijā novērotām varbūtējām īpaši bīstamām blaknēm tūlīt — bet jebkurā gadījumā, vēlākais, 15 kalendāra dienu laikā pēc paziņojuma par blakni saņemšanas — ir pieejami tirdzniecības atļaujas turētājam.

(¹) OV L 55, 11.3.1995., 7. lpp. Regula grozīta ar Regulu (EK) Nr. 1146/98 (OV L 159, 3.6.1998., 31. lpp.).

106. pants

1. Lai atvieglotu informācijas apmaiņu par farmakoloģisko uzraudzību Kopienā, Komisija pēc apspriešanās ar Aģentūru, dalībvalstīm un ieinteresētajām personām izstrādā ieteikumus par to, kā apkopojami, pārbaudāmi un iesniedzami ziņojumi par blaknēm, to skaitā par tehniskajām prasībām attiecībā uz farmakoloģiskās uzraudzības informācijas elektronisku apmaiņu saskaņā ar starptautiski pieņemtiem formātiem, un publicē atsauci uz starptautiski pieņemtu medicīnas terminoloģiju.

Šos ieteikumus publicē "Eiropas Kopienas Zāļu reglamentēšanas noteikumu" 9. sējumā, ņemot vērā farmakoloģiskās uzraudzības jomā paveikto starptautisko harmonizāciju.

2. Lai interpretētu 1. panta 11. līdz 16. punktā minētās definīcijas un šajā sadaļā izklāstītos principus, tirdzniecības atļaujas turētājs un kompetentās iestādes atsaucas uz 1. punktā minētajiem ieteikumiem.

107. pants

1. Ja pēc farmakoloģiskās uzraudzības datu novērtēšanas dalībvalsts uzskata, ka tirdzniecības atļauja būtu jāaptur, jāatsauc vai jāmaina saskaņā ar 106. panta 1. punktā minētajiem ieteikumiem, tā par to tūlīt informē Aģentūru, pārējās dalībvalstis un tirdzniecības atļaujas turētāju.

2. Steidzamos gadījumos attiecīgā dalībvalsts var apturēt zāļu tirdzniecības atļauju ar noteikumu, ka tā informē Aģentūru, Komisiju un pārējās dalībvalstis ne vēlāk kā nākamajā darba dienā.

108. pants

Visus grozījumus, kas var būt vajadzīgi 101. līdz 107. panta noteikumu atjaunināšanai, ņemot vērā zinātnes un tehnikas attīstību, pieņem saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

X SADAĻA

ĪPAŠI NOTEIKUMI ZĀLĒM, KAS IEGŪTAS NO CILVĒKA ASINS UN PLAZMAS

109. pants

1. Attiecībā uz cilvēka asins vai cilvēka plazmas izmantošanu par izejmateriālu zāļu ražošanā dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus, lai nepieļautu infekcijas slimību pārnēsāšanu. Ciktāl uz to attiecas 121. panta 1. punktā minētie grozījumi, kā arī Eiropas

farmakopejas asins un plazmas monogrāfiju piemērošana, minētie pasākumi ietver Eiropas Padomes un Pasaules Veselības organizācijas ieteiktos pasākumus, jo īpaši attiecībā uz asins un plazmas donoru atlasīšanu un pārbaudēm.

2. Dalībvalstis veic vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka cilvēka asins un cilvēka plazmas donori un nodošanas centri vienmēr ir skaidri nosakāmi.

3. Arī tiem, kas importē cilvēka asinis vai plazmu no trešām valstīm, jāsniedz 1. un 2. punktā minētās drošības garantijas.

110. pants

Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai veicinātu cilvēka asins vai plazmas pašpietiekamību Kopienā. Šajā nolūkā tās veicina asins un plazmas brīvprātīgu bezmaksas nodošanu un veic vajadzīgos pasākumus, lai attīstītu to zāļu ražošanu un lietošanu, kas iegūti no brīvprātīgi un bez maksas nodotām asinīm un plazmas. Dalībvalstis informē Komisiju par šiem pasākumiem.

XI SADAĻA

UZRAUDZĪBA UN SANKCIJAS

111. pants

1. Ar atkārtotām pārbaudēm dalībvalsts kompetentā iestāde nodrošina to, ka tiek ievērotas zāļu regulējošās tiesiskās prasības.

Šīs pārbaudes veic kompetentās iestādes pārstāvji, kas ir pilnvaroti:

- pārbaudīt ražošanas vai tirdzniecības uzņēmumus un visas laboratorijas, kam ražošanas atļaujas turētājs ir uzticējis veikt pārbaudes, ievērojot 20. pantu;
- ņemt paraugus;
- pārbaudīt visus dokumentus, ievērojot noteikumus, kas ir spēkā dalībvalstīs no 1975. gada 21. maija un kas ierobežo minētās pilnvaras attiecībā uz pagatavošanas metodes aprakstu.

2. Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka imūnpreparātu ražošanā izmantotie ražošanas procesi ir pienācīgi apstiprināti un nodrošina partiju viendabīgumu.

3. Pēc katras 1. punktā minētās pārbaudes kompetentās iestādes pārstāvji ziņo par to, vai ražotājs ievēro 47. pantā paredzētās labās

ražošanas prakses principus un pamatnostādnes. Šo ziņojumu saturu dara zināmu pārbaudītajam ražotājam.

112. pants

Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs un vajadzības gadījumā ražošanas atļaujas turētājs iesniedz apliecinājumus par gatavo zāļu un/vai tā sastāvdaļu veikto kontroli un ražošanas procesa starpposmā veikto kontroli saskaņā ar 8. panta 3. punkta h) apakšpunktā paredzētajām metodēm.

113. pants

Lai īstenotu 112. pantu, dalībvalstis var pieprasīt, lai imūnpreparātu ražotāji iesniegtu kompetentai iestādei visu to kontroles ziņojumu kopijas, ko saskaņā ar 51. pantu parakstījusi kvalificētā persona.

114. pants

1. Ja dalībvalsts to uzskata par vajadzīgu sabiedrības veselības interesēs, tā var pieprasīt, lai persona, kam ir atļauja tirgot:

- dzīvās vakcīnas,
- imūnpreparātus, ko izmanto bērnu vai citu riska grupu primārajā imunizācijā,
- imūnpreparātus, ko izmanto sabiedrības veselības imunizācijas programmās,
- jaunus imūnpreparātus vai imūnpreparātus, kas ražoti, izmantojot jauna vai mainīta veida tehnoloģijas, vai tehnoloģiju, kura ir jauna konkrētajam ražotājam, pārejas laikposmā, ko parasti precizē tirdzniecības atļaujā,

pirms laišanas tirgū iesniegtu paraugus no katras neiesaiņotu zāļu un/vai iesaiņotu zāļu partijas pārbaudei valsts laboratorijā vai laboratorijā, kas izraudzīta šim nolūkam, izņemot gadījumus, kad partija ir ražota citā dalībvalstī un attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde iepriekš ir pārbaudījusi attiecīgo partiju un atzinusi, ka tā atbilst apstiprinātajām specifikācijām. Dalībvalstis nodrošina visu minēto pārbaudzi pabeigšanu 60 dienās pēc paraugu saņemšanas.

2. Ja dalībvalsts tiesību akti to paredz sabiedrības veselības interesēs, kompetentās iestādes var pieprasīt, lai cilvēka asins vai plazmas izcelsmes zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs pirms laišanas tirgū iesniegtu paraugus no katras neiesaiņotu zāļu un/vai

iesaiņotu zāļu partijas pārbaudei valsts laboratorijā vai laboratorijā, kas norīkota šim nolūkam, izņemot gadījumus, kad attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde iepriekš ir pārbaudījusi attiecīgo partiju un atzinusi, ka tā atbilst apstiprinātajām specifikācijām. Dalībvalstis nodrošina visu minēto pārbaudzi pabeigšanu 60 dienās pēc paraugu saņemšanas.

115. pants

Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka cilvēka asins vai plazmas izcelsmes zāļu izgatavošanā izmantotie ražošanas un attīrīšanas procesi ir pienācīgi apstiprināti, nodrošina partiju viendabīgumu un, garantē konkrētu vīrusu infekciju neesamību, ciktāl to atļauj tehnoloģijas attīstības stadija. Šajā sakarā ražotāji kompetentajām iestādēm dara zināmu metodi, ko lieto, lai samazinātu vai iznīcinātu patogēno vīrusu infekcijas, ko iespējams pārnest ar cilvēku izcelsmes asins vai plazmas zālēm. Kompetentā iestāde var iesniegt neiesaiņoto un/vai iesaiņoto zāļu paraugus pārbaudei valsts laboratorijā vai šim nolūkam norīkotā laboratorijā, izskatot pieprasījumu saskaņā ar 19. pantu, vai pēc tirdzniecības atļaujas izsniegšanas.

116. pants

Dalībvalstu kompetentās iestādes aptur vai atsauc atļauju laist zāļu tirgū, ja tās izrādās kaitīgas, tās pareizi lietojot, vai ja tām nav ārstnieciskas iedarbības, vai to sastāva kvalitāte un kvantitāte neatbilst sniegtajai informācijai. Zālēm nav ārstnieciskas iedarbības, ja noskaidro, ka ar šīm zālēm nevar iegūt ārstnieciskus rezultātus.

Atļauju aptur vai atsauc arī tad, ja dati, kas pievienoti pieprasījumam, kā paredzēts 8. pantā, 10. panta 1. punktā un 11. pantā, ir nepareizi vai nav grozīti saskaņā ar 23. pantu, vai ja nav veikta 112. pantā minētā kontrole.

117. pants

1. Neatkarīgi no 116. pantā paredzētajiem pasākumiem dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu zāļu piegādes aizliegšanu un zāļu atsaukšanu no tirgus, ja:

- a) zāles izrādās kaitīgas, tās lietojot pareizi; vai
- b) tam trūkst ārstnieciskas iedarbības;
- c) tā kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs neatbilst sniegtajām ziņām; vai

d) nav veikta gatavā zāļu un/vai sastāvdaļu kontrole un ražošanas procesa starpposma kontrole, vai nav izpildīta kāda cita prasība vai pienākums, kas ir saistīts ar ražošanas atļaujas piešķiršanu.

2. Kompetentā iestāde var attiecināt aizliegumu par zāļu piegādi vai atsaukšanu no tirgus tām zāļu partijām, kas ir strīdus objekts.

118. pants

1. Kompetentā iestāde aptur vai atsauc tirdzniecības atļauju preparātu kategorijai vai visiem preparātiem, ja vairs netiek pildīta kāda no 41. pantā paredzētajām prasībām.

2. Papildus 117. pantā norādītajiem pasākumiem kompetentā iestāde var apturēt trešo valstu zāļu ražošanu vai importēšanu vai apturēt vai atsaukt konkrētas kategorijas preparātu vai visu preparātu ražošanas atļauju, ja nav ievēroti 42., 46., 51. un 112. panta noteikumi.

119. pants

Šis sadaļas noteikumus piemēro homeopātiskajām zālēm, ievērojot 14. panta 3. punkta noteikumus.

XII SADAĻA

PASTĀVĪGĀ KOMITEJA

120. pants

Visas pārmaiņas, kas vajadzīgas, lai pielāgotu I pielikumu, ņemot vērā zinātnes un tehnikas attīstību, pieņem saskaņā ar 121. panta 2. punktā minēto procedūru.

121. pants

1. Komisijai palīdz Pastāvīgā komiteja Cilvēkiem paredzēto zāļu jautājumos to direktīvu pielāgošanai tehnikas attīstībai, kuras attiecas uz tirdzniecības tehnisko barjeru likvidēšanu zāļu nozarē (še turpmāk — "Pastāvīgā komiteja").

2. Ja izdarīta atsauce uz šo punktu, piemēro Lēmuma 1999/468/EK 5. un 7. pantu, ņemot vērā tā 8. panta noteikumus.

Lēmuma 1999/468/EK 5. panta 6. punktā paredzētais laikposms ir trīs mēneši.

3. Pastāvīgā komiteja pieņem savu reglamentu.

XIII SADAĻA

VISPĀRĪGI NOTEIKUMI

122. pants

Dalībvalstis veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka attiecīgās kompetentās iestādes dara cita citai zināmu informāciju, kas vajadzīga, lai garantētu ražošanas vai tirdzniecības atļaujām izvirzīto prasību izpildi.

Pēc pamatota pieprasījuma saņemšanas dalībvalstis tūlīt dara zināmus 111. panta 3. punktā minētos ziņojumus citas dalībvalsts kompetentajām iestādēm. Ja pēc ziņojumu izskatīšanas ziņojumu saņēmēja dalībvalsts uzskata, ka tā nevar pieņemt ziņojuma sagatavotājas valsts kompetento iestāžu izdarītos secinājumus, tā dara zināmu savu pamatojumu attiecīgajām kompetentajām iestādēm un var pieprasīt papildu informāciju. Attiecīgās dalībvalstis pieliek visas pūles, lai panāktu vienošanos. Ja atzinumi ievērojami atšķiras, viena no attiecīgajām dalībvalstīm vajadzības gadījumā informē Komisiju.

123. pants

1. Katra dalībvalsts veic visus atbilstīgos pasākumus, lai nodrošinātu Aģentūras tūlītēju informēšanu par lēmumiem, ar ko atļauj tirdzniecību, atsaka vai atsauc tirdzniecības atļauju, atceļ lēmumu par tirdzniecības atļaujas atsacīšanu vai atsaukšanu, aizliedz piegādāt zāles vai atsauc tās no tirgus, kā arī par šo lēmumu pamatojumiem.

2. Tirdzniecības atļaujas turētāja pienākums ir tūlīt informēt attiecīgās dalībvalstis par jebkuru darbību, ko tas veic, lai apturētu zāļu tirgošanu vai atsauktu zāles no tirgus, un par attiecīgās darbības pamatojumu, ja minētā darbība ir saistīta ar zāļu iedarbību vai sabiedrības veselības aizsardzību. Dalībvalstis nodrošina to, ka šī informācija nonāk Aģentūras uzmanības lokā.

3. Dalībvalstis nodrošina to, ka atbilstīga informācija par darbību, kas uzsākta, ievērojot 1. un 2. punktu, un kas var ietekmēt sabiedrības veselības aizsardzību trešās valstīs, tūlīt nonāk Pasauls Veselības organizācijas uzmanības lokā.

4. Katru gadu Komisija publicē Kopienā aizliegto zāļu sarakstu.

124. pants

Dalībvalstis cita citai dara zināmu visu informāciju, kas vajadzīga, lai garantētu Kopienā ražotu un tirgotu homeopātisko zāļu kvalitāti un drošību, un jo īpaši 122. un 123. pantā minēto informāciju.

125. pants

Visos šajā direktīvā minētajos lēmumos, ko pieņem dalībvalsts kompetentā iestāde, ir sniegts lēmuma pamatojuma sīks izklāsts.

Minētos lēmumus dara zināmus attiecīgajai personai, informējot arī par kompensāciju, kas tai pieejama saskaņā ar spēkā esošajiem tiesību aktiem, un termiņu, kas atvēlēts šīs iespējas izmantošanai.

Katra dalībvalsts publicē tirdzniecības atļaujas un lēmumus par minēto atļauju atsaukšanu attiecīgā oficiālā izdevumā.

126. pants

Zāļu tirdzniecības atļauju atsaka, aptur vai atsauc tikai saskaņā ar šajā direktīvā noteikto pamatojumu.

Nevienu lēmumu, ar ko aptur zāļu ražošanu vai importēšanu no trešām valstīm, aizliedz zāļu piegādi vai atsauc zāles no tirgus, nevar pieņemt citādi kā tikai ar 117. un 118. pantā noteikto pamatojumu.

127. pants

1. Pēc ražotāja, eksportētāja vai importētājas trešās valsts iestāžu pieprasījuma dalībvalstis apliecina, ka zāļu ražotājam ir ražošanas atļauja. Izsniedzot minēto apliecinājumu, dalībvalstis ievēro šādus nosacījumus:

- a) tās ņem vērā spēkā esošos Pasaules Veselības organizācijas administratīvos noteikumus;
- b) eksportam paredzētām zālēm, kas jau ir atļautas to teritorijā, tās iesniedz saskaņā ar 21. pantu apstiprināto zāļu aprakstu.

2. Ja ražotājam nav tirdzniecības atļaujas, viņš iesniedz iestādēm, kas atbild par 1. punktā minētā apliecinājuma izsniegšanu, paziņojumu ar paskaidrojumu, kāpēc nav pieejama tirdzniecības atļauja.

XIV SADAĻA

NOBEIGUMA NOTEIKUMI

128. pants

Direktīvas 65/65/EEK, 75/318/EEK, 75/319/EEK, 89/342/EEK, 89/343/EEK, 89/381/EEK, 92/25/EEK, 92/26/EEK, 92/27/EEK, 92/28/EEK un 92/73/EEK, ko groza II pielikuma A daļā minētās direktīvas, atsauc, neskarot dalībvalstu pienākumus, kas tām jāpilda attiecībā uz II pielikuma B daļā norādītajiem īstenošanas termiņiem.

Atsauces uz atceltajām direktīvām uzskata par atsaucēm uz šo direktīvu, un tās lasa saskaņā ar korelācijas tabulu III pielikumā.

129. pants

Šī direktīva stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas Eiropas Kopienų Oficiālajā Vēstnesī.

130. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

Briselē, 2001. gada 6. novembrī

Eiropas Parlamenta vārdā —

priekšsēdētāja

N. FONTAINE

Padomes vārdā —

priekšsēdētājs

D. REYNERS

I PIELIKUMS

ANALĪZES, FARMAKOTOKSIKOLOĢIJAS UN KLĪNISKO PĒTĪJUMU STANDARTI UN PROTOKOLI
SAKARĀ AR ZĀĻU TESTĒŠANU

IEVADS

Datus un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, ievērojot 8. pantu un 10. panta 1. punktu, iesniedz četras daļās saskaņā ar šajā pielikumā izklāstītajām prasībām un ņemot vērā ieteikumus, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu reglamentēšanas noteikumu" II sējumā: "Paziņojums tiem, kas pretendē uz cilvēkiem paredzētu zāļu tirdzniecības atļaujām Eiropas Kopienas dalībvalstīs".

Gatavojot dokumentāciju tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, pretendenti ņem vērā Kopienas pamatnostādnes attiecībā uz zāļu kvalitāti, drošību un iedarbību, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu reglamentēšanas noteikumu" III sējumā un tā pielikumos: "Cilvēkiem paredzētu zāļu kvalitātes, drošības un iedarbības pamatnostādnes".

Pieprasījumā iekļauj visu informāciju, kam ir būtiska nozīme attiecīgo zāļu novērtēšanā, neatkarīgi no tā, vai šī informācija ir vai nav zālēm labvēlīga. Visu būtisko informāciju jo īpaši sniedz par visām nepabeigtajām vai pārtrauktajām farmakotoksikoloģiskajām pārbaudēm vai klīniskajām izpētēm vai izmēģinājumiem, kas saistīti ar zālēm. Lai uzraudzītu labumu/apdraudējuma novērtējumu pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas, kompetentajām iestādēm turklāt iesniedz visas pārmaiņas dokumentācijas datus, visu jauno informāciju, kas nav atrodama sākotnējā pieprasījumā, kā arī visus farmakoloģiskās uzraudzības ziņojumus.

Šā pielikuma vispārīgajās iedaļās ir izklāstītas prasības visu kategoriju zālēm: tās papildina ar iedaļām, kurās ir papildu īpašas prasības radiofarmaceutiskajiem preparātiem un bioloģiskajām zālēm, piemēram, cilvēka asins vai plazmas izcelsmes imūnpreparātiem. Zālēm, ko iegūst Regulas (EEK) Nr. 2309/93 pielikuma A daļā un B daļas pirmajā ievilkumā minētajos procesos, arī piemēro bioloģisko zāļu papildu īpašās prasības.

Dalībvalstis nodrošina arī to, ka visus izmēģinājumus ar dzīvniekiem veic saskaņā ar Padomes 1986. gada 24. novembra Direktīvu 86/609/EEK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu jautājumos, kas saistīti ar izmēģinājumiem un citiem zinātniskiem mērķiem izmantojamo dzīvnieku aizsardzību ⁽¹⁾.

I DAĻA

DOKUMENTĀCIJAS KOPSAVILKUMS

A. Pārvaldes dati

Zāles, kas ir pieprasījuma objekts, identificē, norādot nosaukumu un darbīgās vielas(-u) nosaukumu, kā arī farmaceutisko formu, lietošanas metodi, koncentrāciju un galīgo noformējumu, to skaitā iesaiņojumu.

Norāda pretendenta nosaukumu un adresi, kā arī dažādos ražošanas posmos iesaistīto ražotāju un vietu nosaukumus un adreses (to skaitā arī gala produkta ražotājam un darbīgās vielas(-u) ražotājam(-iem) un vajadzības gadījumā — arī importētāja nosaukumu un adresi.

Pretendents norāda kopā ar pieprasījumu iesniegtās dokumentācijas sējumu skaitu un norāda, kādi paraugi ir piegādāti, ja tādi ir.

Pārvaldes datu pielikumā jāiekļauj 40. pantā definētās ražošanas atļaujas kopijas un to valstu saraksts, kuras ir izsniegušas atļauju, visu dalībvalstu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. pantu, un to valstu saraksts, kurām ir iesniegts pieprasījums.

B. Zāļu apraksts

Pretendents piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar 11. pantu.

⁽¹⁾ OV L 358, 18.12.1986., 1. lpp.

Pretendents papildus piedāvā attiecīgo zāļu iesaiņojuma, etiķešu un lietošanas instrukciju paraugus vai maketus.

C. Ekspertu ziņojumi

Saskaņā ar 12. panta 2. punktu par ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko dokumentāciju, farmakotoksikoloģisko dokumentāciju un klīnisko dokumentāciju attiecīgi jāiesniedz ekspertu ziņojumi.

Ekspertu ziņojumos sniedz kritisku novērtējumu par zāļu kvalitāti un izmēģinājumiem, kas veikti ar dzīvniekiem un cilvēkiem, kā arī izceļ visus datus, kas ir būtiski novērtējumam. Tekstam jābūt tādā, lai lasītājs varētu iegūt labu izpratni par zāļu īpašībām, kvalitāti, piedāvātajām specifikācijām un kontroles metodēm, drošību, iedarbību, priekšrocībām un trūkumiem.

Visus svarīgos datus apkopo ekspertu ziņojuma pielikumā, attēlojot tos ar tabulām vai grafikiem, kur vien iespējams. Eksperta ziņojums un kopsavilkumi satur precīzas savstarpējas norādes uz galvenajā dokumentācijā ietverto informāciju.

Katru ziņojumu gatavo persona ar piemērotu kvalifikāciju un pieredzi. Uz tā ir eksperta paraksts un datums, un tam pievieno īsu informāciju par eksperta izglītību un profesionālo pieredzi. Deklarē eksperta profesionālo saistību ar pretendentu.

2. DAĻA

ZĀĻU ĶĪMISKĀS, FARMACEITISKĀS UN BIOĻĢISKĀS PĀRBAUDES

Visas pārbaūžu procedūras atbilst zinātnes attīstības pakāpei konkrētajā laikposmā, un tās ir apstiprinātas procedūras; iesniedz apstiprināšanas pētījumu rezultātus.

Visas pārbaūžu procedūras apraksta pietiekami precīzi un sīki, lai tās varētu atkārtot kontroles pārbaudēs, ko veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma; pietiekami sīki apraksta visu speciālo aparāturu un iekārtas, ko var izmantot, iespējams, pievienojot diagrammu. Vajadzības gadījumā laboratorijas reaģentu formulu papildina ar ražošanas metodi. Gadījumā, ja pārbaudes procedūras ir iekļautas Eiropas farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, šo aprakstu var aizstāt ar sīku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.

A. Sastāvdaļu kvalitatīvie un kvantitatīvie dati

Datus un dokumentus, kas jāpievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumiem, ievērojot 8. panta 3. punkta c) apakšpunktu, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām.

1. Kvalitātes dati

1.1. Visu zāļu sastāvdaļu "kvalitātes dati" ir apzīmējumi vai apraksti, kas raksturo:

- darbīgo vielu(-as),
- palīgvielu sastāvdaļas, neatkarīgi no to rakstura vai lietotā daudzuma, to skaitā krāsvielas, konservantus, palīgvielas, stabilizatorus, biezinātājus, emulgatorus, garšvielas vai aromātvielas u.c.,
- sastāvdaļas zāļu ārējā apvalkā, kas paredzēts pacientam norīšanai vai citādi lietošanai — kapsulas, želatīna kapsulas, taisnās zarnas kapsulas u.c.

Minētos datus papildina ar visiem būtiskajiem datiem par trauku un vajadzības gadījumā — par tā noslēgšanu, kā arī ar informāciju par ierīcēm, ar ko zāles lieto vai ievadīs un ko piegādās kopā ar zālēm.

1.2. Attiecībā uz radiofarmaceutisko preparātu komplektu, kam ražotājs pēc piegādes veic radioaktīvo iezīmēšanu, darbīgo vielu uzskata par tās formulas daļu, kurai paredzēts uzturēt vai piesaistīt radionuklīdu. Sniedz informāciju par radionuklīda avotu. Turklāt norāda visus savienojumus, kas ir būtiski radioaktīvajā iezīmēšanā.

Ģeneratorā par darbīgām vielām uzskata gan mātes, gan meitas radionuklīdus.

2. Neatkarīgi no citu 8. panta 3. punkta c) apakšpunkta noteikumu piemērošanas “parastā terminoloģija”, ko lieto, aprakstot zāļu sastāvdaļas, ir:
- attiecībā uz vielām, kas minētas Eiropas farmakopejā vai, ja tādas nav, dalībvalsts farmakopejā — attiecīgās monogrāfijas galvenais virsraksts ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju,
 - attiecībā uz citām vielām — Pasaules Veselības organizācijas ieteiktais starptautiskais nepatentētais nosaukums, kam var pievienot citu nepatentētu nosaukumu vai, ja tāda nav, precīzu zinātnisko apzīmējumu; vielām, kam nav starptautiskā nepatentētā nosaukuma vai precīza zinātniska nosaukuma, sniedz aprakstu par to, kā un no kā tās ir pagatavotas, vajadzības gadījumā papildinot ar citām būtiskām ziņām,
 - attiecībā uz krāsvielām — “E” koda apzīmējums, kas tām piešķirts ar Padomes 1977. gada 12. decembra Direktīvu 78/25/EEK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz krāsvielām, ko atļauts izmantot zālēs ⁽¹⁾.

3. *Kvantitatīvie dati*

- 3.1. Lai sniegtu “kvantitātes datus” par zāļu darbīgajām vielām, atkarībā no attiecīgās farmaceitiskās formas ir jāprecizē katras darbīgās vielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits — vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.

Bioloģiskās aktivitātes vienības izmanto vielām, ko nevar definēt ķīmiski. Ja Pasaules Veselības organizācija ir definējusi bioloģiskās aktivitātes starptautisko vienību, izmanto to. Ja starptautiskā vienība nav definēta, bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti.

Ja iespējams, norāda bioloģiskās aktivitātes attiecību pret masas vienībām.

Šo informāciju papildina:

- attiecībā uz injicējamiem preparātiem — ar katras darbīgās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienībām vienas vienības trauciņā, vajadzības gadījumā ņemot vērā produkta lietojamo apjomu pēc atjaunošanas,
 - attiecībā uz zālēm, ko ievada ar pilieniem — ar katras darbīgās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienībām pilienu skaitā, kas atbilst 1 ml vai 1 g preparāta,
 - attiecībā uz sīrupiem, emulsijām, granulu preparātiem un citām farmaceitiskām formām, kas ievadāmas izmērāmos daudzumos — ar katras darbīgās vielas masu vai bioloģiskajām vienībām izmērītā daudzumā.
- 3.2. Darbīgās vielas savienojumu vai atvasinājumu veidā apzīmē kvantitatīvi pēc to kopējās masas, un vajadzības vai attiecīgā gadījumā — pēc molekulas darbīgā elementa vai elementu masas.
- 3.3. Zālēm, kas satur darbīgo vielu, uz kuru visās dalībvalstīs pirmo reizi attiecas tirdzniecības atļaujas pieprasījums, darbīgās vielas — sāls vai hidrāta — kvantitātes paziņojums sistemātiski ir jāizsaka molekulas darbīgā elementa vai elementu masas veidā. Visām zālēm, ko dalībvalstīs atļauj turpmāk, kvantitatīvais sastāvs tai pašai darbīgajai vielai jāizsaka tādā pašā veidā.
- 3.4. Alerģēniem kvantitātes datus izsaka bioloģiskās aktivitātes vienībās, izņemot labi definētus alergēnus, kam koncentrāciju var izteikt ar attiecību: masa/tilpuma vienība.
- 3.5. Prasību par darbīgās vielas satura izteikšanu darbīgā elementa masas vienībās, kā minēts 3.3. punktā, nedrīkst piemērot radiofarmaceutiskajiem preparātiem. Radionuklīdiem radioaktivitāti izsaka bekerelos konkrētā dienā un vajadzības gadījumā — laikā ar atsauci uz laika zonu. Norāda radiācijas veidu.

4. *Farmaceutisku preparātu izstrāde*

- 4.1. Būtu jāsniedz paskaidrojums par sastāva, sastāvdaļu un trauciņa izvēli un par palīgvielu paredzamo funkciju gatavās zālēs. Šis paskaidrojums ir pamatojams ar zinātniskiem datiem par farmaceitisku preparātu izstrādi. Būtu jānorāda devas palielināšana ražošanas laikā, sniedzot pamatojumu.

⁽¹⁾ OV L 11, 14.1.1978., 18. lpp. Direktīvā jaunākie grozījumi izdarīti ar 1985. gada Pievienošanās aktu.

- 4.2. Attiecībā uz radiofarmaceitiskiem preparātiem būtu jāietver apsvērumi par ķīmisko/radioķīmisko tīrību un tās saistību ar bioloģisko sadalījumu.

B. Ražošanas metodes apraksts

1. Ražošanas metodes aprakstu, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, ievērojot 8. panta 3. punkta d) apakšpunktu, sagatavo tā, lai sniegtu atbilstīgu kopsavilkumu par izmantoto darbību īpatnībām.

Šajā nolūkā tajā iekļauj vismaz šādas ziņas:

- dažādu ražošanas posmu uzskaitījums, lai varētu novērtēt, vai farmaceitiskās formas izgatavošanā izmantotie procesi būtu varējuši izraisīt negatīvas pārmaiņas sastāvdaļās,
- nepārtrauktas ražošanas gadījumā sniedz pilnu informāciju par piesardzības pasākumiem, ko veic, lai nodrošinātu gatavo zāļu viendabīgumu,
- faktisko ražošanas formulu, norādot visu lietoto vielu kvantitatīvos datus, tomēr palīgvielu daudzumus norāda aptuveni, ciktāl tas vajadzīgs farmaceitiskajai formai, uzskaita vielas, kas ražošanas gaitā var pazust; norāda pamato dozas palielināšanu,
- pārskatu par ražošanas posmiem, kuros atlasa paraugus procesa iekšējai kontrolei, ja citi dati pieprasījumam pievienotajos dokumentos liecina, ka minētās pārbaudes ir vajadzīgas gatavo zāļu kvalitātes kontrolei,
- eksperimentālie pētījumi, kas apstiprina ražošanas procesu, ja izmanto nestandarta ražošanas metodi vai ja tas ir būtiski zālēm,
- sterilām zālēm – informācija par izmantotajiem sterilizēšanas procesiem un/vai aseptiskām procedūrām.

2. Radiofarmaceitisko preparātu komplektiem ražošanas metodes aprakstā iekļauj arī informāciju par komplekta ražošanu un informāciju par ieteicamo gala apstrādi, lai iegūtu radioaktīvas zāles.

Attiecībā uz radionuklīdiem izklāsta iesaistītās kodolreakcijas.

C. Izejmateriālu kontrole

1. Šajā iedaļā “izejmateriāli” ir visas zāles un — vajadzības gadījumā — traucēja sastāvdaļas, kā minēts iepriekš A iedaļas 1. punktā.

Gadījumā, ja:

- darbīgo vielu, kas nav aprakstīta Eiropas farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, vai
- Eiropas farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā aprakstītu darbīgo vielu, ja to izgatavo ar metodi, kura atstāj farmakopejas monogrāfijā neminētus piemaisījumus un kuras gadījumā farmakopeja ir nepiemērota tās kvalitātes pienācīgai kontrolei,

ražo persona, kas nav pretendents, tad pretendents var nodrošināt to, ka darbīgās vielas ražotājs kompetentajām iestādēm tieši iesniedz precīzu ražošanas metodes, ražošanas kvalitātes kontroles un procesu apstiprināšanas aprakstu. Tādā gadījumā ražotājs tomēr sniedz pretendenta visus datus, kas tam varētu būt vajadzīgi, uzņemoties atbildību par zālēm. Ražotājs rakstiski apliecina pretendenta, ka tas nodrošinās partiju viendabīgumu un nemainīs ražošanas procesu vai specifikācijas, neinformējot par to pretendentu. Kompetentajām iestādēm iesniedz dokumentus un datus, kas pamato attiecīgo pārmaiņu pieprasījumu.

Dati un dokumenti, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, ievērojot 8. panta 3. punkta h) un i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, ietver pārbažu rezultātus, to skaitā partiju analīzes jo īpaši darbīgajām vielām, kas attiecas uz visu lietoto sastāvdaļu kvalitātes kontroli. Tos iesniedz saskaņā ar šādiem noteikumiem.

1.1. Farmakopejās uzskaitītie izejmateriāli

Eiropas farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visām vielām, kas tajā minētas.

Attiecībā uz citām vielām dalībvalsts var prasīt savas farmakopejas ievērošanu saistībā ar tās teritorijā ražotām zālēm.

Uzskata, ka komponenti, kas atbilst Eiropas farmakopejas vai kādas dalībvalsts farmakopejas prasībām, ir pietiekami atbilstīgi 8. panta 3. punkta h) apakšpunkta noteikumiem. Tādā gadījumā analīzes metodes aprakstu var aizstāt ar sīku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.

Ja tomēr izejmateriāls Eiropas farmakopejā vai kādas dalībvalsts farmakopejā ir izgatavots, izmantojot metodi, kas atstāj piemaisījumus, kurus farmakopejas monogrāfija nekontrolē, minētie piemaisījumi un to maksimālā pieļaujamā robeža ir jānorāda zināma un ir jāapraksta piemērota pārbaudes procedūra.

Krāsvielas visos gadījumos atbilst Direktīvas 78/25/EEK prasībām.

Tirdzniecības atļaujas pieprasījumā jānorāda regulārās pārbaudes, ko veic katrai izejmateriālu partijai. Ja izmanto citas pārbaudes, kas nav minētas farmakopejās, jāiesniedz pierādījumi, ka minētie izejmateriāli atbilst attiecīgās farmakopejas kvalitātes prasībām.

Gadījumos, kad ar specifikāciju, kas ietverta Eiropas farmakopejā vai attiecīgās dalībvalsts farmakopejā, var nepietikt vielas kvalitātes nodrošināšanai, kompetentās iestādes tirdzniecības atļaujas turētājam var pieprasīt atbilstīgākas specifikācijas.

Kompetentās iestādes informē atbildīgās iestādes par attiecīgo farmakopeju. Tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz attiecīgās farmakopejas iestādēm sīku informāciju par domājamo līdzekļu nepietiekamību un papildus piemērotajām specifikācijām.

Gadījumos, kad izejmateriāls nav aprakstīts nedz Eiropas farmakopejā, nedz dalībvalsts farmakopejā, var akceptēt atbilstību trešās valsts farmakopejas monogrāfijai; tādos gadījumos pretendents iesniedz monogrāfijas kopiju, kam vajadzības gadījumā pievieno monogrāfijā ietverto pārbaudes procedūru apstiprinājumu un tulkojumu.

1.2. Izejmateriāli, kas nav farmakopejā

Komponentus, kuru nav nevienā farmakopejā, apraksta monogrāfijas formātā, izmantojot šādas sadaļas:

- a) vielas nosaukumu, kas atbilst A iedaļas 2. punkta prasībām, papildina ar kādu nozares vai zinātnisku sinonīmu;
- b) vielas definīcijai, ko sniedz līdzīgā formā tai, kura izmantota Eiropas farmakopejā, pievieno vajadzīgos skaidrojošos pierādījumus, jo īpaši par molekulāro struktūru attiecīgā gadījumā; tai jāpievieno atbilstīgs sintēzes metodes apraksts. Ja vielas var aprakstīt tikai ar šo vielu ražošanas metodi, aprakstam jābūt pietiekami sīkam, lai raksturotu vielu, kuras sastāvs un iedarbība ir nemainīgi;
- c) identifikācijas metodes var aprakstīt kā pilnīgus paņēmienus, ko izmanto vielas ražošanā, un kā pārbaudes, kas veicamas regulāri;
- d) tīrības pārbaudes apraksta saistībā ar prognozējamo piemaisījumu kopsummu — un jo īpaši saistībā ar piemaisījumiem, kam var būt kaitīga iedarbība, un vajadzības gadījumā — ar piemaisījumiem, kas var negatīvi ietekmēt zāļu stabilitāti vai sagrozīt analīžu rezultātus, ņemot vērā to vielu kombināciju, uz ko attiecas pieprasījums;
- e) attiecībā uz sarežģītām augu vai dzīvnieku/cilvēku izcelsmes vielām jānodala gadījumi, kad vairākkārtīga farmakoloģiskā iedarbība nosaka vajadzību pēc galveno komponentu ķīmiskas, fizikālas vai bioloģiskas kontroles, un gadījumi, kad vielas satur vienu vai vairākas galveno komponentu grupas, kam ir līdzīga iedarbība, un kam var pieņemt vienu vispārīgu pārbaudes metodi;
- f) ja izmanto dzīvnieku/cilvēku izcelsmes materiālus, apraksta pasākumus, ar kuru palīdzību nepieļauj potenciāli patogēnu ierosinātāju klātbūtni;
- g) radionuklīdiem norāda radionuklīda raksturu, izotopa identitāti, iespējamās piemaisījumus, nesēju, lietošanu un konkrēto iedarbību;
- h) informē par visiem īpašajiem piesardzības pasākumiem, kas var būt vajadzīgi izejmateriāla glabāšanas laikā un, vajadzības gadījumā, maksimālo glabāšanas ilgumu pirms atkārtotas pārbaudes.

1.3. Fizikāli ķīmiskās īpašības, kas var ietekmēt bioloģisko pieejamību

Darbīgo vielu vispārīgajā aprakstā sniedz šādu informāciju par darbīgajām vielām neatkarīgi no tā, vai tās ir minētas farmakopejā vai nav, ja no tām ir atkarīga zāļu bioloģiskā pieejamība:

- kristāliska forma un šķīdības koeficienti,
- daļiņu lielums attiecīgā gadījumā pēc pulverizācijas,
- hidratācijas pakāpe,
- eļļas/ūdens sadalīšanās koeficients ⁽¹⁾.

Pirmos trīs ievilkumus nepiemēro vielām, ko lieto tikai šķīdumos.

2. Šā punkta prasības piemēro bioloģiskām zālēm, piemēram, imūnpreparātiem un no cilvēka asins vai plazmas iegūtām zālēm.

Šajā punktā izejmateriāli ir visas vielas, ko lieto zāļu ražošanā; tie ietver zāļu un, vajadzības gadījumā, A daļas 1. punktā minētā trauciņa komponentus, kā arī izejas materiālus, piemēram, mikroorganismus, augu vai dzīvnieku izcelsmes audus, cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes šūnas vai šķidrumus (to skaitā asinis) un biotehnoloģijas šūnu konstrukcijas. Apraksta un dokumentē izejmateriālu izcelsmi un vēsturi.

Izejmateriāla aprakstā iekļauj ražošanas stratēģiju, attīrīšanas/inaktivācijas procedūras ar to apstiprinājumu un visas procesa iekšējās kontroles procedūras, kuru mērķis ir nodrošināt gala produkta kvalitāti, drošību un partiju viendabīgumu.

2.1. Ja izmanto šūnu bankas, jāparāda, ka ražošanā un turpmāk izmantotajā caurlaidības līmenī šūnu īpašības ir palikušas nemainīgas.

2.2. Pārbauda, vai sēklu izejmateriālā, šūnu bankās, serumu vai plazmas bankās un citos bioloģiskas izcelsmes materiālos un, ja iespējams, izejas materiālos, no kuriem tie ir iegūti, nav nejašu slimības ierosinātāju.

Ja potenciāli patogēnu nejašu slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, kad turpmāka pārstrāde ir nodrošinājusi to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tas ir jāapstiprina.

2.3. Ja iespējams, vakcīnu ražošanas pamatā ir sējējmateriāls un izveidotās šūnu bankas; serumiem izmanto noteiktas izejmateriālu bankas.

Bakteriālajam un vīrusu vakcīnām infekcijas ierosinātāja īpašības var nodemonstrēt uz sēklas materiāla. Dzīvām vakcīnām uz sēklas materiāla papildus demonstrē novājinātā stāvokļa stabilitāti; ja ar šo pierādījumu nepietiek, novājināto stāvokli demonstrē arī ražošanas posmā.

2.4. Alerģēniem pēc iespējas sīkāk apraksta izejas materiālu specifikācijas un kontroles metodes. Aprakstā ietilpst dati par vākšanu, iepriekšēju apstrādi un glabāšanu.

2.5. Zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, apraksta un dokumentē izejas materiāla izcelsmi, kritērijus un savākšanas, transportēšanas un glabāšanas procedūras.

Izmanto definētas izejas materiāla bankas.

3. Radiofarmaceitiskajiem preparātiem izejmateriāli ietver radioaktīvos mērķa materiālus.

D. Īpaši pasākumi attiecībā uz dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārvešanas novēršanu

Pretendentam jāpierāda, ka zāles ražo saskaņā ar "Norādījumiem par to, kā samazināt risku pārnēsāt dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātājus ar zālēm" un to precizējumiem, ko Komisija ir publicējusi sava izdevuma "Eiropas Kopienas Zāļu reglamentēšanas noteikumi" 3. sējumā.

⁽¹⁾ Kompetentās iestādes var pieprasīt arī pK un pH vērtības, ja tās uzskata, ka šī informācija ir būtiska.

E. Kontroles pārbaudes, ko veic ražošanas procesa starpposmā

1. Dati un dokumenti, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, ievērojot šīs direktīvas 8. panta 3. punkta h) un i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, ietver datus par zāļu kontroles pārbaudēm, ko var veikt ražošanas procesa starpposmā, lai nodrošinātu tehnisko īpašību un ražošanas procesa konsekveni.

Šīm pārbaudēm ir būtiska nozīme, pārbaudot zāļu atbilstību formulai, ja izņēmuma kārtā pretendents piedāvā pārbaudīt gatavās zāles ar analīzes metodi, kas neietver visu darbīgo vielu pārbaudi (vai visu palīgvielu komponentu pārbaudi, kam piemēro tādas pašas prasības kā darbīgajām vielām).

Tas pats attiecas uz gadījumiem, kad gatavo zāļu kvalitātes kontrole ir atkarīga no procesa iekšējām kontroles pārbaudēm, jo īpaši ja zāles galvenokārt definē pēc tā metodes vai izgatavošanas.

2. Bioloģiskām zālēm, piemēram, imūnpreparātiem un no cilvēka asins vai plazmas iegūtām zālēm par pamatnostādņēm visai ražošanas posmu kontrolei, kas nav precizēta Eiropas farmakopejā vai, ja tādas nav, dalībvalsts farmakopejā, izmanto PVO publicēto ieteikumu procedūras un pieņemšanas kritērijus ("Prasības bioloģiskām vielām").

Inaktivētām vai detoksicētām vakcīnām katrā ražošanas ciklā pārbauda notiekošo inaktivāciju vai detoksikāciju, ja vien šī kontrole nav atkarīga no pārbaudes, kam ir ierobežota pieeja pret slimību uzņēmīgiem dzīvniekiem. Tādā gadījumā pārbaudi veic līdz ražošanas konsekvences un korelācijas ar atbilstīgu procesu iekšējo kontroli noteikšanai, un pēc tam to kompensē atbilstīgu procesu iekšējā kontrole.

3. Modificētiem vai adsorbētiem alergēniem zāļu kvalitāti un kvantitāti raksturo starpposmā — pēc iespējas tuvāk ražošanas procesa beigām.

F. Gatavo zāļu kontroles pārbaudes

1. Gatavu zāļu kontroles vajadzībām zāļu partijā ietilpst visas farmaceitiskās formas vienības, kuras izgatavotas no tāda paša sākotnējā materiāla daudzuma un ar kurām ir veiktas tās pašas ražošanas un/vai sterilizēšanas darbības, vai — nepārtraukta ražošanas procesa gadījumā — visas vienības ir ražotas noteiktā laikā.

Tirdzniecības atļaujas pieprasījumā ir uzskaitītas pārbaudes, ko regulāri veic katrai gatavā produkta partijai. Norāda to pārbažu biežumu, kuras neveic regulāri. Norāda zāļu izlaišanas ierobežojumus.

Dati un dokumenti, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, ievērojot šīs direktīvas 8. panta 3. punkta h) un i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, ietver datus par gatavo zāļu kontroles pārbaudēm, izlaižot tos no ražotnes. Tos iesniedz saskaņā ar šādiem noteikumiem.

Visām šeit definētajām zālēm piemēro Eiropas farmakopejas farmaceitisko formu, imūnserumu, vakcīnu un radiofarmaceutisko preparātu monogrāfiju noteikumus vai, ja to nav, dalībvalsts farmakopejas noteikumus. Visām bioloģisko zāļu, piemēram, imūnpreparātu un no cilvēka asins vai plazmas iegūtu zāļu, kontrolēm, kuri nav precizēti Eiropas farmakopejā vai, ja tādas nav, dalībvalsts farmakopejā, par pamatnostādņēm izmanto PVO publicēto ieteikumu procedūras un pieņemšanas kritērijus ("Prasības bioloģiskām vielām").

Ja izmanto pārbaudes procedūras un ierobežojumus, kas nav minēti Eiropas farmakopejas monogrāfijās, vai, ja tādas nav, dalībvalsts farmakopejā, iesniedz pierādījumus, ka gatavās zāles, ja to pārbaudīs saskaņā ar minētajām monogrāfijām, atbildīs attiecīgās farmakopejas kvalitātes prasībām attiecībā uz farmaceitisko formu.

1.1. Gatavo zāļu vispārīgās īpašības

Dažas produkta vispārīgo īpašību pārbaudes vienmēr jāiekļauj gatavo zāļu pārbaudēs. Minētās pārbaudes attiecīgā gadījumā attiecas uz vidējās masas un maksimālo noviržu kontroli, mehānikas, fizikālajām vai mikrobioloģiskajām pārbaudēm, organoleptiskajām īpašībām, fizikālajām īpašībām, piemēram, blīvumu, pH, atstarošanas indeksu u.c. Katrai no minētajām īpašībām pretendents katrā konkrētajā gadījumā nosaka standartus un pielaišanas robežas.

Pārbauzu apstākļus, attiecīgā gadījumā — izmantotās iekārtas/aparatūru un standartus apraksta sīki un precīzi, ja vien tie nav norādīti Eiropas farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā; tas pats attiecas uz gadījumiem, kad minētajās farmakopējās paredzētās metodes nav piemērojamas.

Turklāt cietās zāļu formas, kas jāievada caur muti, ir pakļaujamās *in vitro* pētījumiem par darbīgās vielas vai vielu atbrīvošanos un šķīšanas pakāpi; minētos pētījumus veic arī tad, ja lietošana notiek citādi un ja dalībvalsts kompetentās iestādes to uzskata par vajadzīgu.

1.2. Darbīgās vielas (darbīgo vielu) identifikācija un pārbaude

Darbīgās vielas (darbīgo vielu) identifikāciju un pārbaudi veic vai nu ar vidējo, raksturīgo paraugu no zāļu partijas vai ar vairākām devas vienībām, analizējot katru atsevišķi.

Ja vien nav attiecīga pamatojuma, maksimālā pieņemamā novirze gatavu zāļu darbīgās vielas saturā nepārsniedz $\pm 5\%$ ražošanas laikā.

Pamatojoties uz stabilitātes pārbaudēm, ražotājam ir jāpiedāvā un jāpamato maksimālās pieņemamās pielaišanas robežas gatavu zāļu darbīgās vielas saturā līdz ieteiktā glabāšanas laika beigām.

Dažos izņēmuma gadījumos, ja maisījums ir ļoti sarežģīts, un darbīgo vielu ir ļoti daudz vai to daudzumi ir ļoti nelieli, un pārbaudes veikšanai būtu vajadzīga sarežģīta izpēte, ko grūti īstenot attiecībā uz katru zāļu partiju, vienas vai vairāku darbīgo vielu pārbaudi var izlaist ar nosacījumu, ka attiecīgās pārbaudes veic ražošanas procesa starpposmos. Šo atvieglojumu nedrīkst attiecināt uz attiecīgo vielu aprakstu. Šo vienkāršoto paņēmieni papildina ar kvantitātes novērtēšanas metodi, kas ļauj kompetentajai iestādei pārbaudīt zāļu atbilstību tā specifikācijām pēc laišanas tirgū.

Ja fizikāli ķīmiskās metodes nevar sniegt adekvātu informāciju par zāļu kvalitāti, obligāti jāizmanto *in vivo* vai *in vitro* bioloģiskā pārbaude. Ja iespējams, minētajā pārbaudē iekļauj atsaucē materiālus un statistisko analīzi, kas ļauj aprēķināt ticamības robežas. Ja ar minētajām pārbaudēm nevar pārbaudīt gatavās zāles, tās jāveic starpposmā — pēc iespējas tuvāk ražošanas procesa beigām.

Ja B iedaļā sniegtie dati liecina, ka zāļu ražošanā ievērojami palielina darbīgās vielas devu, gatavo zāļu kontroles pārbauzu aprakstā attiecīgā gadījumā iekļauj minētās vielas pārmaiņu ķīmisko izpēti un vajadzības gadījumā — toksikofarmakoloģisko izpēti, kā arī, iespējams, sabrukšanas produktu raksturojumu un/vai pārbaudi.

1.3. Palīgvielu sastāvdaļu identifikācija un pārbaude

Ciktāl vajadzīgs, palīgvielu (palīgvielas) pakļauj vismaz identifikācijas pārbaudēm.

Ieteiktajai krāsvielu noteikšanas pārbaudes procedūrai jābūt tādai, kas ļauj pārbaudīt, vai attiecīgās vielas ir minētas Direktīvas 78/25/EEK pielikumā esošajā sarakstā.

Augšējās un apakšējās robežas pārbaude ir obligāta konservantiem, un augšējās robežas pārbaude — visām citām palīgvielu sastāvdaļām, kas var negatīvi ietekmēt bioloģiskās funkcijas; augšējās un apakšējās robežas pārbaude palīgvielai ir obligāta, ja šī viela var ietekmēt darbīgās vielas bioloģisko pieejamību, ja vien bioloģisko pieejamību negarantē citas atbilstīgas pārbaudes.

1.4. Drošības pārbaudes

1. Papildus farmakotoksikoloģiskajām pārbaudēm, ko iesniedz kopā ar tirdzniecības atļaujas pieprasījumu, analīžu datus iekļauj datus par drošības pārbaudēm, piemēram, par sterilitāti, bakteriālo endotoksīnu, pirogēniskumu un lokālo toleranci dzīvniekiem, ja minētās pārbaudes jāveic regulāri, lai pārbaudītu zāļu kvalitāti.
2. Visām tādu bioloģisko zāļu, piemēram, imūnpreparātu un no cilvēka asins vai plazmas iegūtu zāļu kontrolēm, kas nav precizēti Eiropas farmakopejā vai, ja tādas nav, dalībvalsts farmakopejā, par pamatnostādnēm izmanto Pasaules Veselības organizācijas publicēto ieteikumu procedūras un pieņemšanas kritērijus ("Prasības bioloģiskām vielām").

3. Radiofarmaceitiskajiem preparātiem — apraksta radionuklīdo tīrību un īpašo iedarbību. Radioaktivitātes satura gadījumā novirzei no tā, kas norādīts uz etiķetes, nebūtu jāpārsniedz $\pm 10 \%$.

Ģeneratoriem — jānorāda informācija par mātes un meitas radionuklīdu pārbaudēm. Ģeneratoriem-eluātiem — sniedz informāciju par mātes radionuklīdiem un citiem ģeneratora sistēmas elementiem.

Komplektiem — gatavo zāļu specifikācijās iekļauj zāļu pārbaudes pēc radioaktīvās iezīmēšanas. Iekļauj atbilstīgas radioaktīvi iezīmētā savienojuma radioķīmiskās un radionuklīdās tīrības pārbaudes. Identificē un pārbauda visus materiālus, kas ir būtiski radioaktīvajā iezīmēšanā.

G. Stabilitātes pārbaudes

1. Datus un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumiem, ievērojot 8. panta 3. punkta g) un h) apakšpunktu, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām.

Sniedz to izmeklējumu aprakstu, ar ko noteikts pretendenta ieteiktais glabāšanas laiks, ieteicamie glabāšanas apstākļi un specifikācijas glabāšanas laika beigās.

Ja no gatavām zālēm var rasties sabrukšanas produkti, pretendents tie jādara zināmi un jānorāda raksturojuma metodes un pārbaudes procedūras.

Secinājumos sniedz analīžu rezultātus, pamatojot ieteikto glabāšanas laiku ieteicamajos glabāšanas apstākļos un gatavo zāļu specifikācijas glabāšanas laika beigās, ja zāles glabātas ieteicamajos glabāšanas apstākļos.

Norāda sabrukšanas produktu maksimālo pieņemamo līmeni glabāšanas laika beigās.

Iesniedz pētījumu par zāļu un trauka mijiedarbību, ja šo mijiedarbību uzskata par iespējamu, un tas jo īpaši attiecas uz injicējamajiem preparātiem vai iekšējai lietošanai paredzētiem aerosoliem.

2. Ja nevar veikt gatavu bioloģisko zāļu, piemēram, imūnpreparātu un no cilvēka asins vai plazmas iegūtu zāļu stabilitātes pārbaudi, pārbaudes, kas raksturo stabilitāti, ir pieļaujami veikt ražošanas starposmā pēc iespējas tuvāk ražošanas procesa beigām. Gatavo zāļu stabilitātes novērtēšana būtu jāveic papildus, izmantojot sekundārās pārbaudes.
3. Radiofarmaceitiskajiem preparātiem — sniedz informāciju par radionuklīdu ģeneratoru, radionuklīdu komplektu un radioaktīvi iezīmētu zāļu stabilitāti. Dokumentē stabilitāti, lietojot radiofarmaceitiskos preparātus multidevu pudelītēs.

3. DAĻA

TOKSIKOLOĢISKĀS UN FARMAKOLOĢISKĀS PĀRBAUDES

I. Ievads

1. Datus un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, ievērojot 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu un 10. panta 1) apakšpunktu, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām.

Dalībvalstis nodrošina drošības pārbaudu veikšanu atbilstīgi labas laboratoriju prakses noteikumiem, kas paredzēti Padomes Direktīvās 87/18/EEK ⁽¹⁾ un 88/320/EEK ⁽²⁾.

Toksikoloģiskajām un farmakoloģiskajām pārbaudēm jāparāda:

- a) zāļu potenciālā toksicitāte un visas bīstamās vai nevēlamās toksiskās sekas, kas var rasties cilvēkiem to lietojot saskaņā ar ieteiktajiem nosacījumiem; tās novērtē saistībā ar attiecīgo patoloģisko stāvokli;

⁽¹⁾ OV L 15, 17.1.1987., 29. lpp.

⁽²⁾ OV L 145, 11.6.1988., 35. lpp. Direktīva, ko groza ar Direktīvu 90/18/EEK (OV L 11, 13.1.1990. 37. lpp.).

- b) zāļu farmakoloģiskās īpašības gan kvalitatīvā, gan kvantitatīvā saistībā ar lietojumu, kāds ieteikts cilvēkiem. Visiem rezultātiem jābūt ticamiem un vispārēji piemērojamiem. Lai plānotu eksperimentālās metodes un novērtētu rezultātus, piemērotos gadījumos izmanto matemātiskās un statistiskās metodes.

Turklāt informācija par zāļu ārstniecisko potenciālu ir jāsniedz ārstiem praktiķiem.

2. Ja zāles ir paredzētas lokālai lietošanai, jāizpēta sistēmiskā absorbcija, kā arī jāņem vērā zāļu iespējamā lietošana uz ievainotas ādas un absorbcija cauri citām attiecīgām virsmām. Atkārtotas devas sistēmiskās toksicitātes pārbaudes, augļa toksicitātes pārbaudes un reproduktīvās funkcijas pētījumus izlaiž tikai tad, ja pierāda, ka sistēmiskā absorbcija šajos apstākļos ir nenozīmīga.

Ja terapeitisko izmēģinājumu laikā tomēr novēro sistēmisko absorbciju, toksicitātes pārbaudes veic arī ar dzīvniekiem, vajadzības gadījumā iekļaujot augļa toksicitātes pārbaudes.

Visos gadījumos lokālās tolerances pārbaudes pēc atkārtotas lietošanas veic īpaši rūpīgi un iekļauj histoloģiskās analīzes; Šīs daļas II E iedaļā minētajos gadījumos izpēta jutības iespēju un kancerogēnuma potenciālu.

3. Šīs daļas prasības var piemērot atsevišķām bioloģiskām zālēm, piemēram, imūnpreparātiem un no cilvēka asins vai plazmas iegūtām zālēm; tāpēc pretendents pamato izpildīto pārbaumu programmu.

Izstrādājot pārbaumu programmu, ņem vērā šādas prasības:

- plāno visas pārbaudes, kam vajadzīga zāļu atkārtota lietošana, ņemot vērā antiviēlu iespējamo veidošanos un mijietekmi,
 - apsver reproduktīvās funkcijas, embrija/augļa un perinatālās toksicitātes, mutagēnu potenciāla un kancerogēnu potenciāla pārbaudi. Ja par iemeslu uzskata citas sastāvdaļas, kas nav darbīgā viela(-as), šo vielu izņemšanas apstiprinājums var aizstāt izpēti.
4. Radiofarmaceitiskajiem preparātiem toksicitāti vēlamā saistīt ar radiācijas devu. Diagnozē tās ir radiofarmaceitisko preparātu lietošanas sekas; terapijā — vēlamā īpašība. Tāpēc radiofarmaceitisko preparātu drošības un iedarbības novērtējums pievēršas prasībām attiecībā uz zālēm un radiācijas dozimetrijas aspektiem. Dokumentē orgānu/audu pakļautību radiācijas iedarbībai. Absorbētās radiācijas devas novērtējumu aprēķina saskaņā ar konkrētu starptautiski atzītu sistēmu pēc konkrēta lietošanas veida.
5. Pēta tādas palīgvielas toksikoloģiju un farmakinetiku, kas pirmo reizi lietota farmācijā.
6. Ja zāļu glabāšanas laikā iespējama ievērojama sabrukšana, izskata sabrukšanas produktu toksikoloģiju.

II. PĀRBAUŽU IZPILDĪŠANA

A. Toksicitāte

1. Vienreizējas devas toksicitāte

Akūtā pārbaude ir tādu toksisko reakciju kvalitātes un kvantitātes pētījums, ko var izraisīt zālēs ietilpstošās darbīgās vielas vai darbīgo vielu vienreizēja lietošana tādās proporcijās un tādā fizikāli ķīmiskajā stāvoklī, kādā tās ir sastopamas faktiskajās zālēs.

Akūtās toksicitātes pārbaude jāveic divām vai vairākām zināma celma zīdītāju sugām, ja vien nevar pamatot vienas sugas izmantošanu. Parasti izmanto vismaz divus dažādus lietošanas veidus, no kuriem viens ir identisks vai līdzīgs tam lietojumam, ko iesaka cilvēkiem, bet otrs nodrošina sistēmisko pakļautību vielas iedarbībai.

Šis pētījums attieksies uz novērotajām pazīmēm, to skaitā vietējām reakcijām. Izmēģinājuma dzīvnieku novērošanas laiku nosaka izpētes veicējs, un tas atbilst laikam, kāds vajadzīgs, lai demonstrētu audu vai orgānu bojājumus vai atveseļošanu — parasti 14 dienas, bet ne mazāk par 7 dienām, nepakļaujot dzīvniekus ilgstošām ciešanām. Novērošanas laikā gājušajiem dzīvniekiem, kā arī līdz novērošanas laika beigām

nodzīvojušajiem dzīvniekiem būtu jāveic autopsija. Būtu jāizskata visu to orgānu histopatoloģiskās analīzes, kuros autopsijas laikā atklāj makroskopiskas pārmaiņas. Maksimālais informācijas daudzums būtu jāiegūst no pētījumos izmantotajiem dzīvniekiem.

Vienreizējās devas toksicitātes pārbaudes būtu jāveic tā, lai atklātu akūtās toksicitātes pazīmes un pēc iespējas precīzāk novērtētu nāves veidu. No piemērotām sugām būtu jāiegūst aptuvenās letālās devas kvantitātes novērtējums un informācija par devas iedarbības saistību, bet nav vajadzīgs augsts precizitātes līmenis.

Minētie pētījumi var sniegt dažas norādes par iespējamajām sekām, kādas cilvēkiem var radīt akūta pārdozēšana, un tie var noderēt, plānojot toksicitātes pētījumus, kam vajadzīga devu atkārtošana piemērotām dzīvnieku sugām.

Darbīgo vielu kombinācijas gadījumā pētījumus veic tā, lai pārbaudītu, vai nepalielinās toksicitāte un vai nerodas jauna toksiska iedarbība.

2. *Atkārtotas devas toksicitāte (subakūtā vai hroniskā toksicitāte)*

Atkārtotas devas toksicitātes pārbaudes ir paredzētas tādu fizioloģisku un/vai anatomopatoloģisku pārmaiņu atklāšanai, ko rada pārbaudāmās darbīgās vielas vai darbīgo vielu kombinācijas atkārtota lietošana, un lai noteiktu, kā šīs pārmaiņas ir saistītas ar devu.

Vispār ir vēlams veikt divas pārbaudes: īstermiņa pārbaudi, kas ilgst divas līdz četras nedēļas, un ilgtermiņa pārbaudi. Ilgtermiņa pārbaudes ilgums ir atkarīgs no klīniskās izmantošanas nosacījumiem. Tās mērķis ir eksperimentālā kārtā noteikt zāļu netoksisko devu diapazonu, un parasti tā ilgst trīs līdz sešus mēnešus.

Ja zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai cilvēkiem, veic vienu pārbaudi, kas ilgst divas līdz četras nedēļas.

Ja, ņemot vērā ieteikto lietojuma ilgumu cilvēkiem, izpētes veicējs tomēr uzskata par vajadzīgu veikt eksperimentus ilgāku vai īsāku laikposmu, viņam tas ir atbilstīgi jāpamato.

Tāpat arī jāpamato izvēlētais devas.

Atkārtotas devas toksicitātes pārbaudes veic ar divām zīdītāju sugām, no kurām viena nav graužēju suga. Izmantotā lietošanas veida(-u) izvēle ir atkarīga no paredzētā ārstnieciskā lietojuma un sistēmiskās absorbcijas iespējām. Skaidri norāda devu metodi un biežumu.

Maksimālā deva būtu jāizvēlas tā, lai atklātu kaitīgo iedarbību. Mazākas devas tad ļaus noteikt dzīvnieku toleranci pret zālēm.

Ja iespējams — vienmēr to dara eksperimentos ar sīkajiem graužējiem — eksperimentu un kontroles procedūru plānojums ir jāpieskaņo risināmās problēmas mērogam, un tai jāļauj noteikt ticamības intervālus.

Toksiskās iedarbības novērtējuma pamatā ir novērojumi uzvedības, augšanas, hematoloģisko un bioķīmisko pārbaūžu laikā, jo īpaši tie, kas attiecas uz ekskrecijas mehānismu, kā arī autopsijas ziņojumi un pievienotie histoloģiskie dati. Katras pārbaūžu grupas izvēle un klāsts būs atkarīgi no izmantoto dzīvnieku sugām un zinātnes atziņām konkrētajā laikā.

Gadījumos, kad veido jaunas kombinācijas no zināmām vielām, kas ir pētītas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, izpētes veicējs var atbilstīgi mainīt hroniskās ilgtermiņa pārbaudes, iesniedzot savu pamatojumu šīm pārmaiņām, izņemot gadījumus, ja akūtās un subakūtās toksicitātes pārbaudes ir uzrādījušas potencēšanu vai jaunu toksisku iedarbību.

B. **Reproduktīvās funkcijas pārbaude**

Ja pārējo pārbaūžu rezultāti atklāj kaut ko, kas norāda uz kaitīgu iedarbību uz pēcnācējiem vai vīriešu vai sieviešu reproduktīvās funkcijas pasliktināšanos, veic atbilstīgas pārbaudes.

C. Embrija/augļa un perinatālā toksicitāte

Šī izpēte ietver tādas toksiskas un jo īpaši teratogēnas iedarbības demonstrēšanu, ko novēro saistībā ar apaugļošanas, ja pētāmās zāles ir lietojušas sievietes grūtniecības laikā.

Kaut arī līdz šim minētajām pārbaudēm ir bijusi tikai ierobežota prognozējoša vērtība attiecībā uz rezultātu piemērošanu cilvēkiem, uzskata, ka tie sniedz nozīmīgu informāciju, ja rezultāti demonstrē tādu iedarbību kā rezorpcija un citas anomālijas.

Ja minētās pārbaudes neveic vai nu tāpēc, ka zāles parasti neizmanto dzemdēt spējīgas sievietes vai arī citu iemeslu dēļ, jāsniedz attiecīgs pamatojums.

Embrija/augļa toksicitātes pētījumus parasti veic divām zīdītāju sugām, no kurām viena nav graužēju suga. Vismaz vienai sugai veic perinatālos un postnatālos pētījumus. Ja zināms, ka zāļu vielmaiņa konkrētā sugā ir līdzīga cilvēka vielmaiņai, vēlams iekļaut šo sugu. Tāpat vēlams, lai viena no sugām būtu tāda pati kā tā, ko izmanto atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

Pārbaudes elementi (dzīvnieku skaits, ievadītie daudzumi, lietošanas laiks un rezultātu novērtēšanas kritēriji) ir atkarīgi no zinātnes atziņām laikā, kad iesniedz pieprasījumu, un no statistiskā nozīmīguma līmeņa, kāds rezultātiem jāpasniedz.

D. Mutagēnu potenciāls

Mutagēnu potenciāla pētījumu mērķis ir atklāt pārmaiņas, kādas viela var radīt indivīdu vai šūnu ģenētiskajā materiālā un kas pēcnācējus pārmantojamības ceļā pastāvīgi padara atšķirīgus no priekštečiem. Visām jaunām vielām šis pētījums ir obligāts.

Rezultātu skaits un veidi, un to novērtēšanas kritēriji ir atkarīgi no zinātnes atziņām laikā, kad iesniedz pieprasījumu.

E. Kancerogēns potenciāls

Parasti pieprasa pārbaudes, kas atklāj kancerogēnu iedarbību:

- a) vielām, kas ķīmiski ir analogas zināmiem kancerogēniem vai līdzkancerogēniem savienojumiem;
- b) vielām, kas izraisījušas aizdomīgas pārmaiņas ilgtermiņa toksikoloģijas pārbaudē laikā;
- c) vielām, kas izraisījušas aizdomīgus rezultātus mutagēnu potenciāla pārbaudēs vai citās īstermiņa kancerogēnu pārbaudēs.

Minētās pārbaudes var pieprasīt arī vielām, ko iekļaus zālēs, kuras, iespējams, pacients lieto regulāri un ilgstoši.

Nosakot pārbaudes elementus, ņem vērā zinātnes atziņas laikā, kad iesniedz pieprasījumu.

F. Farmakodinamika

Farmakodinamika attiecas uz zāļu izraisītām pārmaiņām fizioloģisko sistēmu funkcijās neatkarīgi no tā, vai šīs funkcijas ir normālas vai mainītas eksperimentālā kārtā.

Šajā pētījumā izmanto divas atšķirīgas pieejas.

Pirmkārt, atbilstīgi apraksta darbības, uz kurām balstās ieteiktā lietošana ārstnieciskajā praksē. Rezultātus izsaka kvantitatīvi, lietojot, piemēram, devas — iedarbības līknes, laika — iedarbības līknes u.c., un, ja vien iespējams, salīdzina ar datiem, kas attiecas uz vielu, kuras iedarbība ir zināma. Ja apgalvo, ka vielai ir augstāks ārstnieciskais potenciāls, šo atšķirību demonstrē un parāda tās statistisko nozīmi.

Otrkārt, izpēti veicēs sniedz vielas vispārīgu farmakoloģisku raksturojumu ar īpašu atsauci uz blaknēm. Vispār būtu jāizpēta fizioloģisko sistēmu galvenās funkcijas. Minēto izpēti padziļina, kad devas, kas var radīt blaknes, tuvojas devām, kas izraisa galveno iedarbību, kurai vielu piedāvā.

Eksperimenta paņēmieni, ja vien tās nav standarta procedūras, jāraksturo tik sīki, lai tos varētu atkārtot, un izpētes veicējam jānosaka to pamatotība. Eksperimenta rezultātus izklāsta skaidri saprotami un norāda to statistisko nozīmi, ja tas ir būtiski konkrētajai pārbaudei.

Ja vien nesniedz labu pamatojumu pretējai rīcībai, pēta visas reakciju kvantitatīvās pārmaiņas, ko izraisa vielas atkārtota lietošana.

Farmakoloģisko premisu vai ārstnieciskās iedarbības dēļ var nākties veikt darbīgo vielu kombināciju pārbaudes.

Pirmajā gadījumā farmakodinamikas pētījums demonstrē mijiedarbības, kuru dēļ kombināciju ir vērts izmantot ārstēšanā.

Otrajā gadījumā, ja kombinācijas zinātnisko pamatojumu meklē terapeitisko eksperimentu ceļā, izpēte nosaka, vai sagaidāmo kombinācijas iedarbību var demonstrēt ar dzīvniekiem, un ir jāizpēta vismaz jebkuras blaknes nozīme.

Ja kombinācijā ietilpst jauna darbīgā viela, tai iepriekš ir jābūt padziļināti pētītai.

G. **Farmakokinētika**

Farmakokinētika nozīmē darbīgās vielas darbības organismā izpēti un attiecas uz vielas absorbcijas, izplatīšanās, bioloģiskās transformācijas un ekskrēcijas pētījumiem.

Minēto dažādo posmu pētījumu var veikt gan ar fizikālām, ķīmiskām vai bioloģiskām metodēm, gan arī novērojot pašas vielas faktisko farmakodinamisko darbību.

Informācija par izplatīšanos un izzušanu (t.i., bioloģiskā transformācija un ekskrēcija) ir vajadzīga visos gadījumos, kad minētie dati ir obligāti vajadzīgi, lai noteiktu devas cilvēkiem, kā arī attiecībā uz hemoterapeitiskām vielām (antibiotikas u.c.) un vielām, kuru lietojums atkarīgs no to nefarmakodinamiskās iedarbības (piemēram, vairāki diagnostiskie aģenti u.c.).

Vajadzīga farmakoloģiski darbīgo vielu farmakokinētiskā izpēte.

Gadījumos, kad veido jaunas kombinācijas no zināmām vielām, kas ir pētītas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, farmakokinētiskie pētījumi var nebūt vajadzīgi, ja toksicitātes pārbaudes un terapeitiskie eksperimenti pamato šo pētījumu neveikšanu.

H. **Lokālā tolerance**

Lokālās tolerances pētījumu mērķis ir noteikt, vai zāles (gan darbīgās vielas, gan palīgvielas) panes tās ķermeņa vietas, kas var saskarties ar zālēm, kad tās lieto klīniski. Pārbaudes stratēģija ir tāda, ka jebkuru zāļu lietošanas mehānisko iedarbību vai tīri fizikāli ķīmiskās darbības nodala no toksikoloģiskās vai farmakodinamiskās iedarbības.

I. **Plaša izmantošana medicīnā**

Lai, ievērojot 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļu, demonstrētu, ka zāļu sastāvdaļu(-as) plaši lieto un drošības līmenis ir pieņemams, piemēro šādus konkrētus noteikumus:

- faktori, kas jāņem vērā, lai noteiktu zāļu sastāvdaļu "plašu lietošanu medicīnā", ir laiks, kādu viela ir lietota, vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti, zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota publicētajā zinātniskajā literatūrā) un zinātnisko novērtējumu saskanība. Tāpēc var būt vajadzīgi dažādi laikposmi, lai noteiktu dažādu vielu "plašu izmantošanu". Tomēr jebkurā gadījumā laiks, kāds vajadzīgs, lai noteiktu, ka zāļu sastāvdaļas "plaši lieto medicīnā", nedrīkst būt mazāks par vienu desmitgadi, sākot no pirmā sistēmātiskā un dokumentētā minētās vielas kā zāļu lietojuma Kopienā;

- b) pretendenta iesniegtajai dokumentācijai būtu jāattiecas uz visiem drošības novērtējuma aspektiem un jāietver attiecīgās literatūras pārskats vai jāatsaucas uz to, ņemot vērā pētījumus pirms laišanas tirgū un pēc tās un publicēto zinātnisko literatūru par pieredzi epidemioloģisko pētījumu un jo īpaši salīdzinošo epidemioloģisko pētījumu formā. Būtu jādara zināma visa dokumentācija neatkarīgi no tā, vai tā ir zāļu labvēlīga vai nelabvēlīga;
- c) īpaša uzmanība ir jāpievērš jebkurai trūkstošai informācija, un jāsniedz pamatojums, kāpēc var atbalstīt pieņemama drošības līmeņa demonstrējumu, kaut arī trūkst daži pētījumi.
- d) ekspertu ziņojumā jāpaskaidro visu to iesniegto datu nozīmi, kas attiecas uz zālēm, kuras atšķiras no zālēm, kas paredzētas tirdzniecībai. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgu zālēm, kam tirdzniecības atļauju piešķirs, neraugoties uz esošajām atšķirībām;
- e) pieredzei, kas iegūta pēc citu zāļu laišanas tirgū, kuri satur tās pašas sastāvdaļas, ir īpaša nozīme, un pretendentiem būtu īpaši jāpievēršas šim jautājumam.

4. DAĻA

KLĪNISKĀ DOKUMENTĀCIJA

Datus un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumiem, ievērojot šīs direktīvas 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, iesniedz saskaņā ar šādiem noteikumiem.

Klīniskā izpēte ir jebkurš sistemātisks zāļu pētījums, ko veic ar cilvēkiem — vai nu ar pacientiem vai brīvprātīgajiem, kas nav pacienti — lai noskaidrotu vai pārbaudītu jebkuras blaknes iedarbību un/vai noteiktu jebkuru blakni saistībā ar pētāmajām zālēm, un/vai pētītu to absorbciju, izplatīšanos, vielmaiņu un ekskrēciju, lai pārliecinātos par zāļu iedarbību un drošību.

Tirdzniecības atļaujas pieprasījuma novērtējuma pamatā ir klīniskā izpēte, to skaitā klīniskā farmakoloģiskā izpēte, kas paredzēta tam, lai noteiktu zāļu iedarbību un drošību, to pareizi lietojot, ņemot vērā terapeitiskās indikācijas cilvēkiem lietošanai. Terapeitiskajām priekšrocībām jāatsver potenciālais apdraudējums.

A. Vispārīgi noteikumi

Klīniskajiem datiem, ko sniedz, ievērojot 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, jāļauj izveidot pietiekami labi pamatotu un zinātniski derīgu atzinumu par to, vai zāles atbilst kritērijiem, kas reglamentē tirdzniecības atļaujas piešķiršanu. Tādējādi būtiska prasība ir tā, ka visi klīniskās izpētes rezultāti būtu jādara zināmi — gan zālēm labvēlīgie, gan nelabvēlīgie.

Pirms klīniskās izpētes vienmēr veic farmakoloģiskās un toksikoloģiskās pārbaudes ar dzīvniekiem saskaņā ar šā pielikuma 3. daļas prasībām. Izpētes veicējam jāiepazīstas ar farmakoloģisko un toksikoloģisko pētījumu secinājumiem, un tāpēc pretendents jāiesniedz viņam vismaz izpētes veicēja brošūra, kurā ir visa būtiskā informācija, kas zināma pirms klīniskās izpētes uzsākšanas, to skaitā ķīmiskie, farmaceitiskie un bioloģiskie dati, toksikoloģiskie, farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati par dzīvniekiem un iepriekšējo klīnisko pētījumu dati, kā arī atbilstīgi dati, kas pamato ieteiktās izpētes raksturu, mērogu un ilgumu; pēc pieprasījuma iesniedz pilnus farmakoloģiskos un toksikoloģiskos ziņojumus. Cilvēku un dzīvnieku izcelsmes materiāliem izmanto visus iespējamus līdzekļus, lai nodrošinātu aizsardzību pret infekcijas ierosinātāju pārnēsāšanu pirms izpētes sākšanas.

B. Izpētes veikšana

1. Laba klīniskā prakse

- 1.1. Visus klīniskās izpētes posmus, to skaitā bioloģiskās pieejamības un bioloģiskās ekvivalences pētījumus, plāno, veic un par tiem ziņo saskaņā ar labas klīniskās prakses principiem.
- 1.2. Visas klīniskās izpētes veic saskaņā ar ētikas principiem, kas izklāstīti Helsinku deklarācijas pašreizējā redakcijā. Principā no katra informētā izpētes dalībnieka saņem brīvprātīgu piekrišanu, ko dokumentē.

Sponsors un/vai izpētes veicējs iesniedz izpētes protokolu (to skaitā statistisko plānošanu), tehnisko pieteikumu un dokumentāciju atbilstīgai ētikas komitejai, kas sniedz savu atzinumu. Izpēte nesākas, kamēr nav saņemts rakstisks atzinums no minētās komitejas.

- 1.3. Vajadzīgas iepriekš noteiktas, sistemātiskas rakstiskas procedūras attiecībā uz klīniskās izpētes organizāciju, rīcību, datu vākšanu, dokumentāciju un pārbaudi.
- 1.4. Radiofarmaceitisko preparātu gadījumā par klīnisko izpēti atbild ārsts, kas ir pilnvarots izmantot radionuklidus medicīniskā nolūkā.

2. Arhivēšana

Tirdzniecības atļaujas turētājs izstrādā dokumentācijas arhivēšanas kārtību:

- a) izpētes veicējs glabā pacientu identifikācijas kodus vismaz 15 gadus pēc izpētes pabeigšanas vai pārtraukšanas;
- b) pacientu lietas un citus izejas datus glabā maksimāli ilgi, cik to ļauj slimnīca, institūts vai privātprakse;
- c) sponsors vai cits datu īpašnieks glabā visu dokumentāciju, kas attiecas uz izpēti, tik ilgi, kamēr zāles ir atļautas. Šajās procedūrās ietilpst:
 - protokols, to skaitā izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā plānošana un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par pētāmām zālēm, lietotajām atsaucēs zālēm un/vai nekaitīgu vielu,
 - standarta darbības procedūras,
 - visi rakstiskie atzinumi par protokolu un procedūrām,
 - izpētes veicēja brošūra,
 - lietu ziņojumi par katru izpētes dalībnieku,
 - gala ziņojums,
 - audita sertifikāts(-i), ja tie ir pieejami;
- d) sponsors vai turpmākais īpašnieks glabā gala ziņojumu piecus gadus pēc tam, kad zāles vairs nav atļautas.

Dokumentē visas īpašumtiesību pārmaiņas.

Visus datus un dokumentus dara pieejamus, ja to pieprasa attiecīgās iestādes.

C. Rezultātu noformēšana

1. Katras klīniskās izpētes datus jābūt pietiekamai informācijai, lai ļautu veikt objektīvu novērtējumu:
 - protokols, to skaitā izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā plānošana un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par lietoto pētāmās zāles,
 - audita sertifikāts(-i), ja tas ir pieejams,
 - izpētes veicēja(-u) saraksts, un katrs izpētes veicējs norāda savu vārdu, adresi, amatu, kvalifikāciju un klīniskos pienākumus, vietu, kur izpēte veikta, un apkopo informāciju par katru pacientu atsevišķi, iekļaujot lietu ziņojumus par katru izpētes dalībnieku,
 - gala ziņojumu paraksta izpētes veicējs, un, ja izpēte ir veikta vairākās vietās — paraksta visi izpētes veicēji vai koordinētājs (galvenais) izpētes veicējs.
2. Iepriekšminētos klīniskās izpētes datus nosūta kompetentajām iestādēm. Tomēr pēc vienošanās ar kompetentajām iestādēm pretendents var neiesniegt šo informācijas daļu. Pēc pieprasījuma tūlīt iesniedz pilnu dokumentāciju.

3. Apkopo klīniskos novērojumus par katru izpēti, norādot:
 - a) ārstēto pacientu skaitu un dzimumu;
 - b) pētāmo pacientu grupu atlasīšanu un sadalījumu pēc vecuma, un salīdzinošās pārbaudes;
 - c) to pacientu skaitu, kuri pirms termiņa atsaukti no izpēti, un šādas atsaukšanas iemeslus;
 - d) ja kontrolēto izpēti veica saskaņā ar iepriekšminētajiem nosacījumiem — to, vai kontroles grupa:
 - netika ārstēta,
 - saņēma nekaitīgu vielu,
 - saņēma citas zāles, kuru iedarbība ir zināma,
 - tika pakļauta ārstēšanai, kas nav ārstēšana ar zālēm;
 - e) novēroto blakņu biežums;
 - f) informācija par palielināta riska grupas pacientiem, piemēram, vecie ļaudis, bērni, sievietes grūtniecības laikā vai menstruāciju laikā, vai pacienti, kuru fizioloģiskais vai patoloģiskais stāvoklis prasa īpašu uzmanību;
 - g) iedarbības parametri vai novērtēšanas kritēriji, un rezultāti, izsakot ar minētajiem parametriem;
 - h) rezultātu statistiskais novērtējums, ja to prasa izpēti plāns un iesaistītie mainīgie faktori.
4. Savos secinājumos par izpēti iegūtajiem pierādījumiem izpēti veicējs izsaka atzinumu par zāļu drošību, lietojot tās pareizi, to toleranci, iedarbību un visu lietderīgo informāciju, kas attiecas uz indikācijām un kontraindikācijām, devām un vidējo ārstēšanas ilgumu, kā arī par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas veicami ārstēšanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajiem simptomiem. Ziņojot par vairākās vietās veiktas izpēti rezultātiem, galvenais izpēti veicējs savos secinājumos izsaka atzinumu par pētāmo zāļu drošību un iedarbību visu izpēti centru vārdā.
5. Turklāt izpēti veicējs vienmēr sniedz savus novērojumus par:
 - a) pieraduma pazīmēm vai grūtībām, ko sagādā pacientu atšķiršana no zāļu lietošanas;
 - b) jebkuru mijiedarbību, kas novērota ar citām zālēm, kuras lieto vienlaikus;
 - c) kritērijiem, kas nosaka dažu pacientu izslēgšanu no izpēti;
 - d) nāves gadījumiem, kas iestājušies izpēti laikā vai tās kontroles laikposmā.
6. Datiem, kas attiecas uz zāļu vielu jaunu kombināciju, jābūt identiskiem tiem datiem, ko pieprasa jaunām zālēm un ir jāpamato kombinācijas drošība un iedarbība.
7. Jāizskaidro pilnīgs vai daļējs datu trūkums. Ja izpēti gaitā rodas negaidīti rezultāti, jāveic un jāpārskata papildu pirmsklīniskas toksikoloģiskas un farmakoloģiskas pārbaudes.

Ja zāles ir paredzētas ilgtermiņa lietošanai, sniedz datus par visām farmakoloģiskās darbības pārmaiņām pēc atkārtotas lietošanas, kā arī par ilgtermiņa devas noteikšanu.

D. Klīniskā farmakoloģija

1. Farmakodinamika

Demonstrē farmakodinamisko darbību saistībā ar iedarbību, to skaitā:

- devas un reakcijas attiecību, kā arī tās attīstību laikā,
- devas un lietošanas nosacījumu pamatojumu,
- ja iespējams, darbības veidu.

Apraksta farmakodinamisko darbību, kas nav saistīta ar efektivitāti.

Nepietiek demonstrēt farmakodinamisko iedarbību uz cilvēkiem, lai pamatotu secinājumus attiecībā uz jebkuru konkrētu potenciālo ārstniecisko iedarbību.

2. *Farmakokinētika*

Apraksta šādas farmakokinētiskās īpašības:

- absorbcija (līmenis un pakāpe),
- izplatīšanās,
- vielmaiņa,
- ekskrēcija.

Apraksta klīniski nozīmīgas pazīmes, to skaitā kinētisko datu saistību ar devas režīmu, jo īpaši riska grupas pacientiem, kā arī atšķirības starp pirmsklīniskajos pētījumos izmantotajiem cilvēkiem un dzīvnieku sugām.

3. *Mijiedarbība*

Ja zāles parasti paredzēts lietot kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopīgām lietošanas pārbaudēm, ko veic, lai demonstrētu farmakoloģiskās darbības iespējamās pārmaiņas.

Ja pastāv farmakodinamiskā/farmakokinētiskā mijiedarbība starp vielu un citām zālēm vai tādām vielām kā alkohols, kofeīns, tabaka vai nikotīns, ko iespējams lietot vienlaikus, vai ja šāda mijiedarbība ir iespējama, tā ir jāapraksta un jāapspriež, jo īpaši raugoties no klīniskās nozīmes viedokļa un no saistības ar paziņojumu par mijiedarbībām zāļu aprakstā, ko iesniedz saskaņā ar 11. panta 5.6. punktu.

E. **Bioloģiskā pieejamība/bioloģiskā ekvivalence**

Bioloģiskās pieejamības novērtējumu veic visos vajadzīgajos gadījumos, piemēram, ja terapeitiskā deva ir tuvu toksiskajai devai vai ja iepriekšējās pārbaudēs ir atklājušās anomālijas, ko var saistīt ar farmakodinamiskām īpašībām, piemēram, mainīgu absorbciju.

Turklāt bioloģiskās pieejamības novērtējumu veic, ja jādemonstrē 10. panta 1. punkta a) apakšpunktā minēto zāļu bioloģiskā ekvivalence.

F. **Klīniskā iedarbība un drošība**

1. Klīnisko izpēti vispār veic kā "kontrolētu klīnisko izpēti" un, ja iespējams, izlases veidā; visi citi plāni ir jāpamato. Kontrolgrupu ārstēšana katrā gadījumā būs atšķirīga un būs atkarīga arī no ētiskiem apsvērumiem; tādējādi dažos gadījumos būtu noderīgi salīdzināt jauno zāļu efektivitāti ar lietošanā esošu zāļu iedarbību, kam ir pierādīta ārstnieciskā vērtība, un nevis ar nekaitīgas vielas iedarbību.

Ciktāl iespējams un jo īpaši izpētē, kur zāļu iedarbību nevar objektīvi izmērīt, būtu jāveic pasākumi, lai izvairītos no neobjektivitātes, to skaitā izmantojot atlases metodi un metodi, kurā nenorāda zāļu nosaukumu.

2. Izpētes protokolā jāietver izmantojamo statistikas metožu sīks apraksts, iekļauto pacientu skaits un iemesli (to skaitā izpētes ietekmes aprēķini), izmantojamais nozīmes līmenis un statistiskās vienības apraksts. Dokumentē pasākumus, ko veic, lai izvairītos no neobjektivitātes, jo īpaši atlases metodi. Liela dalībnieku skaita iekļaušanu izpētē nedrīkst uzskatīt par pietiekamu aizstājēju pienācīgi kontrolētai izpētei.
3. Par derīgu pierādījumu nevar pieņemt klīniskos paziņojumus par zāļu iedarbību vai drošību, to pareizi lietojot, ja tie nav zinātniski pamatoti.

4. Ievērojami palielināsies to datu vērtība, ko sniedz par zāļu iedarbību un drošību pareizas lietošanas apstākļos, ja šos datus būs ieguvuši vairāki kompetenti izpētes veicēji, kas strādā neatkarīgi.
5. Vakcīnām un serumiem imunoloģiskais stāvoklis un izpētes populācijas vecums, kā arī lokālā epidemioloģija ir izšķirīgi svarīgi, to izpētes laikā uzrauga un pilnīgi apraksta.

Dzīvu novājinātu vakcīnu klīnisko izpēti plāno tā, lai atklātu imunizējošā aģenta potenciālo pārvešanu no vakcinētā dalībnieka uz nevakinēto dalībnieku. Ja pārvešana ir iespējama, pēta imunizējošā aģenta genotipisko un fenotipisko stabilitāti.

Vakcīnu un alergēnu turpmākajos pētījumos ietver atbilstīgas imunoloģiskas pārbaudes un vajadzības gadījumā — antivielu pārbaudes.

6. Ekspertu ziņojumā aplūko to, cik lietderīgas ir dažādas izpētes attiecībā uz drošības novērtējumu un novērtējuma metožu apstiprināšanu.
7. Visus nelabvēlīgos rezultātus, to skaitā nenormālas laboratoriskās vērtības iesniedz un apspriež atsevišķi, to skaitā:
 - kā vispārīgu nelabvēlīgu pieredzi, un
 - kā seku rakstura, smaguma pakāpes un cēloņu funkciju.
8. Ņemot vērā blaknes, veic relatīvās drošības kritisku novērtējumu attiecībā uz:
 - ārstējamajām slimībām,
 - citām terapeitiskajām metodēm,
 - pacientu apakšgrupu konkrēto raksturojumu,
 - pirmsklīniskiem datiem par toksikoloģiju un farmakoloģiju.
9. Sniedz ieteikumus par lietošanas nosacījumiem, lai samazinātu blakņu biežumu.

G. Dokumentācija pieprasījumiem ārkārtas apstākļos

Ja pretendents attiecībā uz konkrētām terapeitiskām indikācijām var pierādīt, ka nespēj sniegt visaptverošus datus par iedarbību un drošību pareizas lietošanas apstākļos, tāpēc ka:

- indikācijas, kam attiecīgās zāles ir paredzētas, sastopamas tik reti, ka nevar gaidīt, lai pretendents sniegtu visaptverošus pierādījumus, vai
- visaptverošu informāciju nevar sniegt pašreizējo zinātnes atziņu dēļ, vai
- šādas informācijas vākšana būtu pretrunā vispārpieņemtiem medicīnas ētikas principiem,

tad tirdzniecības atļauju var izsniegt ar šādiem nosacījumiem:

- a) kompetentās iestādes noteiktajā laikā pretendents pabeidz noteikto pētījumu programmu, kuras rezultāti veidos labumu/apdraudējuma profila atkārtota novērtējuma pamatu;
- b) attiecīgās zāles drīkst pārdot tikai pēc ārsta receptes, un dažos gadījumos tās lieto tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā, iespējams, slimnīcā, un radiofarmaceitiska preparāta gadījumā uzraudzību veic pilnvarota persona;
- c) lietošanas instrukcija un visa cita medicīniskā informācija vērš ārsta uzmanību uz to, ka par attiecīgām zālēm pieejamie dati dažos aspektos vēl nav pietiekami.

H. Pieredze pēc laišanas tirgū

1. Ja zāles jau ir atļautas citās valstīs, sniedz informāciju par attiecīgo zāļu un tādu pašu darbīgo vielu(-as) saturošu zāļu blaknēm, ja iespējams, saistībā ar lietojuma apmēriem. Iekļauj informāciju no pasaulē veiktajiem pētījumiem, kas attiecas uz zāļu drošību.

Šajā nolūkā “blakne” ir kaitīga un neparedzēta reakcija, kas rodas, dodot cilvēkiem parastās zāļu devas slimības profilaksei, diagnosticēšanai vai ārstēšanai, vai fizioloģisko funkciju pārveidošana.

2. Ja vakcīnas jau ir atļautas citās valstīs, iesniedz informāciju par vakcinēto cilvēku uzraudzību, lai novērtētu attiecīgās slimības izplatību, salīdzinot ar nevakinētajiem cilvēkiem — ja tā ir pieejama.
3. Alerģēniem reakciju nosaka laikā, kad pakļautība antigēnu iedarbībai ir palielināta.

I. Plaša izmantošana medicīnā

Lai, ievērojot 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļu, demonstrētu, ka zāļu sastāvdaļu(-as) plaši lieto un drošības līmenis ir pieņemams, piemēro šādus konkrētus noteikumus:

- a) faktori, kas jāņem vērā, lai noteiktu zāļu sastāvdaļu “plašu lietošanu medicīnā”, ir laiks, kādu viela ir lietota, vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti, zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota publicētajā zinātniskajā literatūrā) un zinātnisko novērtējumu saskanība. Tāpēc var būt vajadzīgi dažādi laikposmi, lai noteiktu dažādu vielu “plašu izmantošanu”. Tomēr jebkurā gadījumā laiks, kāds vajadzīgs, lai noteiktu, ka zāļu sastāvdaļas “plaši lieto medicīnā”, nedrīkst būt mazāks par vienu desmitgadi, sākot no pirmā sistēmātiskā un dokumentētā minētās vielas kā zāļu lietojuma Kopienā;
- b) pretendenta iesniegtajai dokumentācijai būtu jāattiecas uz visiem drošības novērtējuma aspektiem un jāietver attiecīgās literatūras pārskats vai jāatsaucas uz to, ņemot vērā pētījumus pirms laišanas tirgū un pēc tās un publicēto zinātnisko literatūru par pieredzi epidemioloģisko pētījumu un jo īpaši salīdzinošo epidemioloģisko pētījumu formā. Būtu jādara zināma visa dokumentācija neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga;
- c) īpaša uzmanība ir jāpievērš jebkurai trūkstošai informācija, un jāsniedz pamatojums, kāpēc var atbalstīt pieņemama drošības līmeņa demonstrējumu, kaut arī trūkst dažu pētījumu;
- d) ekspertu ziņojumā jāpaskaidro visu to iesniegto datu nozīmi, kas attiecas uz produktu, kurš atšķiras no produkta, kas paredzēts tirdzniecībai. Jānovērtē, vai, neraugoties uz esošajām atšķirībām, pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgām zālēm, kam piešķirs tirdzniecības atļauju;
- e) pieredzei, kas iegūta pēc citu tādu zāļu laišanas tirgū, kas satur tās pašas sastāvdaļas, ir īpaša nozīme, un pretendentiem būtu īpaši jāpievēršas šim jautājumam.

II PIELIKUMS

A DAĻA

Atsauktās direktīvas ar secīgiem grozījumiem (minētas 128. pantā)

Padomes Direktīva 65/65/EEK (OV 22, 9.2.1965., 369./65. lpp.)

Padomes Direktīva 66/454/EEK (OV 144, 5.8.1966., 2658./66. lpp.)

Padomes Direktīva 75/319/EEK (OV L 147, 9.6.1975., 13. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK (OV L 332, 28.11.1983., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 87/21/EEK (OV L 15, 17.1.1987., 36. lpp.)

Padomes Direktīva 89/341/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 11. lpp.)

Padomes Direktīva 92/27/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 8. lpp.)

Padomes Direktīva 93/39/EEK (OV L 214, 24.8.1993., 22. lpp.)

Padomes Direktīva 75/318/EEK (OV L 147, 9.6.1975., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK

Padomes Direktīva 87/19/EEK (OV L 15, 17.1.1987., 31. lpp.)

Padomes Direktīva 89/341/EEK

Komisijas Direktīva 91/507/EEK (OV L 270, 26.9.1991., 32. lpp.)

Padomes Direktīva 93/39/EEK

Komisijas Direktīva 1999/82/EK (OV L 243, 15.9.1999., 7. lpp.)

Komisijas Direktīva 1999/83/EK (OV L 243, 15.9.1999., 9. lpp.)

Padomes Direktīva 75/319/EEK

Padomes Direktīva 78/420/EEK (OV L 123, 11.5.1978., 26. lpp.)

Padomes Direktīva 83/570/EEK

Padomes Direktīva 89/341/EEK

Padomes Direktīva 92/27/EEK

Padomes Direktīva 93/39/EEK

Komisijas Direktīva 2000/38/EK (OV L 139, 10.6.2000., 28. lpp.)

Padomes Direktīva 89/342/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 14. lpp.)

Padomes Direktīva 89/343/EEK (OV L 142, 25.5.1989., 16. lpp.)

Padomes Direktīva 89/381/EEK (OV L 181, 28.6.1989., 44. lpp.)

Padomes Direktīva 92/25/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 1. lpp.)

Padomes Direktīva 92/26/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 5. lpp.)

Padomes Direktīva 92/27/EEK

Padomes Direktīva 92/28/EEK (OV L 113, 30.4.1992., 13. lpp.)

Padomes Direktīva 92/73/EEK (OV L 297, 13.10.1992., 8. lpp.)

B DAĻA

Termiņi pārņemšanai attiecīgo valstu tiesību aktos (minēti 128. pantā)

Direktīva	Pārņemšanas termiņš
Direktīva 65/65/EEK	1966. gada 31. decembris
Direktīva 66/454/EEK	—
Direktīva 75/318/EEK	1976. gada 21. novembris
Direktīva 75/319/EEK	1976. gada 21. novembris
Direktīva 78/420/EEK	—
Direktīva 83/570/EEK	1985. gada 31. oktobris
Direktīva 87/19/EEK	1987. gada 1. jūlijs
Direktīva 87/21/EEK	1987. gada 1. jūlijs 1992. gada 1. janvāris ⁽¹⁾
Direktīva 89/341/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/342/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/343/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 89/381/EEK	1992. gada 1. janvāris
Direktīva 91/507/EEK	1992. gada 1. janvāris ⁽²⁾ 1995. gada 1. janvāris ⁽³⁾
Direktīva 92/25/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/26/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/27/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/28/EEK	1993. gada 1. janvāris
Direktīva 92/73/EEK	1993. gada 31. decembris
Direktīva 93/39/EEK	1995. gada 1. janvāris ⁽⁴⁾ 1998. gada 1. janvāris ⁽⁵⁾
Direktīva 1999/82/EK	2000. gada 1. janvāris
Direktīva 1999/83/EK	2000. gada 1. marts
Direktīva 2000/38/EK	2001. gada 5. decembris

⁽¹⁾ Pārņemšanas termiņš, ko piemēro Grieķijai, Spānijai un Portugālei.

⁽²⁾ Izņemot Pielikuma II daļas A iedaļas 3.3. punktu.

⁽³⁾ Pārņemšanas termiņš, ko piemēro pielikuma II daļas A iedaļas 3.3. punktam.

⁽⁴⁾ Izņemot attiecībā uz 1. panta 6. punktu.

⁽⁵⁾ Pārņemšanas termiņš, ko piemēro 1. panta 7. punktam.

III PIELIKUMS
ATBILSTĪBAS TABULA

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
1. panta 1. līdz 3. punkts	1. panta 1. līdz 3. punkts										
1. panta 4. punkts			Pielikums	1. panta 1. un 2. punkts							
1. panta 5. punkts											1. pants
1. panta 6. līdz 9. punkts					1. panta 2. punkts						
1. panta 10. punkts						1. panta 1. punkts					
1. panta 11. līdz 16. punkts			29.b panta 1. daļa								
1. panta 17. un 18. punkts							1. panta 2. punkts				
1. panta 19. punkts								1. panta 2. punkta otrais teikums	1. panta 2. punkts		
1. panta 20. līdz 26. punkts											
1. panta 27. punkts			8. panta 1. punkts								
1. panta 28. punkts			10. panta 1. punkts								
2. pants	2. panta 1. punkts										
3. panta 1. un 2. punkts	1. panta 4. un 5. punkts										
3. panta 3. un 4. punkts	2. panta 3. punkta pirmais ievilkums										
	2. panta 3. punkta otrais un trešais ievilkums										
3. panta 5. punkts					1. panta 1. punkts						
3. panta 6. punkts						1. panta 2. punkts					
4. panta 1. punkts					1. panta 3. punkts						
4. panta 2. punkts						1. panta 3. punkts					

[illegible]

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
12. panta 2. un 3. punkts			2. pants								
13. pants											6. panta 1. un 2. punkts
14. panta 1. un 2. punkts											7. panta 1. un 4. punkts
14. panta 3. punkts											4. panta otrā daļa
15. pants											8. pants
16. pants											9. pants
17. pants	7. pants										
18. pants	7.a pants										
19. pants			4. pants								
20. pants			5. pants								
21. pants	4.b pants										
22. pants	10. panta 2. punkts										
23. pants	9.a pants										
24. pants	10. panta 1. punkts										
25. pants	9. pants										
26. pants	5. pants										
27. pants			8. pants								
28. panta 1. punkts			9. panta 3. punkts								
28. panta 2. punkts			9. panta 1. punkts								
28. panta 3. punkts			9. panta 2. punkts								
28. panta 4. punkts			9. panta 4. punkts								
29. pants			10. pants								
30. pants			11. pants								
31. pants			12. pants								
32. pants			13. pants								
33. pants			14. panta 1. punkts								
34. pants			14. panta 2. līdz 4. punkts								
35. pants			15. pants								

[illegible]

Šī direktīva	65/65/EEK	75/318/EEK	75/319/EEK	89/342/EEK	89/343/EEK	89/381/EEK	92/25/EEK	92/26/EEK	92/27/EEK	92/28/EEK	92/73/EEK
63. panta 1. punkts									4. panta 2. punkts		
63. panta 2. punkts									8. pants		
63. panta 3. punkts									10. panta 5. punkts		
64. pants									11. panta 1. punkts		
65. pants									12. pants		
66. pants					5. pants						
67. pants					6. panta 1. punkts						
68. pants											2. panta 2. punkts
69. pants											7. panta 2. un 3. punkts
70. pants								2. pants			
71. pants								3. pants			
72. pants								4. pants			
73. pants								5. panta 1. punkts			
74. pants								5. panta 2. punkts			
75. pants								6. panta 2. punkts			
76. pants							2. pants				
77. pants							3. pants				
78. pants							4. panta 1. punkts				
79. pants							5. pants				
80. pants							6. pants				
81. pants							7. pants				
82. pants							8. pants				
83. pants							9. pants				
84. pants							10. pants				
85. pants											9. pants
86. pants										1. panta 3. un 4. punkts	
87. pants										2. pants	
88. pants										3. panta 1. līdz 6. punkts	

89. pants												4. pants		
90. pants												5. pants		
91. pants												6. pants		
92. pants												7. pants		
93. pants												8. pants		
94. pants												9. pants		
95. pants												10. pants		
96. pants												11. pants		
97. panta 1. līdz 4. punkts												12. panta 1. un 2. punkts		
97. panta 5. punkts												12. panta 4. punkts		
98. pants												13. pants		
99. pants												14. pants		
100. pants												6. panta 3. punkts		
101. pants								29.e pants						
102. pants								29.a pants						
103. pants								29.c pants						
104. pants								29.d pants						
105. pants								29.f pants						
106. panta 1. punkts								29.g pants						
106. panta 2. punkts								29.b panta otrā daļa						
107. pants								29.h pants						
108. pants								29.i pants						
109. pants											3. panta 1. līdz 3. punkts			
110. pants											3. panta 4. punkts			
111. panta 1. punkts								26. panta pirmā un otrā daļa						
111. panta 2. punkts											4. panta 1. punkts			
111. panta 3. punkts								26. panta 3. daļa						

