

32001L0083

28.11.2001

EUROOPA ÜHENDUSTE TEATAJA

L 311/67

**EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/83/EÜ,
6. november 2001,
inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta**

EUROOPA PARLAMENT JA EUROOPA LIIDU NÕUKOGU,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut, eriti selle artiklit 95,

võttes arvesse komisjoni ettepanekut,

võttes arvesse majandus- ja sotsiaalkomitee arvamust, ⁽¹⁾

toimides asutamislepingu artiklis 251 sätestatud korras ⁽²⁾

ning arvestades järgmist:

- (1) Nõukogu 26. jaanuari 1965. aasta direktiivi 65/65/EMÜ ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, ⁽³⁾ nõukogu 20. mai 1975. aasta direktiivi 75/318/EMÜ ravimite kontrolliga seotud analüütilisi, farmakoloogilis-toksikoloogilisi ja kliinilisi standardeid ning protokolle käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta, ⁽⁴⁾ nõukogu 20. mai 1975. aasta direktiivi 75/319/EMÜ ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, ⁽⁵⁾ nõukogu 3. mai 1989. aasta direktiivi 89/342/EMÜ, millega laiendatakse direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning nähakse ette lisasätted, mis käsitlevad vaktsiinidest, toksiinidest või seerumitest ja allergeenidest koosnevaid immunoloogilisi ravimeid, ⁽⁶⁾ nõukogu 3. mai 1989. aasta direktiivi 89/343/EMÜ, millega laiendatakse direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning nähakse ette radiofarmatseutilisi preparaate käsitlevad lisasätted, ⁽⁷⁾ nõukogu 14. juuni 1989. aasta direktiivi 89/381/EMÜ, millega laiendatakse ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamist hõlmavate direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning nähakse ette erisätted

inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite kohta, ⁽⁸⁾ nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/25/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite hulgi-müügi kohta, ⁽⁹⁾ nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/26/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite tarnete liigituse kohta, ⁽¹⁰⁾ nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/27/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite markeerimise ja infolehtede kohta, ⁽¹¹⁾ nõukogu 31. märtsi 1992. aasta direktiivi 92/28/EMÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite reklaamimise kohta ⁽¹²⁾ ning nõukogu 22. septembri 1992. aasta direktiivi 92/73/EMÜ, millega laiendatakse ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamist puudutavate direktiivide 65/65/EMÜ ja 75/319/EMÜ reguleerimisala ning sätestatakse lisanormid homöopaatiliste ravimite kohta, ⁽¹³⁾ on sageli ja oluliselt muudetud. Selguse ja otstarbekuse huvides tuleks nimetatud direktiivid kodifitseerida ja ühtsesse teksti koon-dada.

- (2) Ravimite tootmist, turustamist ja kasutamist reguleerivate eeskirjade põhieesmärgiks peab olema rahvatervise kaitse.
- (3) See eesmärk tuleb saavutada vahenditega, mis ei takista ühenduse farmaatsiatööstuse ega ravimikaubanduse aren-gut.
- (4) Ühenduse ravimikaubandust häirivad teatavate siseriiklike õigusnormide vahelised lahknevused, eelkõige ravimeid (v.a toiduainete, loomasööda või hügieenivahendite hulka kuuluvaid aineid või ainete kombinatsioone) käsitlevate sätete vahelised lahknevused, mis otseselt mõjutavad sise-turu toimimist.
- (5) Seetõttu tuleb nimetatud takistused kõrvaldada; see eeldab asjakohaste sätete ühtlustamist.
- (6) Selleks et vähendada allesjäänud lahknevusi, tuleks juriidi-liste nõuete täitmise tagamiseks kehtestada ravimikontrolli eeskirjad ja täpsustada liikmesriikide pädevatele asutustele pandud ülesandeid.

⁽¹⁾ EÜT C 368, 20.12.1999, lk 3.

⁽²⁾ Euroopa Parlamendi 3. juuli 2001. aasta arvamus (Euroopa Ühen-duste Teatajas seni avaldamata) ja nõukogu 27. septembri 2001. aasta otsus.

⁽³⁾ EÜT 22, 9.2.1965, lk 369/65. Direktiivi on viimati muudetud direk-tiiviga 93/39/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 22).

⁽⁴⁾ EÜT L 147, 9.6.1975, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud komis-joni direktiiviga 1999/83/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 9).

⁽⁵⁾ EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13. Direktiivi on viimati muudetud komis-joni direktiiviga 2000/38/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 28).

⁽⁶⁾ EÜT L 142, 25.5.1989, lk 14.

⁽⁷⁾ EÜT L 142, 25.5.1989, lk 16.

⁽⁸⁾ EÜT L 181, 28.6.1989, lk 44.

⁽⁹⁾ EÜT L 113, 30.4.1992, lk 1.

⁽¹⁰⁾ EÜT L 113, 30.4.1992, lk 5.

⁽¹¹⁾ EÜT L 113, 30.4.1992, lk 8.

⁽¹²⁾ EÜT L 113, 30.4.1992, lk 13.

⁽¹³⁾ EÜT L 297, 13.10.1992, lk 8.

- (7) Ravimi selliseid omadusi nagu ohtlikkus ja ravi tõhusus saab kontrollida ainult nende omavahelises seoses ning sel-
lel on ainult suhteline tähtsus sõltuvalt teaduse arengust ja
ravimi ettenähtud kasutusotstarbest. Ravimi müügiloo
taotlusele peavad olema lisatud üksikasjad ja dokumendid,
millest nähtub, et ravimi tõhusus on suurem kui sellega
kaasnevad võimalikud ohud.
- (8) Ravimite kontrolli ja uuringute standardid ja protokollid
on tõhusaks vahendiks nende kontrollimisel ja seega rah-
vatervise kaitsmisel ning võivad hõlbustada ravimite lii-
kumist, kehtestades testide ja uuringute, toimikute koosta-
mise ning taotluste läbivaatamise suhtes kohaldatavad
ühtsed eeskirjad.
- (9) Kogemused on näidanud, et on soovitatav täpsemalt määrat-
leda need juhud, kui ei ole vaja esitada toksikoloogiliste ja
farmakoloogiliste testide ega kliiniliste uuringute tulemusi,
et saada luba lubatud ainega olemuselt samalaadse aine
jaoks, samal ajal tagades, et uuenduslikud ettevõtted ei satu
ebasoodsasse olukorda.
- (10) Avaliku korra huvides ei tohi inimestel ega loomadel teha
ilma mõjuva põhjuseta korduvteste.
- (11) Ühesuguste standardite ja protokollide vastuvõtmine liik-
mesriikides võimaldab pädevatel asutustel teha otsuseid
ühtsete testide ja kriteeriumide alusel, mis aitab vältida eri-
nevat hindamist.
- (12) Välja arvatud ravimite puhul, mille suhtes kohaldatakse
ühenduse tsentraliseeritud loaandmise korda, mis on keh-
testatud nõukogu 22. juuli 1993. aasta määrusega (EMÜ)
nr 2309/93, milles sätestatakse ühenduse kord inimtervis-
hoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise
ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravi-
mihindamisamet, ⁽¹⁾ peavad teiste liikmesriikide pädevad
asutused tunnustama ühe liikmesriigi pädeva asutuse antud
ravimi müügiluba, kui ei ole tõsist põhjust kahtlustada, et
asjaomasele ravimile müügiloo andmine võib ohustada
ravitervist. Kui liikmesriigid on eriarvamusel ravimi kvali-
teedi, ohutuse või tõhususe suhtes, tuleb seda teaduslikult
hinnata vastavalt ühenduse standardile, jõudes nimetatud
lahkarvamuse osas asjaomaste liikmesriikide suhtes sidu-
vale otsusele. Otsus tuleb vastu võtta kiirmenetluse korras,
mis tagab tiheda koostöö komisjoni ja liikmesriikide vahel.
- (13) Selleks tuleb eespool nimetatud määrusega (EMÜ)
nr 2309/93 asutatud Euroopa Ravimihindamisameti
juurde luua ravimpreparaatide komitee.
- (14) Käesolev direktiiv on oluline samm ravimite vaba liikumise
saavutamisel. Täiendavad meetmed võivad olla vajalikud
ravimpreparaatide vaba liikumist takistavate tõkete kõrval-
damiseks, võttes arvesse eelkõige eespool nimetatud ravim-
preparaatide komitee kogemusi.
- (15) Liikmesriigid peaksid süstemaatiliselt koostama hindamis-
aruanded kõikide lubatud ravimite kohta ja neid taotluse
korral omavahel vahetama, et paremini kaitsta ravigravist
ja vältida ravimite müügiloo taotluse uurimisel tarbetut
topelttööd. Lisaks sellele peaks liikmesriik suutma peatada
sellise ravimi loataotluse läbivaatamise, mida teises liikmes-
riigis samal ajal aktiivselt uuritakse, tunnustades kõnealuse
teise liikmesriigi otsust.
- (16) Pärast siseturu rajamist võib loobuda kolmandatest riiki-
dest imporditud ravimite kvaliteedi tagamise erikontrolli
nõudest ainult siis, kui ühendus on võtnud asjakohaseid
meetmeid tagamaks, et vajalik kontroll teostatakse ekspor-
diriigis.
- (17) On vaja vastu võtta immunoloogilisi ja homöopaatilisi
ravimeid, radiofarmatseutilisi preparaate ning inimverel ja
inimese vereplasmaal põhinevaid ravimeid käsitlevad erisät-
ted.
- (18) Radiofarmatseutilisi preparaate reguleerivate eeskirjade
puhul tuleb arvesse võtta nõukogu 3. sep-
tembri 1984. aasta direktiivi 84/466/Euratom (milles sätes-
tatakse arstlikule kontrollile või ravile allutatud isikute kiir-
guskaitse põhimetmed) ⁽²⁾ sätteid. Arvesse tuleks võtta ka
nõukogu 15. juuli 1980. aasta direktiivi 80/836/Euratom
(millega muudetakse direktiive, milles sätestatakse põhili-
sed ohutusnormid töötajate ja muu elanikkonna tervise
kaitsmiseks ioniseerivast kiirgusest tulenevate ohtude

⁽¹⁾ EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1. Määrust on muudetud komisjoni mää-
rusega (EÜ) nr 649/98 (EÜT L 88, 24.3.1998, lk 7).

⁽²⁾ EÜT L 265, 5.10.1984, lk 1. Direktiiv on alates 13. maist 2000 tun-
nistatud kehtetuks direktiiviga 97/43/Euratom (EÜT L 180, 9.7.1997,
lk 22).

eest), ⁽¹⁾ mille eesmärk on ära hoida töötajate või patsientide allutamine lubatust suurema või vajalikust kõrgema fooniga ioniseeriva kiirguse mõjule, eriti selle direktiivi artiklit 5c, mille alusel nõutakse eelnevat luba nii ravimitele radioaktiivsete ainete lisamiseks kui ka selliste ravimite importimiseks.

(19) Ühendus toetab täielikult Euroopa Nõukogu jõupingutusi edendada vere ja vereplasma vabatahtlikku ning tasuta annetamist, et saavutada kõikjal ühenduses verepreparaatidega omavarustatus ning kindlustada eetikapõhimõtete järgimine raviotstarbel kasutatavate inimpäritoluga ainete kauplemisel.

(20) Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust tagavaid eeskirju tuleb rakendada ühetaoliselt nii avalik-õiguslike kui ka eraõiguslike juriidiliste isikute suhtes ning kolmandatest riikidest imporditud vere ja vereplasma suhtes.

(21) Võttes arvesse homöopaatiliste ravimite eripära, näiteks nende väga väikest aktiivainete sisaldust ja raskust kohaldada nende suhtes tavapäraseid kliiniliste uuringutega seotud statistilisi meetodeid, on soovitatav näha ette registreerimise lihtsustatud erikord selliste homöopaatiliste ravimite jaoks, mis viiakse turule ilma ravimvormis esitatud ravinäidustusteta ja doosis, mis ei kujuta ohtu patsiendile.

(22) Ametlikus farmakopöas kirjeldatud ja homöopaatilisel viisil valmistatud antroposoofilisi ravimeid tuleb nende registreerimisel ja neile müügiloo andmisel käsitleda analoogselt homöopaatiliste ravimitega.

(23) Kõigepealt on soovitatav anda kõnealuste homöopaatiliste ravimite kasutajatele väga selge ülevaade nende preparaate homöopaatilisest mõjust ning kvaliteeti ja ohutust käsitlevad piisavad tagatised.

(24) Homöopaatiliste ravimite tootmist, kontrolli ja järelevalvet reguleerivad eeskirjad tuleb ühtlustada, et võimaldada ohutute ja kõrgekvaliteediliste ravimite ringlust ühenduses.

(25) Ravimite müügiluba reguleerivaid tavaeeskirju tuleks kohaldada ka selliste homöopaatiliste ravimite suhtes, mis

viiakse turule ravinäidustustega varustatult või sellist ohtu kujutavas vormis, mida on vaja tasakaalustada soovitava ravitoime saavutamiseks. Nimetatud ravimite ohutuse ja tõhususe saavutamiseks ettenähtud testide ja uuringute tulemuste hindamise erieeskirju peaksid kohaldama eelkõige homöopaatiatraditsioonidega liikmesriigid, tingimusel et nad teatavad sellest komisjonile.

(26) Selleks et soodustada ravimite liikumist ja vältida ühes liikmesriigis teostatava kontrolli kordamist teises liikmesriigis, tuleks sätestada nende tootmise, kolmandatest riikidest importimise ja sellega seotud lubade väljaandmise miinimumnõuded.

(27) Tuleks tagada, et liikmesriikides jälgiks ja kontrolliks ravimitootmist miinimumtingimustele vastava kvalifikatsiooniga isik.

(28) Enne immunoloogilisele ravimile või inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimile müügiloo andmist peab selle tootja tõestama, et suudab tagada kõikide partiide ühetaolisuse. Enne inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimile müügiloo andmist peab selle tootja tõestama ka seda, et suudab tehnoloogia arengutasemele vastavate võimaluste piires tagada, et ravimis ei esine spetsiifilist viiruslikku saastatust.

(29) Tuleks ühtlustada ravimite üldsusele tarnimist reguleerivad tingimused.

(30) Seoses sellega on ühenduse piires liikuvatel isikutel õigus kaasas kanda mõistlikus koguses isiklikuks otstarbeks seaduslikult omandatud ravimeid. Ühes liikmesriigis asuval isikul peab olema ka võimalus saada teisest liikmesriigist mõistlikus koguses isiklikuks otstarbeks ettenähtud ravimeid.

(31) Peale selle kohaldatakse määruse (EMÜ) nr 2309/93 alusel teatavate ravimite suhtes ühenduse müügiluba. Seoses sellega on vaja kehtestada ühenduse müügilooaga hõlmatud ravimite tarnete liigitus. Seepärast on oluline sätestada kriitერიумid, mille alusel ühenduse otsused tehakse.

(32) Seetõttu on asjakohane ühtlustada kõigepealt ravimite tarnete liigituse suhtes kohaldatavad ühenduse või asjaomaste liikmesriikide põhiprintsiibid, lähtudes sellekohastest Euroopa Nõukogu kehtestatud põhimõtetest ja ÜRO raames toimunud narkootilisi ja psühhotroopseid aineid käsitlevast ühtlustamistööst.

⁽¹⁾ EÜT L 246, 17.9.1980, lk 1. Direktiiv, mida on muudetud direktiiviga 84/467/Euratom (EÜT L 265, 5.10.1984, lk 4), on alates 13. maist 2000 tunnistatud kehtetuks direktiiviga 96/29/Euratom (EÜT L 314, 4.12.1996, lk 20).

- (33) Ravimite tarnimiseks liigitamist reguleerivad sätted ei riku retseptiravimite hüvitamist ega nende eest tasumist käsitlevaid siseriiklikke sotsiaalkindlustussüsteeme.
- (34) Paljud inimtervishoius kasutatavate ravimite hulgimüügiga seotud toimingud võivad samaaegselt hõlmata mitut liikmesriiki.
- (35) On vaja kontrollida kogu ravimimüügiahelat alates ravimite tootmisest või ühendusse importimisest kuni üldsusele tarnimiseni, et tagada nende säilitamine, transportimine ja käitlemine sobivates tingimustes. Sellekohaste nõuete vastuvõtmine hõlbustab oluliselt puudusega toodete turult kõrvaldamist ja võimaldab tõhustada toodete võltsimise vastast võitlust.
- (36) Ravimite hulgimüügiga tegelevatel isikutel peab olema eriluba. Nimetatud loa hankimisest peaksid olema vabastatud apteekrid ja isikud, kellel on luba müüa ravimeid üldsusele ja kes sellega tegelevad. Kogu ravimimüügiahela kontrollimiseks on siiski vaja, et apteekrid ja isikud, kellel on luba müüa ravimeid üldsusele, peaksid arvestust vastuvõetud preparaatidega seotud tehingute kohta.
- (37) Loa suhtes tuleb kehtestada teatud tingimused, mille täitmise tagamise eest vastutab asjaomane liikmesriik; kõik liikmesriigid peavad tunnustama teises liikmesriigis väljantud lubasid.
- (38) Teatud liikmesriigid kehtestavad apteekritele ravimeid tarnivatele hulgimüüjatele ja isikutele, kellel on luba müüa ravimeid üldsusele, teatud avaliku teenindamise kohustused. Nimetatud liikmesriigid peavad suutma kohaldada kõnealuseid kohustusi oma territooriumil asuvate hulgimüüjate suhtes. Nad peavad suutma kohaldada neid ka teiste liikmesriikide hulgimüüjate suhtes, tingimusel et nad ei kehtesta oma hulgimüüjate suhtes kohaldatavatest kohustustest rangemaid kohustusi ning et selliseid kohustusi võib pidada tervisekaitse seisukohalt põhjendatuks ja need on proportsionaalsed kaitse eesmärgiga.
- (39) Tuleks ette näha markeeringu ja infolehtede esitamise eeskirjad.
- (40) Kasutajatele antavat teavet reguleerivad sätted peaksid tagama kõrgetasemelise tarbijakaitse, et ravimeid oleks täieliku ja mõistetava teabe alusel võimalik kasutada nõuetekohaselt.
- (41) Käesolevale direktiivile vastava markeeringu ja infolehtedega varustatud ravimite turustamist ei tohiks keelata ega takistada nende markeeringu või infolehe tõttu.
- (42) Käesoleva direktiivi kohaldamine ei piira nende meetmete rakendamist, mis on vastu võetud kooskõlas nõukogu 10. septembri 1984. aasta direktiiviga 84/450/EMÜ, mis käsitleb eksitava reklaamiga seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamist. ⁽¹⁾
- (43) Kõik liikmesriigid on vastu võtnud ravimite reklaamimist käsitlevad veelgi täpsemad meetmed. Nimetatud meetmed on erinevad. Erinevused võivad mõjutada siseturu toimimist, kuna ühes liikmesriigis edastatud reklaamil võib olla mõju teistes liikmesriikides.
- (44) Nõukogu 3. oktoobri 1989. aasta direktiiviga 89/552/EMÜ (teleringhäälingutegevust käsitlevate liikmesriikide teatavate õigusnormide kooskõlastamise kohta) ⁽²⁾ on keelatud reklaamida televisioonis neid ravimeid, mis on selles liikmesriigis, kelle jurisdiktsiooni alla ringhäälinguorganisatsioon kuulub, kättesaadaval ainult arstiresepti alusel. See põhimõte tuleks muuta üldkohaldatavaks ja seda tuleks laiendada teistele meedialiikidele.
- (45) Isegi retseptita ravimite ülemäärane ja järelemõtlematu reklaamimine üldsusele võib kahjustada rahvatervist. Kui on lubatud üldsusele ravimeid reklaamida, peaks see vastama teatavatele määratletud kriteeriumidele.
- (46) Lisaks sellele tuleks keelata tasuta tootenäidiste jagamine üldsusele müügi edendamise eesmärgil.
- (47) Ravimite reklaamimine isikutele, kellel on õigus neid välja kirjutada või tarnida, täiendab neile kättesaadavat teavet. Samas peaks reklaamimine toimuma rangetel tingimustel ja seda tuleks tõhusalt kontrollida, tuginedes eelkõige Euroopa Nõukogus tehtud tööle.
- (48) Ravimite reklaamimist tuleks tõhusalt ja nõuetekohaselt kontrollida. Seoses sellega tuleks viidata direktiiviga 84/450/EMÜ kasutusele võetud järelevalvesüsteemidele.
- (49) Ravimiesindajatel on oluline osa ravimite müügi edendamisel. Seetõttu tuleks neile kehtestada teatavad kohustused, eelkõige kohustus anda ravimi omaduste kokkuvõtte inimesele, keda nad külastavad.

⁽¹⁾ EÜT L 250, 19.9.1984, lk 17. Direktiivi on muudetud direktiiviga 97/55/EÜ (EÜT L 290, 23.10.1997, lk 18).

⁽²⁾ EÜT L 298, 17.10.1989, lk 23. Direktiivi on muudetud direktiiviga 97/36/EÜ (EÜT L 202, 30.7.1997, lk 60).

- (50) Isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada, peavad suutma seda teha objektiivselt, ilma et neid mõjutaksid otsesed või kaudsed rahalised ahvatlused.
- (51) Teatud piiratud tingimustel peaks olema võimalik anda tasuta raviminäidiseid isikutele, kelle on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, et nad saaksid uute toodetega tutvuda ja omandaksid kogemusi nende kasutuse kohta.
- (52) Isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, peab olema ligipääs neutraalsele ja objektiivsele teabele turul kättesaadavate ravimite kohta. Liikmesriigid peavad võtma selleks kõik vajalikud meetmed sõltuvalt enda konkreetsest olukorrast.
- (53) Kõik ravimeid tootvad või importivad ettevõtjad peaksid kehtestama süsteemi tagamaks, et kogu ravimit käsitlev teave on vastavuses selle heakskiidetud kasutustingimustega.
- (54) Selleks et tagada kasutusel olevate ravimite jätkuv ohutus, tuleb ühenduse ravimiohutuse järelevalvesüsteeme kohandada pidevalt teaduse ja tehnika arenguga.
- (55) On vaja arvesse võtta ravimiohutuse järelevalvealaste mõistete, terminoloogia ja tehnoloogia arengu rahvusvahelisest ühtlustamisest tulenevaid muudatusi.
- (56) Üha sagedamini edastatakse ühenduses turustatavate ravimite kõrvaltoimeid käsitlevat teavet arvutivõrgu kaudu, mis peaks võimaldama pädevatel asutustel saada teavet samaaegselt.
- (57) Ühenduse huvides on tagada, et tsentraalselt lubatud ravimite ja muude menetluste alusel lubatud ravimite ohutuse järelevalvesüsteemid on üksteisega vastavuses.
- (58) Turule saadetatavate ravimite pideva ohutusjärelevalve eest peaksid vastutama eelkõige müügilubade omanikud.
- (59) Käesoleva direktiivi rakendamiseks vajalikud meetmed tuleks vastu võtta vastavalt nõukogu 28. juuni 1999. aasta otsusele 1999/468/EÜ, millega kehtestatakse komisjoni rakendusvolituste kasutamise menetlused. ⁽¹⁾

- (60) Komisjonile tuleks anda õigus muuta vajadusel I lisa vastavalt teaduse ja tehnika arengule.
- (61) Käesolev direktiiv ei mõjuta liikmesriikide kohustusi, mis on seotud II lisa B osas esitatud direktiivide ülevõtmise tähtaegadega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

I JAOTIS

MÕISTED

Artikkel 1

Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid.

1. Ravimpreparaat:

erinimetuse all ja eripakendis turustatav valmis ravim.

2. Ravim:

aine või ainekombinatsioon, mis on ette nähtud inimeste haiguste raviks või nende ärahoidmiseks.

Ravimina käsitletakse ka kõiki selliseid aineid või ainekombinatsioone, mida võib manustada inimestele meditsiiniliseks diagnoosimiseks või elutalitluse taastamiseks, korrigeerimiseks või modifitseerimiseks.

3. Aine:

mis tahes aine olenemata selle päritolust, mis võib olla:

— inimpäritolu, näiteks

inimveri ja inimverepreparaadid,

— loomne päritolu, näiteks

mikroorganismid, terved loomad, elundite osad, loomsed eritised, toksiidid, ekstraktid, verepreparaadid,

— taimne päritolu, näiteks

mikroorganismid, taimed, taimeosad, -eritised ja -ekstraktid,

— keemiline päritolu, näiteks

elemendid, looduslikult esinevad keemilised materjalid ning keemilise muundamise või sünteesi teel saadud keemiatooted.

⁽¹⁾ EÜT L 184, 17.7.1999, lk 23.

4. *Immunoloogiline ravim:*

vaktsiine, tokssiine, seerumeid või allergeenpreparaate sisaldavad ravimid;

- a) vaktsiinid, tokssiinid ja seerumid hõlmavad eelkõige järgmisi aineid:
 - i) aktiivse immuunsuse tekitamiseks kasutatavad ained, näiteks kooleravaktsiin, BCG, poliomüeliidivaktsiinid, rõugevaktsiin;
 - ii) immuunsus seisundi diagnoosimiseks kasutatavad ained, sh tuberkuliin ja tuberkuliin PPD, Schicki ja Dicki testideks vajalikud tokssiinid, brutselliin;
 - iii) passiivse immuunsuse tekitamiseks kasutatavad ained, nagu difteeria antitoksiin, rõugevastane globuliin, antilümfotsütaarne globuliin;
- b) *allergeenpreparaat* — ravim, mille otstarve on sedastada või vallandada spetsiifiline omandatud immunoloogiline vastureaktsioon allergeeni toimele.

5. *Homöopaatiline ravim:*

ravim, mis on valmistatud homöopaatilisteks algaineteks nimetatud preparaatidest, ainetest või ühenditest kooskõlas Euroopa farmakopöas või selle puudumisel liikmesriikides ametlikult kasutusel olevates farmakopöades kirjeldatud homöopaatilise tootmismeetodiga.

Homöopaatiline ravim võib koosneda ka mitmest komponendist.

6. *Radiofarmatseutiline preparaat:*

ravim, mis kasutusvalmina sisaldab üht või mitut meditsiiniliseks kasutamiseks mõeldud radionukliidi (radioaktiivset isotoopi).

7. *Radionukliidi generaator:*

süsteem, mis sisaldab kinnitatud emaradionukliidi, millest saadakse tütaradionukliidid, mis saadakse elueerimise või mõne muu meetodi abil ning kasutatakse ära radiofarmatseutilises preparaadis.

8. *Radionukliidide kompleks:*

preparaat, mis radiofarmatseutilise preparaadi lõppvormis — tavaliselt enne manustamist — taastatakse komponentidest või kombineeritakse radionukliididega.

9. *Radionukliidi eellane:*

mis tahes muu radionukliid, mis toodetakse teiste ainete radiomärgistamiseks enne nende ainete manustamist.

10. *Inimverest ja inimese vereplasmast saadud ravimid:*

vere koostisosadel põhinevad ravimid, mille on tööstuslikult valmistanud avalik-õiguslikud või eraõiguslikud juriidilised isikud ja mille hulka kuuluvad eelkõige inimpäritoluga albumiin, hüübimisfaktorid ja immunoglobuliinid.

11. *Kõrvaltoime:*

mürgine ja tahtmatu vastureaktsioon ravimi toimele, mis esineb inimeste haiguste profülaktikaks, diagnoosimiseks ja raviks või füsioloogiliste talitluste taastamiseks, korrigeerimiseks või modifitseerimiseks tavaliselt kasutatavate dooside puhul.

12. *Raske kõrvaltoime:*

surmaga lõppev, eluohtlik, patsiendi haiglaravi või selle pikendamist vajav, püsiv või tõsist invaliidsust või töövõimetust põhjustav või kaasasündinud väärarenguid/sünnidefekte põhjustav kõrvaltoime.

13. *Ootamatu kõrvaltoime:*

kõrvaltoime, mis oma olemuse, raskuse ja tagajärgede poolest ei ole kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega.

14. *Perioodilised ohutusaruanded:*

artiklis 104 nimetatud andmeid sisaldavad perioodilised aruanded.

15. *Loa saamisele järgnevad ohutusuuringud:*

vastavalt müügiloa tingimustele tehtud farmakoloogilis-epidemioloogiline või kliiniline uuring, mille eesmärk on tuvastada lubatud ravimiga seotud ohutegurid või määrata kindlaks nende ulatus.

16. *Ravimite liigtarvitamine:*

ravimite pidev või juhuslik tahtlik liigtarvitamine, millel on kahjulikud füüsilised või psüühilised tagajärjed.

17. Ravimite hulgimüük:

kõik toimingud, mis on seotud ravimite hankimise, säilitamise, tarnimise või eksportimisega, v.a ravimite tarnimine üldsusele. Toiminguid teostatakse koos tootjate või nende kauba hoiulevõtjate, importijate, muude hulgikaupmeestega või apteekrite ja isikutega, kes on volitatud ravimeid asjaomaste liikmesriikide üldsusele tarnima või kellel on sellekohane õigus.

18. Avaliku teenindamise kohustus:

hulgimüüjate kohustus tagada pidevalt konkreetse geograafilise piirkonna vajadustele vastav piisav ravimivalik ja tarnida nõutavad kogused väga lühikese ajaga kogu kõnealuse piirkonna ulatuses.

19. Ravimi retsept:

ravimi retsept, mille on välja andnud ravimite väljakirjutamisõigust omav vastava eriharidusega isik.

20. Ravimi nimetus:

ravimi väljamõeldud, üld- või teaduslik nimetus koos kaubamärgi või tootja nimega; väljamõeldud nimetus ei tohi segi minna üldnimetusega.

21. Üldnimetus:

Maaailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel tavapärane üldnimetus.

22. Ravimi toimeainekogus:

toimeainete kvantitatiivne sisaldus ühe doosiühiku kohta või mahu- või massiühiku kohta vastavalt doosile.

23. Esmapakend:

ravimiga vahetus kontaktis olev tootepakend või muu pakendiliik.

24. Välispakend:

pakend, mille sisse on asetatud esmapakend.

25. Markeering:

esma- või välispakendil esitatud teave.

26. Infoleht:

ravimiga kaasas olev leht, mis sisaldab kasutajale mõeldud teavet.

27. Amet:

määrusega (EMÜ) nr 2309/93 loodud Euroopa Ravimihindamisamet.

28. Oht rahvatervisele:

kõik ravimi kvaliteedi, ohutuse ja tõhususega seotud ohud.

II JAOTIS

REGULEERIMISALA

Artikkel 2

Käesoleva direktiivi sätteid kohaldatakse inimtervishoiu jaoks tööstuslikult toodetud ravimite suhtes, mida kavatsetakse turustada liikmesriikides.

Artikkel 3

Käesolevat direktiivi ei kohaldata:

1. ühe patsiendi jaoks apteegis arstiretsepti alusel valmistatud ravimi suhtes (üldtuntud kui ekstemporaalne ravim);
2. farmakopöa ettekirjutuste alusel apteegis valmistatud ja kõnealuse apteegi teenindada olevatele patsientidele otse tarnitava ravimi suhtes (üldtuntud kui seeriaviisiline ravim);
3. uurimis- ja arendusalasteks katsetusteks ettenähtud ravimite suhtes;
4. volitatud tootjale edasiseks töötlemiseks ettenähtud vahesaaduste suhtes;
5. kinniste kiirgusallikate kujul olevate radionukliidide suhtes;
6. inimpäritoluga täisvere, plasma või vererakkude suhtes.

Artikkel 4

1. Käesolev direktiiv ei piira mingil viisil ühenduse eeskirjade, millega reguleeritakse arstlikule kontrollile või ravile allutatud isikute kiirguskaitset, ega ühenduse eeskirjade, millega sätestatakse põhilised ohutusnormid töötajate ja muu elanikkonna tervise kaitseks ioniseerivast kiirgusest tulenevate ohtude eest, kohaldamist.

2. Käesolev direktiiv ei piira nõukogu 25. juuni 1986. aasta otsuse 86/346/EMÜ, millega on ühenduse nimel vastu võetud inimpäritoluga raviainete vahetamise Euroopa leping, ⁽¹⁾ kohaldamist.

3. Käesoleva direktiivi sätteid ei mõjuta liikmesriikide asutuste volitusi ravimihindade kindlaksmääramisel ega ravimite hõlmasel siseriiklike ravikindlustuskavade reguleerimisaslasse sanitaar-, majandus- ja sotsiaalingimuste alusel.

4. Käesolev direktiiv ei mõjuta selliste siseriiklike õigusaktide kohaldamist, millega keelatakse rasestumisvastaste vahendite või aborti esilekutsumiseks kasutatavate ravimite müük, tarnimine ja kasutamine või piiratakse seda. Liikmesriigid teatavad komisjonile asjakohastest siseriiklikest õigusaktidest.

Artikkel 5

Liikmesriigid võivad kooskõlas kehtivate õigusaktidega ja vastavalt erivajadustele jätta käesoleva direktiivi sätete reguleerimisalast välja ravimid, mida tarnitakse heauskselt tervishoiutöötaja ettekirjutuste kohaselt vormistatud omaalgatusliku tellimuse alusel ja mis on mõeldud kasutamiseks otseselt tema isiklikus vastutusalas olevatele üksikpatsientidele.

III JAOTIS

TURULEVIIMINE

1. PEATÜKK

Müügiluba

Artikkel 6

1. Liikmesriigi turul ei tohi turustada ühtegi ravimit, kui liikmesriigi pädevad asutused ei ole välja andnud müügiluba kooskõlas käesoleva direktiiviga või määrusega (EMÜ) nr 2309/93.

2. Lõikes 1 nimetatud luba on vaja ka radionukliidide generaatoritele ja komplektidele, radiofarmatseutiliste preparaatide eellas-tele ja tööstuslikult toodetud radiofarmatseutiliste preparaatidele.

Artikkel 7

Müügiluba ei nõuta radiofarmatseutilise preparaadi puhul, mille valmistab preparaat kasutav isik või asutus, kellel on siseriikliku õiguse alusel õigus kasutada selliseid ravimeid, kasutamise ajal

vastavalt tootja kasutusjuhendile selleks luba omavas tervishoiuasutuses ning eranditult kasutamiseks lubatud radionukliidide generaatorite, komplektide või eellaste alusel.

Artikkel 8

1. Selleks et saada määruse (EMÜ) nr 2309/93 reguleerimisaslasse mittekuuluva ravimi müügiluba, esitatakse avaldus asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

2. Müügiluba võib anda ainult ühenduses asuvalle taotlejale.

3. Avaldusele lisatakse järgmised andmed ja dokumendid, mis esitatakse kooskõlas I lisaga:

- a) taotleja ja vajaduse korral tootja nimi või ärinimi ja alaline elu- või asukoht;
- b) ravimi nimetus;
- c) ravimi kõikide komponentide kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed tavamõistelised andmed, v.a empiirilised keemilised valemid, ning Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus, kui see on olemas;
- d) tootmismeetodi kirjeldus;
- e) näidustused, vastunäidustused ja kõrvaltoimed;
- f) dosioloogia, ravimvorm, manustamisviis ja eeldatav säilimis-aeg;
- g) vajaduse korral kõikide ravimi säilitamisel, patsientidele manustamisel ja jäätmete kõrvaldamisel võetavate ettevaatus- ja ohutusabinõude põhjendused ning ravimiga kaasnevate võimalike keskkonnoahtude ilmingud;
- h) tootja kasutatud kontrollimeetodite kirjeldus (valmistoote ja selle komponentide kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs, eritestid, näiteks steriilsuse testid, pürogeensete ainete ja raske- metallide sisalduse testid, püsivustestid, bioloogilised ja mürgisuse testid, tootmisprotsessi vaheetapil teostatav kontroll);
- i) järgmiste testide ja uuringute tulemused:
 - füüsikalise-keemilised, bioloogilised ja mikrobioloogilised testid,
 - toksikoloogilised ja farmakoloogilised testid,
 - kliinilised uuringud;

⁽¹⁾ EÜT L 207, 30.7.1986, lk 1.

- j) ravimi omaduste kokkuvõtte kooskõlas artikliga 11, üks või mitu ravimi välis- või esmapakendi näidist või maketti koos infolehega;
- k) dokument selle kohta, et tootjal on õigus oma maal ravimeid valmistada;
- l) ravimi müügiloo koopia, mis on saadud teises liikmesriigis või kolmandas riigis, ning nende liikmesriikide loetelu, milles vaadatakse läbi käesoleva direktiivi kohaselt esitatud loataotlusi. Koopia ravimi omaduste kokkuvõttest, mille taotleja on esitanud kooskõlas artikliga 11 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 21. Infolehe koopia, mis on esitatud kooskõlas artikliga 59 või mille liikmesriigi pädevad asutused on heaks kiitnud vastavalt artiklile 61. Ühenduses või kolmandas riigis loa andmisest keeldumise otsuse üksikasjad ja selle põhjendused.
- ii) tuginedes üksikasjalikule teaduskirjandusele, et ravimi ühel või mitmel komponendil on hästi tõestatud meditsiiniline kasutus, tunnustatud tõhusus ja nõuetekohane ohutustase;
- iii) ravim on oma olemuselt sarnane ühenduses lubatud ravimiga, mis vastavalt kehtivatele ühenduse sätetele on saanud müügiloo vähemalt kuueks aastaks ja mida turustatakse liikmesriigis, kellele taotlus esitati. Nõukogu direktiivi 87/22/EMÜ⁽¹⁾ artikli 2 lõikes 5 sätestatud korras loa saanud kõrgtehnoloogiliste ravimite puhul pikendatakse nimetatud tähtaega kümne aastani. Liikmesriik võib pikendada kõnealust tähtaega kümne aastani ka ühe otsusega, mis hõlmab kõiki tema territooriumil turustatavaid ravimeid, kui seda peetakse vajalikuks tervisekaitse seisukohalt. Liikmesriigid ei pea kuue aasta pikkust tähtaega kohaldama pärast originaalravimit kaitsva patendi kehtivusaja lõppu.

Seda teavet ajakohastatakse regulaarselt.

Kui ravimit kavatakse kasutada teistsugusel raviotstarbel kui muid turustatavaid ravimeid või manustada teistmoodi või teistsugustes doosides, tuleb esitada asjakohaste toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ja/või kliiniliste uuringute tulemused;

Artikkel 9

Lisaks artiklis 8 ja artikli 10 lõikes 1 ettenähtud nõuetele sisaldab radionukliidi generaatori müügiloo taotlus ka järgmist teavet ja andmeid:

- süsteemi üldine kirjeldus ning süsteemi nende koostisosade üksikasjalik kirjeldus, mis võivad mõjutada tütar nukliidpreparaadi koostist või kvaliteeti,
- eluaadi või sublimaadi kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed.

- b) tuleb esitada toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ning kliiniliste uuringute tulemused, kuid ei ole vaja viidata igale üksikule komponendile, kui uued ravimid sisaldavad tuntud komponente, mida senini ei ole ravi otstarbel koos kasutatud.

2. I lisa kohaldatakse analoogia põhjal, kui vastavalt lõike 1 punkti a alapunktile ii esitatakse bibliograafilised viited trükis avaldatud andmetele.

Artikkel 11

Artikkel 10

1. Erandina artikli 8 lõike 3 punktist i ja ilma et see piiraks tööstus- ja kaubandusomandi kaitset käsitlevate seaduste kohaldamist:

- a) ei pea taotleja esitama toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ega kliiniliste uuringute tulemusi, kui ta suudab tõestada järgmist:
- i) ravim on oma olemuselt sarnane asjaomases liikmesriigis müügiloo saanud ravimiga ning originaalravimi müügiloo omanik on nõustunud oma ravimi toimikus sisalduvate toksikoloogiliste, farmakoloogiliste ja/või kliiniliste viidete kasutamisega kõnealuse taotluse läbivaatamisel, või

Ravimi omaduste kokkuvõtte sisaldab järgmist teavet.

1. Ravimi nimetus.
2. Toimeainete ja abiaine komponentide kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, kuivõrd see on oluline ravimi nõuetekohaseks manustamiseks. Kasutatakse tavapärast üldnimetust või keemilist kirjeldust.

⁽¹⁾ EÜT L 15, 17.1.1987, lk 38. Direktiiv on tunnistatud kehtetuks direktiiviga 93/41/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 40).

3. Ravimvorm.
4. Farmakoloogilised omadused ja raviks vajalikud farmakokineetilised andmed.
5. Kliinilised andmed:
 - 5.1. näidustused,
 - 5.2. vastunäidustused,
 - 5.3. kõrvaltoimed (esinemissagedus ja tõsidus),
 - 5.4. kasutamisega seotud eriettevaatusabinõud, immunoloogiliste ravimite puhul need eriettevaatusabinõud, mida peavad võtma selliseid ravimeid käitlevad ja patsientidele manustavad isikud, ning kõik patsiendi võetavad ettevaatusabinõud,
 - 5.5. kasutamine raseduse ja imetamise ajal,
 - 5.6. koosmõju teiste ravimitega ja muud koosmõju vormid,
 - 5.7. täiskasvanutele ja vajaduse korral lastele ettenähtud dosioloogia ning manustamismeetod,
 - 5.8. üledoos (sümptomid, tegutsemine hädaolukorras, antidoodid),
 - 5.9. erihoiatused,
 - 5.10. mõju sõiduki juhtimisele ja masinate kasutamisele.
6. Farmaatsiaalased andmed:
 - 6.1. põhilised kokkusobimatuse juhud,
 - 6.2. vajaduse korral ravimi säilimisaeg pärast selle kasutamiskõlblikuks muutmist või esmapakendi esmakordset avamist,
 - 6.3. säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud,
 - 6.4. esmapakendi liik ja sisu,
 - 6.5. vajaduse korral kasutamata ravimite või neist saadud jäätmematerjalide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusabinõud.
7. Müügiloo omaniku nimi või ärinimi ning alaline elu- või asukoht.
8. Kõik radiofarmatseutiliste preparaatide seadmise kiirguse dosimeetria üksikasjad.
9. Üksikasjalikud lisajuhised radiofarmatseutiliste preparaatide ekstemporaalse valmistamise ja kvaliteedikontrolli ning vajaduse korral maksimaalse hoidmisaja kohta, mille

kestel mis tahes vahepreparaat, näiteks eluaat, või kasutusvalmis ravimpreparaat vastab spetsifikaadile.

Artikkel 12

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et vajaliku tehnilise ja erialase kvalifikatsiooniga eksperdid koostaksid artikli 8 lõike 3 punktides h ja i ning artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktis ii loetletud dokumendid ja andmed enne nende pädevatele asutustele esitamist. Kõnealustele dokumentidele ja andmetele kirjutavad alla eksperdid.

2. Ekspertide kohustused sõltuvalt nende kvalifikatsioonist on järgmised:

- a) asjaomaste valdkondade alla kuuluvate ülesannete täitmine (analüüsimine, farmakoloogia ja analoogsed katseteadused, kliinilised uuringud) ning saadud tulemuste objektiivne (kvalitatiivne ja kvantitatiivne) hindamine;
- b) vaatluste kirjeldamine vastavalt I lisale ja eelkõige järgmiste asjaolude märkimine:
 - analüütik kontrollib, kas ravim vastab deklareeritud koostisele, esitades tootja poolt kasutatud kontrollimeetodide põhjendused,
 - farmakoloog või analoogsete katseoskustega spetsialist märgib ravimi mürgisuse ja vaadeldud farmakoloogilised omadused,
 - arst märgib selle, kas tal on õnnestunud välja selgitada sellist ravimi toimet isikutel, keda on kõnealuse ravimiga ravitud, mis vastab taotleja poolt artiklite 8 ja 10 kohaselt esitatud andmetele, ning selle, kas patsient talub ravimit hästi, samuti tema soovitatud doosid ning kõik vastunäidustused ja kõrvaltoimed;
- c) vajaduse korral artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktis ii nimetatud kirjanduse kasutamise põhjendamine.

3. Ekspertide üksikasjalikud aruanded moodustavad taotleja poolt pädevatele asutustele esitatavale taotlusele lisatud andmete ühe osa.

2. PEATÜKK

Homöopaatiliste ravimite suhtes kohaldatavad erisätted

Artikkel 13

1. Liikmesriigid tagavad, et ühenduses toodetud ja turule viidud homöopaatilised ravimid registreeritakse või neile antakse luba kooskõlas artiklitega 14, 15 ja 16, v.a ravimid, mis on

registreeritud või millele on antud luba siseriiklike õigusaktide alusel või enne 31. detsembrist 1993 (olenemata sellest, kas registrikannet või luba on pärast kõnealust kuupäeva uuendatud või mitte). Kõik liikmesriigid võtavad asjakohaselt arvesse teistes liikmesriikides varem tehtud registrikandeid või väljaantud lube.

2. Liikmesriik võib loobuda artiklis 14 nimetatud homöopaatiliste ravimite registreerimise lihtsustatud erikorra kehtestamisest. Liikmesriik teavitab sellest komisjoni. Asjaomane liikmesriik lubab kasutada oma territooriumil teistes liikmesriikides kooskõlas artiklitega 14 ja 15 registreeritud homöopaatilisi ravimeid.

Artikkel 14

1. Registreerimise lihtsustatud erikorda kohaldatakse ainult kõikidele järgmistele tingimustele vastavate homöopaatiliste ravimite suhtes:

- neid manustatakse suu kaudu või välispidiselt,
- ravimi markeeringust ega ühestki sellega seotud teabest ei ilmne erinäidustusi,
- ravimi ohutuse tagamiseks piisav lahjendusaste; eelkõige ei tohi ravim sisaldada rohkem kui üht kümnetuhandikku emalahusest või rohkem kui üht sajandikku väikseimast tavameditsiinis kasutatavast doosist selliste toimeainete puhul, mille olemasolu tavameditsiinis kasutatavas ravimis nõuab arstiresepti esitamist.

Liikmesriigid määravad registreerimise ajal kindlaks ravimi liigituse selle apteegist väljastamisel.

2. Artikli 4 lõikega 4, artikli 17 lõikega 1 ning artiklitega 22–26, 112, 116 ja 125 ettenähtud kriteeriume ja protseduureegleid kohaldatakse analoogia põhjal homöopaatiliste ravimite registreerimise lihtsustatud erikorra suhtes, v.a ravimi tõhususe tõendamise.

3. Käesoleva artikli lõike 1 kohaselt registreeritud või vastavalt asjaoludele artikli 13 lõike 2 kohaselt lubatud homöopaatiliste ravimite tõhusust ei ole vaja tõendada.

Artikkel 15

Registreerimise lihtsustatud erikorra kohaldamise taotlus võib hõlmata mitut ühest ja samast homöopaatilisest algainest saadud ravimit. Taotlusele lisatakse järgmised dokumendid, mis tõestavad eelkõige asjaomaste preparaatide farmaatsiaalast kvaliteeti ja kõikide partide ühetaolisust:

- homöopaatilise algaine või homöopaatiliste algainete teaduslik või mõni muu farmakopöas esitatud nimetus, registrisse kantavad erinevad manustamisviisid, ravimvormid ja lahjendusaste,
- toimik, milles kirjeldatakse homöopaatilise algaine või homöopaatiliste algainete saamist ja kontrollimist ning milles on piisava kirjanduse abil tõestatud selle aine või nende ainete homöopaatiline olemus,
- kõikide ravimvormide tootmis- ja kontrollidokumendid ning lahjendamise- ja potentseerimisviiside kirjeldus,
- asjaomase ravimi tootmisluba,
- koopia sama ravimi kohta teistes liikmesriikides tehtud registrikannetest või väljaantud lubadest,
- üks või mitu registreeritava ravimi välis- ja esmapakendi näidist või maketti,
- ravimi püsivust käsitlevad andmed.

Artikkel 16

1. Homöopaatilistele ravimitele, v.a artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimid, antakse luba ja neid markeeritakse vastavalt artiklitele 8, 10 ja 11.

2. Liikmesriik võib kehtestada või säilitada oma territooriumil homöopaatiliste ravimite, v.a artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimide, toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ning kliiniliste uuringute erieeskirjad kooskõlas kõnealuses liikmesriigis kohaldatavate homöopaatia põhimõtete ja -näitajatega.

Sel juhul teavitab asjaomane liikmesriik komisjoni kehtivatest erieeskirjadest.

3. IX jaotist kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes, v.a artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimid.

3. PEATÜKK

Müügiloaga seotud menetlused

Artikkel 17

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed, et tagada ravimile müügiloa andmise menetluse lõpetamine 210 päeva jooksul alates nõuetekohase taotluse esitamisest.

2. Kui liikmesriik avastab, et kõnealuse ravimi loataotlust uuritakse juba aktiivselt teises liikmesriigis, võib ta teha otsuse taotluse üksikasjaliku läbivaatamise peatamise kohta, et oodata ära teises liikmesriigis artikli 21 lõike 4 kohaselt koostatud hindamisaruanne.

Asjaomane liikmesriik teavitab teist liikmesriiki ja taotlejat oma otsusest peatada kõnealuse taotluse üksikasjalik läbivaatamine. Niipea kui taotlus on läbi vaadatud ja otsus tehtud, edastab teine liikmesriik asjaomasele liikmesriigile hindamisaruande koopia.

Artikkel 18

Kui liikmesriigile teatatakse vastavalt artikli 8 lõike 3 punktile l, et teine liikmesriik on andnud loa ravimile, mille kohta on esitatud taotlus asjaomases liikmesriigis, esitab ta viivitamata loa andnud liikmesriigi pädevatele asutustele taotluse edastada talle artikli 21 lõikes 4 nimetatud hindamisaruanne.

90 päeva jooksul pärast hindamisaruande saamist tunnustab asjaomane liikmesriik esimese liikmesriigi otsust ja heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtet või kohaldab artiklites 29–34 sätestatud korda, kui on alust arvata, et kõnealuse ravimi lubamine võib ohustada rahvatervist.

Artikkel 19

Selleks et vaadata läbi artikli 8 ja artikli 10 lõike 1 kohaselt esitatud taotlus, toimib liikmesriigi pädev asutus järgmiselt:

1. ta peab veenduma, et taotluse tõendamiseks esitatud andmed vastavad artiklile 8 ja artikli 10 lõikele 1, ning kontrollima, et ravimite müügiloa väljaandmise tingimused on täidetud;
2. ta võib esitada ravimi, selle lähteained ja vajaduse korral vahe- ja lõppsaadused või muud koostisained kontrollimiseks riiklikule või selleks määratud laborile, tagamaks et tootja kohaldatavad kontrollimeetodid, mida on kirjeldatud taotlusele lisatud andmetes vastavalt artikli 8 lõike 3 punktile h, on rahuldavad;
3. ta võib vajaduse korral nõuda taotlejalt taotlusele lisatud andmete täendamist artikli 8 lõikes 3 ja artikli 10 lõikes 1 loetletud asjaolude osas. Kui pädev asutus kasutab seda võimalust, pikendatakse artikliga 17 kehtestatud tähtaega, kuni vajalikud

lisaandmed on esitatud. Samuti pikendatakse tähtaegu ulatuses, mis on taotlejale lubatud suulise või kirjaliku selgituse ettevalmistamiseks.

Artikkel 20

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et:

- a) pädevad asutused kontrollivad, et kolmandatest riikidest tulevate ravimite tootjad ja importijad on võimelised tootma vastavalt artikli 8 lõike 3 punktis d esitatud andmetele ja/või teostama kontrolli kooskõlas meetoditega, mida on kirjeldatud artikli 8 lõike 3 punkti h kohasele taotlusele lisatud andmetes;
- b) pädevad asutused võivad õigustatud erandjuhtudel lubada, et kolmandatest riikidest tulevate ravimite tootjate ja importijate puhul teostavad teatavaid punktis a nimetatud tootmis- ja/või kontrollietappe kolmandad isikud; sellistel juhtudel teostavad pädevad asutused kontrolli määratud ettevõttes.

Artikkel 21

1. Kui müügiluba on välja antud, teatavad asjaomase liikmesriigi pädevad asutused loa omanikule heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtte.

2. Pädevad asutused võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et kokkuvõttes esitatud andmed on vastavuses müügiloa väljaandmise ajal või pärast seda heakskiidetud andmetega.

3. Pädevad asutused edastavad ametile müügiloa koopia ja ravimi omaduste kokkuvõtte.

4. Pädevad asutused koostavad asjaomase ravimi hindamisaruande ning analüütiliste ja farmakoloogilis-toksikoloogiliste testide ja kliiniliste uuringute tulemusi käsitleva toimiku selgitused. Hindamisaruannet ajakohastatakse, kui saadakse uut teavet, mis on oluline asjaomase ravimi kvaliteedi, ohutuse või tõhususe hindamise seisukohalt.

Artikkel 22

Erandlikel asjaoludel võib anda loa pärast taotlejaga konsulteerimist sõltuvalt teatavatest erikohustustest:

- täiendavate uuringute teostamine pärast loa andmist,
- ravimi kõrvaltoimetest teatamine.

Selliseid erandlikke otsuseid võib vastu võtta ainult objektiivsetel ja kontrollitavatel põhjustel ja nende aluseks on üks I lisa 4. osa jaotises G nimetatud põhjustest.

Artikkel 23

Loa omanik peab pärast selle väljaandmist võtma artikli 8 lõike 3 punktidega d ja h ettenähtud tootmis- ja kontrollimeetodite puhul arvesse teaduse ja tehnika arengut ning tegema muudatusi, mis on vajalikud ravimi tootmiseks ja kontrollimiseks üldtunnustatud teaduslikel meetoditel.

Nimetatud muudatused kiidab heaks asjaomase liikmesriigi pädev asutus.

Artikkel 24

Luba kehtib viis aastat ja seda uuendatakse viie aasta kaupa, kui müügiloa omanik esitab taotluse vähemalt kolm kuud enne loa kehtivusaja lõppu ja kui pädev asutus on kontrollinud toimikut, mis sisaldab eelkõige uusimaid üksikasju ravimiohutuse järelevalve kohta ja muud ravimi kontrollimisega seotud teavet.

Artikkel 25

Luba ei mõjuta ravimi tootja ega vajaduse korral selle omaniku tsiviil- ja kriminaalvastutust.

Artikkel 26

Müügiloa andmisest keeldutakse, kui pärast artiklis 8 ja artikli 10 lõikes 1 loetletud andmete ja dokumentide kontrollimist selgub, et:

- a) ravim on kahjulik tavapärastes kasutustingimustes,
- b) ravim ei ole tõhus või taotleja ei ole seda piisavalt põhjendanud,
- c) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele.

Loataotlus lükatakse tagasi ka siis, kui taotlusega koos esitatud andmed ja dokumendid ei vasta artiklile 8 ega artikli 10 lõikele 1.

4. PEATÜKK

Lubade vastastikune tunnustamine

Artikkel 27

1. Selleks et liikmesriikidel oleks lihtsam võtta vastu ravimite lubamist käsitlevaid ühiseid otsuseid ravimi kvaliteedi, ohutuse ja

tõhususe teaduslike kriteeriumide alusel ning sellega saavutada ravimite vaba liikumine ühenduses, luuakse ravimpreparaatide komitee, edaspidi "komitee". Komitee on ameti üks osa.

2. Lisaks muudele ühenduse õigusega komiteele pandud ülesannetele vaatab ta läbi kõik müügilubade andmise, muutmise, peatamise või tühistamisega seotud küsimused, mis on esitatud kooskõlas käesoleva direktiiviga.

3. Komitee võtab vastu oma töökorra.

Artikkel 28

1. Enne müügiloa tunnustamise taotluse esitamist teatab taotluse aluseks oleva loa omanik loa välja andnud liikmesriigile (edaspidi "referentliikmesriigile"), et taotlus esitatakse vastavalt käesolevale direktiivile, ning teavitab teda kõikidest algtoimikusse tehtud lisandustest; kõnealune liikmesriik võib nõuda, et taotleja esitaks kõik toimikute identseuse kontrollimiseks vajalikud andmed ja dokumendid.

Peale selle taotleb loa omanik referentliikmesriigilt asjaomase ravimi hindamisaruande koostamist või vajaduse korral olemasoleva aruande ajakohastamist. Kõnealune liikmesriik koostab hindamisaruande või ajakohastab seda 90 päeva jooksul pärast taotluse saamist.

Samal ajal kui taotlus esitatakse kooskõlas lõikega 2, edastab referentliikmesriik asjaomase liikmesriigi või asjaomaste liikmesriikide taotlusel hindamisaruande.

2. Selleks et üks või mitu liikmesriiki tunnustaks käesolevas peatükis sätestatud korra kohaselt ühes liikmesriigis väljaantud müügiluba, esitab loa omanik asjaomase liikmesriigi või asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele taotluse ning artiklis 8, artikli 10 lõikes 1 ja artiklis 11 nimetatud andmed ja dokumendid. Ta kontrollib, et toimik oleks identne referentliikmesriigis heakskiidetud toimikuga, või näitab ära kõik selle võimalikud lisandused ja muudatused. Viimasel juhul tõendab ta, et tema artikli 11 kohaselt esitatud ravimi omaduste kokkuvõte on identne referentliikmesriigis vastavalt artiklile 21 aktsepteeritud kokkuvõttega. Lisaks sellele tõendab ta, et kõik menetluse ühe osana esitatud toimikud on identsed.

3. Müügiloa omanik teatab ametile taotlusest, asjaomastest liikmesriikidest ja taotluse esitamise kuupäevadest ning saadab talle referentliikmesriigis antud loa koopia. Ta saadab ametile ka kõikide teistes liikmesriikides asjaomasele ravimile antud lubade koopiaid ja märgib ära, kas mõni loataotlus on mõnes teises liikmesriigis hetkel läbivaatamisel.

4. Kui tegemist ei ole artikli 29 lõikega 1 ettenähtud erandjuhu-
ga, tunnustavad liikmesriigid referentliikmesriigis antud müügi-
luba 90 päeva jooksul pärast taotluse ja hindamisaruande saamist.
Nad teavitavad sellest esmaloo andnud referentliikmesriiki, teisi
taotlusega seotud liikmesriike, ametit ja müügiloa omanikku.

Artikkel 29

1. Kui liikmesriigil on põhjust arvata, et asjaomase ravimi müü-
giluba võib ohustada rahvatervist, teavitab ta sellest viivitamata
taotlejat, esmaloo andnud referentliikmesriiki, teisi taotlusega seo-
tud liikmesriike ja ametit. Liikmesriik esitab üksikasjalikud põh-
jendused ja märgib, milliste meetmetega oleks võimalik taotluses
esinevaid vigu parandada.

2. Kõik asjaomased liikmesriigid annavad oma prima, et saavu-
tada kokkulepe taotluse suhtes võetavate meetmete osas. Nad
annavad taotlejale võimaluse avaldada oma arvamust suuliselt või
kirjalikult. Kui liikmesriigid ei ole saavutanud kokkulepet artik-
li 28 lõikes 4 nimetatud tähtaja jooksul, suunavad nad küsimuse
viivitamata ametile, et komitee saaks kohaldada artiklis 32 sätes-
tatud korda.

3. Asjaomased liikmesriigid esitavad komiteele artikli 28 lõikes 4
nimetatud tähtaja jooksul üksikasjaliku ülevaate küsimustest, mil-
les nad ei ole suutnud kokkulepet saavutada, ja lahkarmuste
põhjused. Taotleja saab kõnealuse teabe koopia.

4. Kui taotlejale on teatatud küsimuse suunamisest komiteele,
edastab ta sellele viivitamata artikli 28 lõikes 2 nimetatud and-
mete ja dokumentide koopia.

Artikkel 30

Kui ühe ravimi kohta on esitatud mitu artikli 8, artikli 10 lõike 1
ja artikli 11 kohast müügiloa taotlust ning kui liikmesriigid on
vastu võtnud erinevad kõnealuse ravimi lubamist või selle loa
peatamist või tühistamist käsitlevad otsused, võib liikmesriik,
komisjon või müügiloa omanik suunata küsimuse komiteele
artiklis 32 sätestatud korra kohaldamiseks.

Asjaomased liikmesriigid, müügiloa omanik või komisjon
määratlevad selgelt komiteele arutamiseks suunatud küsimuse ja
teavitavad sellest vajaduse korral loa omanikku.

Liikmesriik ja müügiloa omanik edastavad komiteele kogu
kõnealuse küsimusega seotud olemasoleva teabe.

Artikkel 31

Liikmesriigid, komisjon või müügiloa taotleja või selle omanik
võivad ühenduse huvidega seotud erijuhtudel suunata küsimuse
komiteele artiklis 32 sätestatud korra kohaldamiseks enne
müügiloa taotlust, peatamist või tühistamist või müügiloa
tingimuste vajalikuks peetavaid muudatusi käsitleva otsuse
tegemist, pidades silmas eelkõige IX jaotise kohaselt kogutud
teavet.

Asjaomased liikmesriigid või komisjon määratlevad selgelt
komiteele arutamiseks suunatud küsimuse ja teavitavad sellest loa
omanikku.

Liikmesriigid ja müügiloa omanik edastavad komiteele kogu
kõnealuse küsimusega seotud olemasoleva teabe.

Artikkel 32

1. Kui osutatakse käesolevas artiklis määratletud korrale, arutab
komitee asjaomast küsimust ja esitab põhjendatud arvamuse 90
päeva jooksul alates küsimuse esitamise kuupäevast.

Artiklite 30 ja 31 kohaselt komiteele esitatud juhtudel võib kõne-
alust tähtaega pikendada 90 päeva võrra.

Kiireloomulistel juhtudel võib komitee esimehe ettepanekul
kokku leppida lühema tähtaja.

2. Komitee võib küsimuse arutamiseks nimetada ühe oma liik-
metest ettekandjaks. Komitee võib nimetada ka sõltumatuid eks-
perte eriküsimustes nõustamiseks. Ekspertide nimetamisel mää-
ratleb komitee nende ülesanded ja täpsustab töö lõpuleviimise
tähtaja.

3. Artiklites 29 ja 30 nimetatud juhtudel annab komitee enne
oma arvamuse avaldamist müügiloa omanikule võimaluse kirja-
like või suuliste selgituste esitamiseks.

Artiklis 31 nimetatud juhtudel võidakse müügiloa omanikult
paluda suulisi või kirjalikke selgitusi.

Komitee võib vajaduse korral kutsuda mõnda teist isikut esitama
küsimusega seotud teavet.

Komitee võib pikendada lõikes 1 nimetatud tähtaega, et müügi-
loa omanik saaks oma selgitusi ette valmistada.

4. Amet teavitab müügiloa omanikku viivitamata järgmistest
komitee arvamustest:

— taotlus ei vasta loaandmise kriteeriumidele,

Artikkel 34

— taotleja poolt artikli 11 kohaselt esitatud kokkuvõtet ravimi omaduste kohta tuleks muuta,

1. Lõppotsus taotluse kohta võetakse vastu artikli 121 lõikes 2 ettenähtud korras.

— loa andmine eeldab teatud ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise seisukohalt oluliseks peetavate tingimuste, sh ravimiohutuse järelevalvega seotud tingimuste täitmist,

2. Artikli 121 lõike 1 kohaselt asutatud alalise komitee töökorda kohandatakse, pidades silmas komiteele käesoleva peatükiga antud ülesandeid.

— müügiluba tuleks peatada, muuta või tühistada.

Need kohandused hõlmavad järgmist:

Müügiloa omanik võib 15 päeva jooksul pärast arvamuse saamist teatada ametile kirjalikult oma kavatsusest see vaidlustada. Sel juhul edastab ta 60 päeva jooksul pärast arvamuse saamist ametile vaidlustamise üksikasjalikud põhjendused. Komitee kaalub 60 päeva jooksul pärast põhjenduste saamist, kas arvamus tuleks läbi vaadata; vaidlustamise kohta vastuvõetud otsused lisatakse lõikes 5 nimetatud hindamisaruandele.

— alalise komitee arvamus esitatakse kirjalikult, välja arvatud artikli 33 kolmandas lõigus nimetatud juhud,

— iga liikmesriik võib vähemalt 28 päeva jooksul esitada komisjoni otsuse eelnõu kohta kirjalikke tähelepanekuid,

5. Amet edastab liikmesriikidele, komisjonile ja müügiloa omanikule komitee lõpliku arvamuse 30 päeva jooksul pärast selle vastuvõtmist koos aruandega, milles kirjeldatakse ravimi hindamist ja esitatakse komitee otsuste põhjendused.

— iga liikmesriik võib kirjalikult nõuda otsuse eelnõu arutamist alalises komitees, esitades selleks üksikasjalikud põhjendused.

Kui asjaomase ravimi turustamiseks on otsustatud anda luba või juba antud loa kehtivust pikendada, lisatakse arvamusele järgmised dokumendid:

Kui komisjoni arvates tõstatavad liikmesriigi kirjalikud tähelepanekud uusi ja olulisi teaduslikku või tehnilist laadi küsimusi, millele ameti arvamuses ei ole tähelepanu pööratud, peatab esimees menetluse ja suunab taotluse edasiseks arutamiseks tagasi ametile.

a) artiklis 11 nimetatud ravimi omaduste kokkuvõtte kava;

Komisjon võtab käesoleva lõike rakendamiseks vajalikud sätted vastu artikli 121 lõikes 2 sätestatud korras.

b) kõik loa andmist mõjutavad tingimused vastavalt lõikele 4.

3. Lõikes 1 nimetatud otsus adresseeritakse küsimusega seotud liikmesriikidele ja sellest teatatakse müügiloa omanikule. Liikmesriigid annavad või tühistavad müügiloa või teevad selle tingimustesse otsusele vastavad vajalikud muudatused 30 päeva jooksul pärast teate saamist. Nad teatavad sellest komisjonile ja ametile.

Artikkel 33

Komisjon valmistab 30 päeva jooksul pärast arvamuse saamist ette taotlust käsitleva otsuse eelnõu, võttes arvesse ühenduse õigust.

Artikkel 35

Kui otsuse eelnõuga nähakse ette müügiloa andmine, lisatakse ka artikli 32 lõike 5 punktides a ja b nimetatud dokumendid.

1. Müügiloa omanik esitab käesoleva peatüki sätete kohaselt antud loa muutmist käsitleva taotluse kõikidele liikmesriikidele, kes on asjaomasele ravimile müügiloa andnud.

Kui otsuse eelnõu ei ole erandlikult ameti arvamusega kooskõlas, lisab komisjon ka erisuste üksikasjalikud põhjendused.

Komisjon kehtestab ametiga konsulteerides müügiloa tingimuste muudatuste läbivaatamiseks vajaliku korra.

Otsuse eelnõu edastatakse liikmesriikidele ja taotlejale.

Kord hõlmab teatamissüsteemi või haldusmenetlusi, mis käsitlevad vähemtähtsaid muudatusi ja milles määratletakse täpselt "vähemtähtsa muudatuse" mõiste.

Komisjon võtab selle korra vastu rakendusmäärusena artikli 121 lõikes 2 sätestatud korras.

2. Komisjonile lahendamiseks esitatud vaidluste korral kohaldatakse müügilubade muudatuste suhtes analoogia põhjal artiklites 32, 33 ja 34 ettenähtud korda.

Artikkel 36

1. Kui liikmesriik leiab, et rahvatervise kaitse huvides on vaja muuta käesoleva peatüki sätete kohaselt antud müügiluba või see peatada või tühistada, suunavad asjaomased liikmesriigid küsimuse viivitamata ametile artiklites 32, 33 ja 34 ettenähtud korra kohaldamiseks.

2. Liikmesriik võib erandjuhtudel, kui rahvatervise kaitsmiseks on vaja kiiresti tegutseda, peatada oma territooriumil asjaomase ravimi turustamise ja kasutamise kuni lõpliku otsuse tegemiseni, ilma et see piiraks artikli 31 sätete kohaldamist. Ta teavitab komisjoni ja teisi liikmesriike oma tegevuse põhjustest hiljemalt järgmisel tööpäeval.

Artikkel 37

Artikleid 35 ja 36 kohaldatakse analoogia põhjal ravimite suhtes, millele liikmesriigid on direktiivi 87/22/EMÜ artikli 4 kohaselt esitatud komitee arvamuse alusel andnud loa enne 1. jaanuari 1995.

Artikkel 38

1. Amet avaldab iga-aastase aruande käesolevas peatükis ettenähtud korra toimimise kohta ning saadab selle Euroopa Parlamendile ja nõukogule teadmiseks.

2. Komisjon avaldab 1. jaanuariks 2001 käesolevas peatükis ettenähtud korra toimimise üksikasjaliku ülevaate ja teeb ettepaneku selle parandamiseks vajalike muudatuste kohta.

Nõukogu teeb otsuse asutamislepinguga ettenähtud tingimustel komisjoni ettepaneku kohta ühe aasta jooksul alates selle esitamisest.

Artikkel 39

Artiklite 27-34 sätteid ei kohaldata artikli 16 lõikes 2 nimetatud homöopaatiliste ravimite suhtes.

IV JAOTIS

TOOTMINE JA IMPORTIMINE

Artikkel 40

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimite tootmine nende territooriumil toimuks loa alusel. Tootmisloa on vaja sellest hoolimata, et toodetud ravimit kavatsetakse eksportida.

2. Lõikes 1 nimetatud luba on vaja nii täieliku ja osalise tootmise jaoks kui ka osadeks jagamise, pakkimise ja esitlemise eri protsesside jaoks.

Luba ei ole vaja valmistamise, osadeks jagamise, pakendi muutmise või esitlemise jaoks, kui seda teevad apteegist ravimeid väljastavad apteekrid või liikmesriikides selleks volitatud isikud ainult jaemüügi vormis.

3. Lõikes 1 nimetatud luba on vaja ka kolmandatest riikidest liikmesriiki importimise korral; käesolevat jaotist ja artiklit 118 kohaldatakse samadel alustel sellise impordi ja tootmise suhtes.

Artikkel 41

Tootmisloa saamiseks peab taotleja täitma vähemalt järgmised nõuded:

- a) kindaks määrama toodetavad või imporditavad ravimid ja ravimvormid ning nende tootmis- ja/või kontrollikoha;
- b) tema käsutuses peavad olema eespool nimetatud tootmiseks või importimiseks sobivad ja piisavad ruumid, tehnilised seadmed ja kontrollivahendid, mis vastavad asjaomase liikmesriigi poolt kooskõlas artikliga 20 ravimite tootmisele, kontrollile ja säilitamisele kehtestatud juriidilistele nõuetele;
- c) tema teenistuses peab olema vähemalt üks artikli 48 kohase kvalifikatsiooniga asjatundja.

Taotleja esitab oma taotluses eespool nimetatud nõuete täitmist tõendavad dokumendid.

Artikkel 42

1. Liikmesriigi pädev asutus annab välja tootmisloa alles pärast seda, kui tema esindajad on kontrollinud artikli 41 kohaselt esitatud andmete õigsust.

2. Selleks et tagada artiklis 41 nimetatud nõuete täitmine, võidakse seada tingimuseks, et loa andmisel või hiljem peavad olema täidetud teatavad kohustused.

3. Luba kohaldatakse ainult taotluses kindlaksmääratud ruumide, ravimite ja ravimvormide suhtes.

Artikkel 43

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et tootmisloa andmisele ei kulu rohkem kui 90 päeva alates päevast, mil pädev asutus taotluse sai.

Artikkel 44

Kui tootmisloa omanik taotleb artikli 41 esimese lõigu punktides a ja b nimetatud andmete muutmist, ei kulu taotluse menetlemisele rohkem kui 30 päeva. Erandjuhtudel võib seda ajavahemikku pikendada 90 päevani.

Artikkel 45

Liikmesriigi pädev asutus võib nõuda taotlejalt täiendavat teavet artikli 41 kohaselt esitatud andmete ja artiklis 48 nimetatud asjatundja kohta; kui asjaomane pädev asutus kasutab kõnealust õigust, peatatakse artiklites 43 ja 44 nimetatud tähtaegade kohaldamine, kuni vajalikud täiendavad andmed on esitatud.

Artikkel 46

Tootmisloa omanik on kohustatud vähemalt järgmiseks:

- a) tema teenistuses peab olema asjaomases liikmesriigis tootmise ja kontrolli suhtes kehtivatele juriidilistele nõuetele vastav personal;
- b) realiseerima lubatud ravimeid ainult kooskõlas asjaomaste liikmesriikide õigusaktidega;
- c) teavitama pädevat asutust eelnevalt kõikidest muudatustest, mida ta soovib teha artikli 41 kohaselt esitatud andmetesse; pädevale asutusele teatatakse igal juhul viivitamata artiklis 48 nimetatud asjatundja ootamatust asendamisest;
- d) võimaldama asjaomase liikmesriigi pädeva asutuse esindajatele igal ajal juurdepääsu oma ruumidele;
- e) võimaldama artiklis 48 nimetatud asjatundjal täita oma kohustusi, näiteks andes tema käsutusse kõik vajalikud vahendid;
- f) järgima ühenduse õigusega ravimite tootmisele kehtestatud hea tava põhimõtteid ja suuniseid.

Artikkel 47

Artikli 46 punktis f nimetatud ravimite tootmise hea tava põhimõtted ja suunised võetakse vastu direktiiviga artikli 121 lõikes 2 ettenähtud korras.

Komisjon avaldab kõnealuste põhimõtetega seotud üksikasjalikud suunised ja vaatab need vajaduse korral üle, võttes arvesse tehnika ja teaduse arengut.

Artikkel 48

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et tootmisloa omaniku teenistuses oleks pidevalt ja püsivalt vähemalt üks asjatundja, kes vastavalt artiklis 49 sätestatud tingimustele vastutab eelkõige artiklis 51 kindlaksmääratud kohustuste täitmise eest.

2. Kui tootmisloa omanik vastab artiklis 49 sätestatud tingimustele, võib ta ise vastutada lõikes 1 nimetatud kohustuste täitmise eest.

Artikkel 49

1. Liikmesriigid tagavad, et artiklis 48 nimetatud asjatundja vastab lõigetes 2 ja 3 määratletud kvalifikatsiooni miinimumtingimustele.

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

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

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

Kursus sisaldab teoreetilist ja praktilist koolitust vähemalt järgmistes põhiainevaldkondades:

- rakenduslik füüsika,
- üld- ja anorgaaniline keemia,

- orgaaniline keemia,
- analüütiline keemia,
- farmaatsiakeemia, sh ravimianalüüs,
- üldine ja rakenduslik biokeemia (meditsiiniline),
- füsioloogia,
- mikrobioloogia,
- farmakoloogia,
- farmaatsiatehnoloogia,
- toksikoloogia,
- farmakognoosia (looduslike taimsete ja loomsete toimeainete koostise ja toime õpetus).

Kõnealuste ainevaldkondade õppimine peaks olema sellises tasakaalus, et asjaomane isik suudaks täita artiklis 51 kindlaks määratud kohustusi.

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

3. Asjatundjal peab olema vähemalt kahe aasta pikkune praktiline töökogemus ühes või mitmes ravimootmisõigust omavas ettevõttes ravimite kvalitatiivse analüüsi, toimeainete kvantitatiivse analüüsi ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajaliku testimise ja kontrollimise alal.

Praktilist töökogemust võib vähendada ühe aasta võrra, kui ülikoolikursus kestab vähemalt viis aastat, ning pooleteise aasta võrra, kui see kestab vähemalt kuus aastat.

Artikkel 50

1. Isikul, kes alates direktiivi 75/319/EMÜ kohaldamisest täidab liikmesriigis artiklis 48 nimetatud kohustusi, kuid kes ei vasta artikli 49 sätetele, on õigus jätkata kõnealuste kohustuste täitmist asjaomases liikmesriigis.

2. Sellise diplomi, tunnistuse või muu kvalifikatsioonitõendi omanikku, mis tõendab ülikoolikursuse või asjaomases liikmesriigis samaväärseks tunnustatud kursuse lõpetamist teadusharus, mis kõnealuse riigi seaduste kohaselt võimaldab tegutseda

artiklis 48 nimetatud tegevusalal, kui õpinguid on alustatud enne 21. maid 1975, võidakse lugeda pädevaks täitma artiklis 48 nimetatud asjatundja kohustusi selles riigis, kui ta on enne 21. maid 1985 tegutsenud vähemalt kaks aastat ühes või mitmes ravimite tootmisloa omavas ettevõttes järgmistel aladel: tootmise järelevalve ja/või toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs ning ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalik testimine ja kontroll artiklis 48 nimetatud asjatundja otseses alluvuses.

Kui asjaomane isik on omandanud esimeses lõigus nimetatud praktilise töökogemuse enne 21. maid 1965, nõutakse talt veel üht aastat esimeses lõigus nimetatud tingimustele vastavat praktilist töökogemust, mis on omandatud vahetult enne kõnealustel aladel tegutsema hakkamist.

Artikkel 51

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et artiklis 48 nimetatud asjatundja vastutab, ilma et see piiraks tema suhteid tootmisloa omanikuga, artiklis 52 sätestatud korras järgnevalt:

- a) asjaomastes liikmesriikides toodetud ravimite puhul selle eest, et kõik ravimipartiid oleks toodetud ja kontrollitud kooskõlas kõnealuses liikmesriigis kehtivate seadustega ja müügiloa nõuetega;
- b) kolmandatest riikidest tulevate ravimite puhul selle eest, et liikmesriiki importimisel oleks kõikidele tootepartidele teostatud müügiloa nõuetele vastav täielik kvalitatiivne analüüs, vähemalt kõikide aktiivsete komponentide kvantitatiivne analüüs ning kõik muud ravimite kvaliteedi tagamiseks vajalikud testid ja kontrollid.

Ühes liikmesriigis selliselt kontrollitud ravimid vabastatakse kontrollist, kui neid turustatakse teises liikmesriigis ja kui neile on lisatud asjatundja allkirjastatud kontrollaktid.

2. Kui on tegemist kolmandast riigist imporditud ravimitega ning kui ühenduse ja ekspordiriigi vahel on sõlmitud asjakohane kokkulepe, mis tagab, et ravimite tootja rakendab vähemalt ühenduses kehtestatud headele tootmistavadele vastavaid tavasid ja et ekspordiriik on teostanud lõike 1 esimese lõigu punktis b nimetatud kontrolli, võib asjatundja vabastada sellise kontrolli teostamisest.

3. Kõikidel juhtudel ja eelkõige ravimite müüki lubamise korral peab asjatundja tõendama registris või selleks ettenähtud samaväärses dokumendis, et kõik tootepartiid vastavad käesoleva artikli sätetele; kõnealust registrit või samaväärset dokumenti tuleb

ajakohastada vastavalt teostatud toimingutele ning see peab jääma pädeva asutuse esindajate käsutusse asjaomase liikmesriigi säte- tega ettenähtud ajaks vähemalt viieks aastaks.

Artikkel 52

Liikmesriigid tagavad artiklis 48 nimetatud asjatundja kohustuste täitmise asjakohaste haldusmeetmete või kõnealuse isiku kutsealase tegevusjuhendi abil.

Liikmesriigid võivad sätestada kõnealuse isiku tegevuse ajutise peatamise, kui tema vastu on alustatud haldus- või distsiplinaarmenetlust seoses kohustuste mittetäitmisega.

Artikkel 53

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse ka homöopaatiliste ravimite suhtes.

V JAOTIS

MARKEERIMINE JA INFOLEHT

Artikkel 54

Ravimite välispakendile või selle puudumisel esmapakendile kan- takse järgmised andmed:

- a) ravimi nimetus, millele järgneb üldnimetus, kui preparaat sisaldab ainult üht toimeainet ja kui selle nimetus on välja- mõeldud; kui ravim on saadaval mitmes eri ravimvormis ja/või eri toimeainekogusega, peab ravimi nimetus sisaldama ravimvormi ja/või toimeainekogust (vastavalt asjaoludele imi- ku, lapse või täiskasvanu puhul);
- b) toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ühe doosi- ühiku kohta või vastavalt manustamisviisile teatava mahu- või massiühiku kohta, kasutades nende üldnimetusi;
- c) ravimvorm ning sisaldus preparaadi massina, mahuna või dooside arvuna;
- d) selliste abiainetete loetelu, mille toime on teada ja mis sisaldu- vad artikli 65 kohaselt avaldatud suunistes. Kui on tegemist süstitava, lokaalselt kasutatava või silmaravimiga, tuleb mär- kida kõik abiained;
- e) manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis;
- f) erihoiatus selle kohta, et ravimit tuleb hoida lastele kättesaa- matus kohas;

- g) erihoiatus, kui see on vajalik asjaomase ravimi puhul;
- h) kõlblikkusaeg selgelt (kuu/aasta);
- i) säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud, kui need on keh- testatud;
- j) vajaduse korral kasutamata ravimite või neist saadud jäätme- materjalide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusabinõud;
- k) ravimi müügiloa omaniku nimi ja aadress;
- l) ravimi müügiloa number;
- m) tootja partii number;
- n) iseravimise korral ravimi kasutamisjuhend.

Artikkel 55

1. Lõigetes 2 ja 3 nimetatud pakenditest erinevatele esmapaken- ditele märgitakse artiklites 54 ja 62 esitatud andmed.

2. Mullpakendi tüüpi esmapakenditele, mis on asetatud artikli- tes 54 ja 62 sätestatud nõuetele vastavasse välispakendisse, mär- gitakse vähemalt järgmised andmed:

- ravimi nimetus vastavalt artikli 54 punktile a,
- ravimi müügiloa omaniku nimi,
- kõlblikkusaeg,
- partii number.

3. Väikestele esmapakenditele, millele ei ole võimalik kanda artik- lites 54 ja 62 sätestatud andmeid, märgitakse vähemalt järgmine teave:

- ravimi nimetus ning vajaduse korral toimeainekogus ja manustamisviis,
- manustamismeetod,
- kõlblikkusaeg,
- partii number,
- sisaldus massina, mahuna või ühikutena.

Artikkel 56

Artiklites 54, 55 ja 62 nimetatud andmed peavad olema selgesti loetavad, arusaadavad ja kustumatud.

Artikkel 57

Olenemata artiklist 60, võivad liikmesriigid nõuda teatavate ravimi markeerimisviiside kasutamist, mis võimaldavad kindlaks teha järgmist:

- ravimi hinda,
- sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimusi,
- patsiendile tarnimise õiguslikku seisundit vastavalt VI jaotisele,
- identifitseerimist ja ehtsust.

Artikkel 58

Infolehe lisamine kõikide ravimite pakenditele on kohustuslik, v.a juhul, kui artiklitega 59 ja 62 ettenähtud teave on märgitud vahetult välis- või esmapakendile.

Artikkel 59

1. Infoleht koostatakse kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega; see peab sisaldama teavet järgmises järjekorras:

a) ravimi identifitseerimiseks:

- ravimi nimetus, millele järgneb üldnimetus, kui preparaat sisaldab ainult üht toimeainet ja kui selle nimetus on välja mõeldud; kui ravim on saadaval mitmes erinevas ravimvormis ja/või erineva toimeainekogusega, peab ravimi nimetus sisaldama ravimvormi ja/või toimeainekogust (näiteks imiku, lapse või täiskasvanu puhul),
- toime- ja abiainetate täielik kvalitatiivne koostis ning toimeainete kvantitatiivne koostis, kasutades selleks ravimi kõikide esitusviiside üldnimetusi,
- ravimi kõikide esitusviiside ravimvorm ning sisaldus masina, mahuna või dooside arvuna ravimi kõikide esitluste korral,
- farmakoterapeutiline rühm või toime liik patsiendile kergeti arusaadavas vormis,
- ravimi müügiloa omaniku ning tootja nimi ja aadress;

b) näidustused;

c) enne ravimi manustamist vajaliku teabe loetelu:

- vastunäidustused,
- asjakohased kasutamisega seotud ettevaatusabinõud,
- koosmõju teiste ravimitega ja muud koosmõju vormid (näiteks alkoholi, tubaka, toiduainetega), mis võivad mõjutada ravimi toimet,
- erihoiatused;

loetelu peab:

- võtma arvesse kasutajate teatavate kategooriate (näiteks laste, rasedate või imetavate emade, vanurite, patoloogiliste iseärasustega inimeste) puhul kehtivaid eritingimusi,
- osutama vajaduse korral ravimi võimalikule mõjule sõiduki juhtimisele ja masinate kasutamise võimele,
- esitama selliste abiainetate üksikasjaliku loetelu, mida käsitlev teave on oluline ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise seisukohalt ning mis sisalduvad artikli 65 kohaselt avaldatud suunistes;

d) nõuetekohaseks kasutamiseks vajalikud ja kasulikud juhised, eelkõige:

- doos,
- manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis,
- manustamise sagedus, täpsustades vajaduse korral aega, millal ravimit võib võtta või peab võtma,

ja vajaduse korral, sõltuvalt ravimi olemusest:

- ravi kestus, kui seda tuleks piirata,
- üledoosi korral võetavad meetmed (näiteks sümptomid, tegutsemine hädaolukorras),
- meetmed, mida võetakse siis, kui üks või mitu doosi on jäänud võtmata,
- vajaduse korral ärajätunähtude oht;

e) ravimi tavakasutusel kaasnedavate soovimatute mõjude kirjeldus ja vajaduse korral sel juhul võetavad meetmed; patsienti tuleks selgesõnaliselt kutsuda ülesteatamaarstile või

apteekrile kõikidest infolehel märkimata soovimatutest mõjustest;

Artikkel 62

f) viide markeeringul näidatud kõlblikkusajale ja järgmised asjaolud:

- hoiatus ravimi kasutamise eest pärast kõnealust kuupäeva,
- vajaduse korral säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud,
- vajaduse korral hoiatus ravimi nähtava riknemise eest;

g) infolehe viimase muutmise kuupäev.

2. Olenemata lõike 1 punktist b, võib pädev asutus otsustada, et teatavaid näidustusi ei märgita infolehele, kui sellise teabe levitamine võib tõsiselt halvendada patsientide olukorda.

Artikkel 60

Liikmesriigid ei või keelata ega takistada ravimite turustamist oma territooriumil seoses markeeringu või infolehtedega, kui need vastavad käesoleva jaotise nõuetele.

Artikkel 61

1. Ravimi müügiloo taotlemisel esitatakse luba väljaandvatele asutustele üks või mitu ravimi välis- ja esmapakendi näidist või maketti ning infolehe kavand.

2. Pädev asutus keeldub müügiloo väljaandmisest, kui markeering või infoleht ei vasta käesoleva jaotise sätetele või need ei ole kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud andmetega.

3. Kõik käesoleva jaotisega hõlmatud markeeringut või infolehte käsitlevad muudatused, mis ei ole seotud ravimi omaduste kokkuvõttega, esitatakse müügiluba väljaandvatele pädevatele asutustele. Kui pädevad asutused ei ole väljendanud vastuseisu kavandatud muudatusele 90 päeva jooksul alates taotluse esitamisest, võib taotleja muudatuse sisse viia.

4. Asjaolu, et pädev asutus ei ole keeldunud müügiloo andmisest kooskõlas lõikega 2 ega markeeringu või infolehe muutmise kooskõlas lõikega 3, ei muuda tootja ega vastavalt asjaoludele müügiloo omaniku õiguslikku üldvastutust.

Välispakend või infoleht võivad sisaldada teatava artiklis 54 ja artikli 59 lõikes 1 märgitud teabe selgitamiseks ettenähtud sümboliteid või piktogramme ning muud ravimi omaduste kokkuvõttega vastavuses olevat teavet, mis on kasulik tervisekasvatuse seisukohalt, v.a müügi edendusslikke elemente sisaldav teave.

Artikkel 63

1. Artiklites 54, 59 ja 62 loetletud markeerimisandmed märgitakse selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, kus ravimit turustatakse.

Esimene lõik ei takista andmete märkimist mitmes keeles, kui ühed ja samad andmed esitatakse kõikides kasutatud keeltes.

2. Infoleht peab olema kasutaja jaoks selge ja arusaadav ning see peab olema selgesti loetav selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, kus ravimit turustatakse.

Esimene lõik ei takista infolehe trükkimist mitmes keeles, kui üks ja sama teave esitatakse kõikides kasutatud keeltes.

3. Pädevad asutused võivad vabastada konkreetsete ravimite markeeringud ja infolehed teatavate andmete sisaldamise kohustusest, samuti infolehe kohustusest, et see peab olema selle liikmesriigi ametlikus keeles või ametlikes keeltes, kus ravimit turustatakse, kui kõnealust ravimit ei kavatseta tarnida patsientidele iseravimise jaoks.

Artikkel 64

Kui käesoleva jaotise sätteid ei järgita ning asjaomasele isikule tehtud märkusel ei ole olnud mõju, võivad liikmesriikide pädevad asutused peatada müügiloo seni, kuni kõnealuse ravimi markeering ja infoleht on viidud vastavusse käesoleva jaotise nõuetega.

Artikkel 65

Komisjon avaldab vajaduse korral suunised eelkõige järgneva kohta:

- teatavate ravimikategooriatega seotud erihoiatuste sõnastamine,
- iseravimiseks vajalik eriteave,
- markeeringul ja infolehtedel esitatud andmete loetavus,

- ravimite identifitseerimise ja tõendamise meetodid,
- ravimite markeeringul esitatud abiainetete loetelu ja nende esitamise viis.

Need suunised võetakse vastu direktiivina artikli 121 lõikes 2 sätestatud korras.

Artikkel 66

1. Radionukliidide sisaldavate ravimite välispakend ja konteiner märgistatakse vastavalt Rahvusvahelise Aatomienergia Agentuuri sätestatud radioaktiivsete ainete ohutu veo eeskirjadele. Lisaks sellele peab markeering vastama lõigete 2 ja 3 sätetele.

2. Kiirgusvarjestuse markeering peab sisaldama artiklis 54 märgitud andmeid. Lisaks sellele peab kiirgusvarjestuse markeeringul olema täielikult arusaadav selgitus ravimipudelil kasutatud koodide kohta ning vajaduse korral antud ajale või tähtajale vastav radioaktiivsuse määr doosi või ravimipudeli kohta ning konteineris sisalduvate kapslite arv või vedelike puhul milliliitrite hulk.

3. Ravimipudeli markeeringul peab olema järgmine teave:

- ravimi nimetus või kood, kaasa arvatud radionukliidi nimetus või keemiline sümbol,
- partii tunnus ja kõlblikkusaeg,
- rahvusvaheline radioaktiivsuse sümbol,
- tootja nimi,
- lõikes 2 märgitud radioaktiivsuse määr.

Artikkel 67

Pädev asutus tagab, et radiofarmatseutiliste preparaatide, radionukliidide generaatorite ja komplektide või radiofarmatseutiliste eellaste pakendis on üksikasjalikku teavet sisaldav infoleht. Sellise infolehe tekst koostatakse kooskõlas artikli 59 sätetega. Peale selle peab infoleht esitama kõik ettevaatusabinõud, mida kasutaja ning patsient peavad ravimi valmistamise ja manustamise ajal järgima, ning eriettevaatusabinõud seoses pakendi ja selle sisu ülejäägi hävitamisega.

Artikkel 68

Ilma et see piiraks artikli 69 sätete kohaldamist, markeeritakse homöopaatilised ravimid kooskõlas käesoleva jaotise sätetega ning sinna märgitakse selge ja loetav viide nende homöopaatilise olemuse kohta.

Artikkel 69

1. Lisaks selgesti märgitud sõnadele “homöopaatiline ravim” sisaldab artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimite markeering ja vajaduse korral pakend ainult järgmist teavet:

- algaine või algainetes teaduslik nimetus, millele järgneb lahjenduste, kasutades selleks artikli 1 lõike 5 kohaselt kasutatud farmakopöa tähiseid,
- registripidaja ja vajaduse korral tootja nimi ja aadress,
- manustamismeetod ja vajaduse korral manustamisviis,
- kõlblikkusaeg selgelt (kuu, aasta),
- ravimvorm,
- müügipakendi sisu,
- säilitamisega seotud eriettevaatusabinõud, kui need on kehtestatud,
- erihoiatus, kui see on ravimi puhul vajalik,
- tootja partii number,
- registrinumber,
- kirje “homöopaatiline ravim ilma heakskiidetud näidustusteta”,
- hoiatus, mis soovib nõu pidada arstiga, kui sümptomid säilivad ravimi kasutamise ajal.

2. Olenemata lõikest 1, võivad liikmesriigid nõuda, et kasutatakse teatavat liiki markeeringut, millele oleks märgitud:

- ravimi hind,
- sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimused.

VI JAGU

RAVIMITE LIIGITUS

Artikkel 70

1. Pädevad asutused määravad ravimi müügiloa andmisel kindlaks selle liigituse:

- arstiresepti alusel väljastatav ravim,
- ilma arstireseptita väljastatav ravim.

Selleks kohaldatakse artikli 71 lõikes 1 sätestatud kriteeriume.

2. Pädevad asutused võivad kindlaks määrata ainult arstiretsepti alusel saadavate ravimite alakategooriad. Sel juhul viidatakse järgmisele liigitusele:

- a) ühekordse või korduvkasutusega arstiretsepti alusel väljastatavad ravimid;
- b) eriretsepti alusel väljastatavad ravimid;
- c) piiratud retsepti alusel väljastatavad ravimid, mis on mõeldud kasutamiseks erivaldkondades.

Artikkel 71

1. Ravimeid väljastatakse ainult arstiretsepti alusel järgmistel juhtudel:

- need võivad kujutada otsest või kaudset ohtu isegi õige kasutamise korral, kui seda tehakse ilma meditsiinilise järelevalveta,
- neid kasutatakse sageli ja laiaulatuslikult valesti, mistõttu need võivad ohustada otseselt või kaudselt inimeste tervist,
- need sisaldavad aineid või nendest valmistatud preparaate, mille toime ja/või kõrvaltoimed vajavad täpsemat uurimist,
- tavaliselt määrab neid arst parenteraalselt manustamiseks.

2. Kui liikmesriigid näevad ette eriretsepti alusel väljastatavate ravimite alakategooriad, võetakse arvesse järgmisi asjaolusid:

- ravim sisaldab vabastamata koguses ainet, mis kehtivate rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks Ühinenud Rahvaste Organisatsiooni 1961. ja 1971. aasta konventsioonide kohaselt on liigitatud narkootiliseks või psühhotroopseks aineks,
- ravimi vale kasutuse korral võib sellega kaasneda märkimisväärtne liigtarvitamise oht, mille tulemuseks on sõltuvus või ebaseaduslik kasutus,
- ravim sisaldab ainet, mida selle uudsuse või omaduste tõttu võib ettevaatusabinõuna liigitada teises taandes esitatud rühma.

3. Kui liikmesriigid näevad ette piiratud retsepti alusel väljastatavate ravimite alakategooriad, võetakse arvesse järgmisi asjaolusid:

- ravim on oma raviomaduste või uudsuse tõttu või tervisekaitse huvides ette nähtud ainult haiglatingimustes läbiviidavaks raviks,
- ravimit kasutatakse selliste haigusjuhtude raviks, mida tuleb diagnoosida haiglatingimustes või piisava diagnostilise sisseadega asutustes, olenemata sellest, et manustamine ja järelevalve võivad toimuda mujal,
- ravim on ette nähtud ambulatoorsel ravil olevatele patsientidele, kuid selle kasutamine võib põhjustada väga tõsiseid kõrvaltoimeid, mistõttu on vaja eriarsti nõuetekohaselt koostatud ettekirjutust ja erijärelevalvet kogu ravi jooksul.

4. Pädev asutus võib loobuda lõigete 1, 2 ja 3 kohaldamisest, võttes arvesse:

- a) ühekordset maksimumdoosi, päevast maksimumdoosi, toimeainekogust, ravimvormi, teatavaid pakendiliike ja/või
- b) muid kindlaksmääratud kasutusasjaolusid.

5. Kui pädev asutus ei liigita ravimeid artikli 70 lõikes 2 nimetatud alakategooriatesse, võetakse sellegipoolest arvesse käesoleva artikli lõigetes 2 ja 3 nimetatud kriteeriume, kui on vaja kindlaks määrata, kas ravim kuulub ainult retsepti alusel väljastatavate ravimite hulka.

Artikkel 72

Ilma arstiretseptita väljastatavad ravimid on need, mis ei vasta artiklis 71 loetletud kriteeriumidele.

Artikkel 73

Pädevad asutused koostavad oma territooriumil arstiretsepti alusel väljastatavate ravimite loetelu, täpsustades vajaduse korral liigituse kategooria. Nad ajakohastavad seda loetelu igal aastal.

Artikkel 74

Kui müügiluba uuendatakse viie aasta järel või kui pädevatele asutustele on teatatud uutest asjaoludest, kontrollivad ja vajaduse korral muudavad nad ravimi liigitust vastavalt artiklis 71 loetletud kriteeriumidele.

Artikkel 75

Liikmesriigid teatavad igal aastal komisjonile ja teistele liikmesriikidele artiklis 73 nimetatud loetellu tehtud muudatustest.

VII JAOTIS

RAVIMITE HULGIMÜÜK

Artikkel 76

Ilma et see piiraks artikli 6 kohaldamist, võtavad liikmesriigid kõik vajalikud meetmed tagamaks, et nende territooriumil turustatakse ainult selliseid ravimeid, millele on antud müügiluba kooskõlas ühenduse õigusega.

Artikkel 77

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimite hulgimüüjatel on ravimite hulgimüügiluba, millele on märgitud loa kehtimispaik.

2. Kui isikud, kes on volitatud ravimeid üldsusele tarnima või kellel on õigus seda teha, võivad siseriiklike õigusaktide alusel tegelda ka hulgimüügiga, nõutakse neilt lõikega 1 ettenähtud luba.

3. Tootmisloa omamisega kaasneb õigus levitada kõnealuse loaга hõlmatud ravimeid. Ravimite hulgimüügiloa omamine ei vabasta tootmisloa omamise kohustusest ega kohustusest järgida sellekohaseid tingimusi, isegi kui tootmis- või imporditegevus on teisejärguline.

4. Liikmesriigid esitavad komisjoni või mõne teise liikmesriigi taotlusel kogu asjakohase teabe lõike 1 alusel antud individuaal-lubade kohta.

5. Isikuid, kellele on antud ravimite hulgimüügiluba, ja nende ruume kontrollitakse loa andnud liikmesriigi vastutusel.

6. Lõikes 1 nimetatud loa andnud liikmesriik peatab või tühistab loa, kui selle tingimusi ei täideta. Ta teatab sellest viivitamata teistele liikmesriikidele ja komisjonile.

7. Kui liikmesriik leiab, et teises liikmesriigis lõike 1 tingimuste kohaselt väljaantud loa omanik ei vasta või ei vasta enam loasaamise tingimustele, teatab ta sellest viivitamata komisjonile ja

teisele asjaomasele liikmesriigile. Kõnealune liikmesriik võtab vajalikud meetmed ning teavitab komisjoni ja esimest liikmesriiki tehtud otsustest ja esitab nende põhjendused.

Artikkel 78

Liikmesriigid tagavad, et hulgimüügiloa taotluse läbivaatamisele ei kulu rohkem kui 90 päeva alates sellest kuupäevast, mil asjaomase liikmesriigi pädev asutus sai taotluse.

Pädev asutus võib vajaduse korral nõuda, et taotleja esitaks kogu vajaliku teabe loasaamise tingimuste kohta. Kui asutus kasutab seda võimalust, pikendatakse esimeses lõigus sätestatud tähtaega seni, kuni nõutavad lisaandmed on esitatud.

Artikkel 79

Hulgimüügiloa saamiseks peavad taotlejad vastama järgmistele miinimumnõuetele:

- a) neil peavad olema ravimite nõuetekohase säilitamise ja jaotamise tagamiseks sobivad ja piisavad ruumid, sisseseade ja vahendid;
- b) neil peab olema asjaomase liikmesriigi õigusaktidega ettenähtud tingimustele vastav personal ja eelkõige vastutav asjatundja;
- c) nad peavad täitma artiklis 80 ettenähtud tingimustel neile pandud kohustusi.

Artikkel 80

Hulgimüügiloa omanikud peavad vastama järgmistele miinimumnõuetele:

- a) nad peavad kontrollimise eest vastutavatele isikutele igal ajal võimaldama juurdepääsu artikli 79 punktis a nimetatud ruumidele, sisseseadele ja vahenditele;
- b) nad peavad hankima ravimivarusid ainult hulgimüügiluba omavatel isikutelt või isikutelt, kes artikli 77 lõikes 3 sätestatud tingimustel on sellise loa hankimisest vabastatud;
- c) nad peavad pakkuma ravimeid ainult hulgimüügiluba omavatele isikutele või isikutele, kes on volitatud pakkuma ravimeid asjaomase liikmesriigi üldsusele või kellel on sellekohane õigus;

d) neil peab olema operatiivkava, mis tagab ravimi tõhusa turult kõrvaldamise, mille kohta annavad korralduse pädevad asutused või mis viiakse läbi koos asjaomase ravimi tootja või müügiloa omanikuga;

e) nad peavad pidama arvestust kas ostu-/müügiarvetega, arvutis või mingil muul viisil, märkides järgmised andmed kõikide saadud või väljasaadetud ravimite tehingute kohta:

- kuupäev,
- ravimi nimetus,
- saadud või tarnitud kogus,
- vastavalt asjaoludele tarnija või kaubasaaja nimi ja aadress;

f) nad peavad võimaldama pädevatele asutustele kontrollimiseks juurdepääsu punktis e nimetatud andmetele viie aasta jooksul;

g) nad peavad järgima artiklis 84 ravimite jaotamisele sätestatud hea tava põhimõtteid ja suuniseid.

Artikkel 81

Seoses ravimite tarnimisega apteekritele või isikutele, kes on volitatud müüma ravimeid üldsusele või kellel on sellekohane õigus, ei kehtesta liikmesriigid teises liikmesriigis antud hulgimüügiloa omanikule mingeid rangemaid kohustusi, eelkõige avaliku teenuse osutamise kohustusi, kui need, mille nad on kehtestanud nende endi poolt samaväärses tegevusvaldkonnas tegutsema volitatud isikutele.

Peale selle peaksid kõnealused kohustused olema vastavalt asutamislepingule rahvatervise kaitse seisukohalt põhjendatud ja proportsionaalsed kaitse eesmärgiga.

Artikkel 82

Volitatud hulgimüüja peab lisama kõikidele ravimitarnetele, mis lähevad isikule, kes on volitatud müüma ravimeid asjaomase liikmesriigi üldsusele või kellel on sellekohane õigus, dokumendi, mis sisaldab järgmisi andmeid:

- kuupäev,
- ravimi nimetus ja ravimvorm,
- tarnitud kogus,
- tarnija või kaubasaatja nimi ja aadress.

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et isikud, kes on volitatud müüma ravimeid üldsusele või kellel on sellekohane õigus, suudaksid esitada teabe, mis võimaldab jälgida kõikide ravimite jaotumist.

Artikkel 83

Käesoleva jaotise sätete kohaldamine ei takista liikmesriikide kehtestatud rangemate nõuete kohaldamist järgmiste ravimite või ainete hulgimüügi suhtes:

- narkootilised ja psühhotroopsed ained nende territooriumil,
- verest saadud ravimid,
- immunoloogilised ravimid,
- radiofarmatseutilised preparaadid.

Artikkel 84

Komisjon avaldab hea jaotamistava suunised. Selleks konsulteerib ta nõukogu otsusega 75/320/EMÜ ⁽¹⁾ asutatud ravimpreparaatide komiteega.

Artikkel 85

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes, v.a artikli 14 lõikes 1 nimetatud ravimid.

VIII JAOTIS

REKLAAMIMINE

Artikkel 86

1. Käesolevas jaotises hõlmab mõiste "ravimite reklaamimine" kõiki ravimite koduüksel propageerimise viise, klientide värbamist või ravimite väljakirjutamise, tarnimise, müügi ja tarbimise edendamiseks mõeldud meelitusvahendeid; eelkõige hõlmab see järgmist:

- ravimite reklaamimine üldsusele,
- ravimite reklaamimine isikutele, kellel on õigus neid välja kirjutada või tarnida,
- ravimiesindajate külaskäigud isikute juurde, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida,
- raviminäidiste tarnimine,

⁽¹⁾ EÜT L 187, 9.6.1975, lk 23.

- meelitusvahendid ravimite väljakirjutamiseks või tarnimiseks kingitusena või mis tahes rahalise või mitterahalise hüvitise või preemia pakkumine või lubamine, v.a juhud, kui nende tegelik koguväärtus on minimaalne,
- selliste müügiedenduslaste kohtumiste spondeerimine, kus osalevad isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida,
- selliste teaduskongresside spondeerimine, kus osalevad isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, eelkõige sellega seotud reisi- ja majutuskulude tasumine.

2. Käesolev jaotis ei hõlma järgmist:

- V jaotise sätetele vastavad markeeringud ja infolehed,
- teatava ravimiga seotud konkreetsele küsimusele vastamiseks vajalik kirjavahetus, millele võimaluse korral lisatakse materjal, millel puudub müügiedenduslik iseloom,
- faktilised andmed ja võrdlusmaterjalid, mis on seotud näiteks pakendi muutuste, ravimi üldiste ettevaatusabinõude hulka kuuluvate kõrvaltoime hoiatuste, kaubakataloogide ja hinnakirjadega, tingimusel et need ei sisalda andmeid ravimite kohta,
- inimeste tervist või haigusi käsitlevad andmed, tingimusel et nendes puudub isegi kaudne viide ravimitele.

Artikkel 87

1. Liikmesriigid keelavad kõikide selliste ravimite reklaamimise, millele ei ole antud müügiluba vastavalt ühenduse õigusele.
2. Ravimireklaami kõik osad peavad olema kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud andmetega.
3. Ravimi reklaam:
 - soodustab ravimi mõistlikku kasutamist, esitledes seda objektiivselt ja ilma selle omadusi liialdamata,
 - ei tohi olla eksitav.

Artikkel 88

1. Liikmesriigid keelavad järgmiste ravimite reklaamimise üldsusele:
 - ravimid, mis on vastavalt VI jaotisele saadaval ainult arstireseptiga,
 - ravimid, mis sisaldavad rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks ÜRO 1961. ja 1971. aasta konventsioonide kohaselt narkootiliste või psühhotroopsete ainetena käsitletavaid aineid,

- ravimid, mida ei või vastavalt lõike 2 teisele lõigule üldsusele reklaamida.

2. Üldsusele võib reklaamida ravimeid, mis oma koostise või otstarbe poolest on ette nähtud ja mõeldud kasutamiseks vajaduse korral apteekri nõuandel ilma arsti diagnoosi, ettekirjutuse või järelevalveta.

Liikmesriigid keelavad üldsusele mõeldud reklaamides järgmiste haiguste näidustuste nimetamise:

- tuberkuloos,
- sugulisel teel levivad haigused,
- muud rasked nakkushaigused,
- vähktõbi ja muud kasvaja,
- krooniline unetus,
- diabeet ja muud ainevahetushaigused.

3. Liikmesriigid võivad keelata oma territooriumil hüvitamisele kuuluvate ravimite reklaamimise üldsusele.

4. Lõikes 1 nimetatud keeldu ei kohaldata vaksineerimiskampaaniate suhtes, mida viib läbi tööstus ja mille on heaks kiitnud liikmesriikide pädevad asutused.

5. Lõikes 1 nimetatud keelu kohaldamine ei piira direktiivi 89/552/EMÜ artikli 14 kohaldamist.

6. Liikmesriigid keelavad tööstusel jaotada ravimeid müügiedenduslikul eesmärgil otse üldsusele; sellist jaotamist võib lubada muudel erieesmärkidel.

Artikkel 89

1. Ilma et see piiraks artikli 88 kohaldamist, ravimi reklaam üldsusele:

- a) korraldatakse selliselt, et sõnumist ilmneb selgesti selle reklaamieesmärk ja et toode on selgesti määratletud ravimina;
- b) sisaldab järgmist miinimumteavet:
 - ravimi nimetus ja üldnimetus, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet,

- ravimi nõuetekohaseks kasutamiseks vajalik teave,
- selgesti loetav üleskutse lugeda hoolikalt olenevalt asjaoludest kas infolehel või välispakendil olevaid juhiseid.

2. Liikmesriigid võivad otsustada, et olenemata lõikest 1, võib ravimi üldsusele mõeldud reklaam sisaldada ainult ravimi nimetust, kui see on mõeldud ainult meelepidamiseks.

Artikkel 90

Ravimi reklaam üldsusele ei tohi sisaldada materjali, mis:

- a) jätab mulje, et meditsiinilist konsultatsiooni ega kirurgilist operatsiooni ei ole vaja, pakkudes eelkõige diagnoosi või ravi posti teel;
- b) kinnitab, et ravimi kasutamisel on tagatud selle toime, sellega ei kaasne kõrvaltoimeid ning et kõnealuse ravimi toime on parem või sama hea kui mõne teise ravi või ravimi toime;
- c) kinnitab, et inimese tervist saab parandada ravimi manustamisega;
- d) kinnitab, et inimese tervis võib halveneda ravimi võtmata jätmise korral; seda keeldu ei kohaldata artikli 88 lõikes 4 nimetatud vaktsineerimiskampaaniate suhtes;
- e) on mõeldud ainult või peamiselt lastele;
- f) viitab soovitudele, mida on andnud teadlased, tervishoiutöötajad või sellised isikud, kes ei kuulu kumbagi eespool nimetatud rühma, kuid kes oma tuntuse tõttu võivad soodustada ravimite tarbimist;
- g) kinnitab, et ravim on toiduaine, kosmeetikatoode või mõni muu tarbekaup;
- h) kinnitab, et ravimi ohutus või tõhusus on tingitud selle looduslikkusest;
- i) võib haigusloo kirjeldamisel või üksikasjalikul esitamisel viia eksliku isediagnoosimiseni;
- j) viitab sobimatul, hirmutaval või eksitaval viisil väidetavale paranemisele;
- k) kasutab sobimatuid, hirmutavaid või eksitavaid piltkujutisi, mis käsitlevad inimorganismis haigusest või vigastusest tingitud muutusi või ravimi toimet inimorganismile või mõnele selle osale;
- l) mainib asjaolu, et ravimile on antud müügiluba.

Artikkel 91

1. Kõik ravimireklaamid, mis on suunatud isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, sisaldavad järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõttega kooskõlas olev oluline teave,
- ravimitarne liigitus.

Liikmesriigid võivad ka nõuda, et reklaam sisaldaks eri esitlusviiside müügi- või taotlushinda ning sotsiaalkindlustusasutuste hüvitamistingimusi.

2. Liikmesriigid võivad otsustada, et olenemata lõikest 1, võib ravimi reklaam, mis on suunatud isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, sisaldada ainult ravimi nimetust, kui see on mõeldud ainult meelepidamiseks.

Artikkel 92

1. Kõik ravimiga seotud dokumendid, mis selle müügi edendamise ühe osana saadetakse isikutele, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, peavad sisaldama vähemalt artikli 91 lõikes 1 loetletud andmeid ja seal peab olema märgitud dokumendi koostamise või viimase muutmise kuupäev.

2. Lõikes 1 nimetatud dokumentides sisalduv teave peab olema täpne, ajakohane, kontrollitav ja piisavalt täielik, et selle saajal oleks võimalik kujundada oma arvamust asjaomase ravimi väärtuse kohta.

3. Meditsiiniajakirjadest või muudest teadustöödest lõikes 1 nimetatud dokumentides kasutamiseks võetud tsitaadid, tabelid ja muud näidismaterjalid tuleb esitada nõuetekohaselt ning näidata täpselt ära nende allikad.

Artikkel 93

1. Ravimiesindajad palganud ettevõtte annab neile nõuetekohase koolituse ja piisava ülevaate teadussaavutustest, et nad suudaksid esitada täpset ja täielikku teavet pakutavate ravimite kohta.

2. Ravimiesindajad annavad iga külastuse ajal külastatavatele isikutele või teevad neile kättesaadavaks kõikide esitletavate ravimite omaduste kokkuvõtte, ning kui liikmesriigi seadused seda lubavad, siis artikli 91 lõikes 1 nimetatud hinnaüksikasjad ja hüvitamistingimused.

3. Ravimiesindajad edastavad artikli 98 lõikes 1 nimetatud teadusüksusele kogu teabe reklaamitavate ravimite kasutamise kohta, osutades eelkõige külastatud isikute näidatud kõrvaltoimetele.

Artikkel 94

1. Kui ravimeid reklaamitakse isikutele, kellel on õigus neid välja kirjutada või tarnida, ei tohi neile anda, pakkuda ega lubada mingeid kingitusi, rahalisi soodustusi või mitterahalisi hüvitisi, v.a kui need on väikese väärtusega ning seotud arsti- või apteekripraksisega.

2. Müügievendusettevõtmistel peab külalislahkus olema mõistlikul tasemel ja kohtumise põhieesmärgi suhtes teisejärguline ega tohi laieneda kellelegi teisele peale tervishoiutöötajate.

3. Isikud, kellel on õigus ravimeid välja kirjutada või tarnida, ei või küsida ega vastu võtta ühtki lõikega 1 keelatud või lõikega 2 vastuolus olevat meelitusvahendit.

4. Lõiked 1, 2 ja 3 ei mõjuta liikmesriikides kehtivaid meetmeid ega kaubandustavasid, mis käsitlevad hindu, marginaale ja allahindlusi.

Artikkel 95

Artikli 94 lõige 1 ei takista otsese või kaudse külalislahkuse osutamist täiesti erialastel või teaduslikel üritustel; külalislahkus peab olema alati mõistlikul tasemel ja jääma kohtumise teaduseesmärgi suhtes teisejärguliseks; see võib olla suunatud ainult tervishoiutöötajatele.

Artikkel 96

1. Erandjuhul võib tasuta raviminäidiseid anda ainult ravimite väljakirjutamisõigusega isikutele järgmistel tingimustel:

- a) näidiste arv aasta ja ravimi väljakirjutamisõigusega isiku kohta on piiratud;
- b) näidiseid antakse ravimi väljakirjutamisõigusega isiku kirjaliku taotluse alusel, mis peab olema allkirjastatud ja kuupäevastatud;

c) näidiste tarnijad peavad tagama piisava kontrolli- ja aruandlussüsteemi;

d) näidis on identne väikseima turustatava pakendiga;

e) kõikidele näidistele märgitakse lause "tasuta raviminäidis — mittemüüdav" või mõni muu sama tähendusega sõnastus;

f) igale näidisele lisatakse ravimi omaduste kokkuvõtte koopia;

g) tarnida ei tohi selliste ravimite näidiseid, mis sisaldavad rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks ÜRO 1961. ja 1971. aasta konventsiooni kohaseid psühhotroopseid või narkootilisi aineid.

2. Liikmesriigid võivad kehtestada täiendavaid piiranguid teatavate ravimite näidiste jaotamisele.

Artikkel 97

1. Liikmesriigid tagavad ravimireklaami järelevalveks piisavad ja tõhusad meetodid. Sellised meetodid, mis võivad põhineda eelneval kontrollil, hõlmavad tingimata õigusnorme, mille kohaselt võivad isikud või organisatsioonid, kellel on siseriiklike õigusaktide kohaselt õigustatud huvi keelata käesoleva jaotisega vastuolus olev reklaam, võtta sellise reklaami vastu õiguslikke meetmeid või edastada see käsitlemiseks haldusasutusele, kes on pädev kas kaebuste üle otsustama või algatama asjakohast kohtumenetlust.

2. Liikmesriigid annavad lõikes 1 nimetatud õigusnormide kohaselt kohtutele või haldusasutustele järgmised volitused, kui nad peavad kõiki asjaga seotud huve ja eelkõige üldsuse huve arvesse võttes vajalikuks:

— nõuda eksitava reklaami lõpetamist või algatada asjakohane kohtumenetlus selle lõpetamise nõudmiseks või

— kui eksitav reklaam ei ole veel avaldatud, kuid seda kavatakse peatselt teha, nõuda selle avaldamise keelamist või algatada asjakohane kohtumenetlus selle keelamise nõudmiseks,

isegi kui puuduvad tõendid tegeliku kahjumi või kahju või reklaami avalikustaja tahtluse või hooletuse kohta.

3. Liikmesriigid näevad ette teises lõikes nimetatud meetmete kiirendatud korras võtmise kas ajutise kehtivusega või püsivatena.

Iga liikmesriik võib otsustada, kumba esimeses lõigus nimetatud kahest võimalusest valida.

4. Liikmesriigid võivad anda kohtutele või haldusasutustele järgmised volitused, eesmärgiga takistada eksitava reklaami püsivat mõju, kui reklaami lõpetamise kohta on tehtud lõplik otsus:

- nõuda kõnealuse otsuse avaldamist täielikult või osaliselt nende poolt asjakohaseks peetud vormis,
- nõuda lisaks paranduse avaldamist.

5. Lõiked 1–4 ei takista isereguleeruvaid organeid ravimireklaami vabatahtlikult kontrollida ega selliste organite poole pöörduda, kui lisaks lõikes 1 nimetatud kohtu- või haldusmenetlustele on võimalik küsimuse menetlemine sellistes organites.

Artikkel 98

1. Müügiloo omanik asutab oma ettevõttes teadusluse, mis vastutab tema turustatavate ravimitega seotud teabe eest.

2. Müügiloo omanik:

- hoiab ravimite järelevalve eest vastutavate asutuste või organite jaoks alles või edastab neile kõikide oma ettevõttest pärinevate reklaamide näidised ning aruande nende isikute kohta, kellele reklaaminäidised on suunatud, nende levitamismeetodi ja esimese levitamise kuupäeva,
- tagab, et tema ettevõtte ravimite reklaam vastab käesoleva jao- tise nõuetele,
- kontrollib, et tema ettevõttes töötavad ravimiesindajad on saan- nud piisava koolituse ja täidavad neile artikli 93 lõigetega 2 ja 3 pandud kohustusi,
- annab ravimireklaami järelevalve eest vastutavatele asutustele ja organitele nende kohustuste täitmiseks vajalikku teavet ja abi,
- tagab ravimireklaami järelevalve eest vastutavate asutuste või organite tehtud otsuste viivitamatu ja täieliku täitmise.

Artikkel 99

Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, et tagada käesoleva jao- tise sätete kohaldamine, ning määravad kindlaks eelkõige käesoleva jao- tise rakendamiseks vastuvõetud sätete rikkumise korral kohaldatavad sanktsioonid.

Artikkel 100

Artikli 13 lõikes 2 ja artikli 14 lõikes 1 nimetatud homöopaatiliste ravimite reklaami suhtes kohaldatakse käesoleva jao- tise sätteid, v.a artikli 87 lõiget 1.

Selliste ravimite reklaamis võib kasutada ainult artikli 69 lõikes 1 kindlaksmääratud teavet.

Lisaks sellele võivad liikmesriigid keelata oma territooriumil artikli 13 lõikes 2 ja artikli 14 lõikes 1 nimetatud homöopaatiliste ravimite mis tahes reklaami.

IX JAOTIS

RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVE

Artikkel 101

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed soodustamaks, et arstid ja muud tervishoiutöötajad teavitaksid pädevaid asutusi oodatavatest kõrvaltoimetest.

Liikmesriigid võivad kehtestada arstidele ja muudele tervishoiutöötajatele erinõuded oodatavatest tõsistest või ootamatutest kõrvaltoimetest teatamise kohta eelkõige siis, kui selline teatamine on müügiloo saamise tingimus.

Artikkel 102

Selleks et tagada asjakohaste ühenduses lubatud ravimeid käsitlevate reguleerivate otsuste vastuvõtmine ning arvestades ravimite tavapärase kasutustingimustes ilmnunud kõrvaltoimete kohta saadud teavet, kehtestavad liikmesriigid ravimiohutuse järelevalvesüsteemi. Selle süsteemi abil kogutakse ravimite järelevalveks vajalikku teavet, eelkõige teavet nende kõrvaltoimete kohta inimorganismis, ning hinnatakse seda teaduslikult.

Teavet võrreldakse ravimitarbimist käsitlevate andmetega.

Kõnealuse süsteemi puhul võetakse arvesse ka kogu olemasolevat teavet ravimite väär- või kuritarvitamise kohta, mis võib mõjutada ravimite kasulikkuse ja ohtude hindamist.

Artikkel 103

Müügiloo omaniku käsutuses on kestvalt ja püsivalt ravimiohutuse järelevalve eest vastutav sobiva kvalifikatsiooniga asjatundja.

Asjatundja vastutab:

- a) sellise süsteemi loomise ja säilitamise eest, mis tagab äriühingu personalile ja ravimiesindajatele kõikide oodatavate kõrvaltoimete kohta antud teabe kogumise ja võrdlemise, nii et seda teavet saaks kasutada vähemalt ühenduse ühes punktis;
- b) artiklis 104 nimetatud aruannete koostamise eest pädevatele asutustele nende ettenähtud vormis kooskõlas artikli 106 lõikes 1 osutatud suunistega;
- c) selle eest, et pädevate asutuste igale taotlusele saada vajalikku lisateavet ravimi kasulikkuse ja ohtude hindamiseks, sealhulgas teavet asjaomase ravimi läbimüügi mahu või retseptide hulga kohta, antaks täielik ja kiire vastus;
- d) selle eest, et pädevatele asutustele esitatakse ravimi kasulikkuse ja ohtude hindamisega seotud muu teave, sealhulgas loasäämisele järgnevaid ohutusüritinguid käsitlev asjakohane teave.

Artikkel 104

1. Müügiloo omanik on kohustatud säilitama üksikasjalikud andmed kõikide kas ühenduses või mõnes kolmandas riigis ilmnevate oodatavate kõrvaltoimete kohta.

2. Müügiloo omanik on kohustatud registreerima kõik oodatavad tõsised kõrvaltoimed, millele tervishoiutöötaja on tähelepanu juhtinud, ning esitama sellekohase aruande viivitamata selle liikmesriigi pädevale asutusele, kelle territooriumil juhtum aset leidis, hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul pärast teabe saamist.

3. Müügiloo omanik on kohustatud registreerima kõik muud artikli 106 lõikes 1 nimetatud suuniste kohaselt aruandluskriteeriumidele vastavad oodatavad kõrvaltoimed, mille puhul võib põhjendatult eeldada, et tal on sellekohased teadmised, ning esitama viivitamata aruande selle liikmesriigi pädevale asutusele, kelle territooriumil juhtum aset leidis, hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul pärast teabe saamist.

4. Müügiloo omanik tagab, et kõikide kolmanda riigi territooriumil toimunud oodatavate tõsiste ja ootamatute kõrvaltoimete kohta, millele tervishoiutöötaja on tema tähelepanu juhtinud, esitatakse viivitamata aruanne kooskõlas artikli 106 lõike 1 suunistega hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul pärast teabe saamist, nii et see oleks kättesaadav ametile ja müügiloo väljaandnud liikmesriikide pädevatele asutustele.

5. Ravimite puhul, mis loetakse direktiivi 87/22/EMÜ reguleerimisalasse kuuluvaks või mille suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artiklitega 17 ja 18 ning artikli 28 lõikega 4 ettenähtud vastastikuse tunnustamise menetlusi, samuti ravimite puhul, mille suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artiklitega 32, 33 ja 34 ettenähtud menetlusi, tagab müügiloo omanik lisaks selle, et kõikide ühenduses toimunud oodatavate tõsiste kõrvaltoimete kohta esitatakse aruanne referentliikmesriigiga või selle nimel tegutseva pädeva asutusega kokkulepitud vormis ja ajavahemike järel, et sellekohane teave oleks referentliikmesriigile kättesaadav.

6. Kui müügiloo andmise tingimuseks ega vastavalt artikli 106 lõikes 1 nimetatud suunistele pärast loa andmist ei ole kehtestatud muid nõudeid, esitatakse kõiki kõrvaltoimeid käsitlevad andmed pädevatele asutustele perioodiliste ohutusaruannetena kas taotluse korral kohe või järgmiste ajavahemike järel: iga kuue kuu järel esimese kahe aasta jooksul pärast loa saamist, üks kord aastas järgmise kahe aasta jooksul ja seoses loa esimese uuendamisega. Seejärel esitatakse perioodilised ohutusaruanded iga viie aasta järel koos loa uuendamise taotlusega. Perioodilised ohutusaruanded sisaldavad ravimite kasulikkust ja ohtusid käsitlevat teaduslikku hinnangut.

7. Müügiloo omanik võib pärast loa saamist taotleda käesolevas artiklis nimetatud ajavahemike muutmist komisjoni määruses (EÜ) nr 541/95 ⁽¹⁾ sätestatud korras.

Artikkel 105

1. Amet loob koostöös liikmesriikide ja komisjoniga andmetöötlusvõrgu, mis hõlbustab ühenduses turustatavate ravimite ohutusjärelvalve alase teabe vahetamist ja võimaldab kõikidel pädevatel asutustel saada seda ühel ja samal ajal.

2. Liikmesriigid tagavad lõikega 1 ettenähtud võrgu kasutamise, et aruanded kõikide nende territooriumil toimunud oodatavate tõsiste kõrvaltoimete kohta tehakse kohe kättesaadavaks ametile ja teistele liikmesriikidele hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul pärast sellekohast teatamist.

3. Liikmesriigid tagavad, et nende territooriumil toimunud oodatavate tõsiste kõrvaltoimete käsitlevad aruanded tehakse kohe kättesaadavaks müügiloo omanikule hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul pärast sellekohast teatamist.

⁽¹⁾ EÜT L 55, 11.3.1995, lk 7. Määrust on muudetud määrusega (EÜ) nr 1146/98 (EÜT L 159, 3.6.1998, lk 31).

Artikkel 106

1. Hõlbustamaks ravimiohutuse järelevalve alase teabe vahetamist ühenduses, koostab komisjon koostöös ameti, liikmesriikide ja huvitatud pooltega kõrvaltoimearuannete kogumist, kontrolli ja esitamist käsitlevad suunised, mis sisaldavad tehnilisi nõudeid ravimiohutuse järelevalve alase teabe elektroonilise vahetamise kohta rahvusvaheliselt kokkulepitud vormis, ning avaldab viited rahvusvaheliselt kokkulepitud meditsiinterminoloogiale.

Kõnealused suunised avaldatakse Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 9. köites ja nende puhul võetakse arvesse ravimiohutuse järelevalve alast rahvusvahelist ühtlustamist.

2. Artikli 1 punktides 11-16 nimetatud mõistete ja käesolevas jaotises esitatud põhimõtete tõlgendamisel tuginevad müügiloo omanik ja pädevad asutused lõikes 1 nimetatud suunistele.

Artikkel 107

1. Kui liikmesriik leiab pärast ravimiohutuse järelevalve alaste andmete hindamist, et müügiluba tuleks peatada, tühistada või muuta vastavalt artikli 106 lõikes 1 nimetatud suunistele, teatab ta sellest viivitamata ametile, teistele liikmesriikidele ja müügiloo omanikule.

2. Kiireloomulistel juhtudel võivad asjaomased liikmesriigid peatada ravimi müügiloo, tingimusel et ametile, komisjonile ja teistele liikmesriikidele teatatakse sellest hiljemalt järgmisel tööpäeval.

Artikkel 108

Kõik artiklite 101–107 sätete ajakohastamiseks vajalikud muudatused, mis tehakse teaduse ja tehnika arengut arvestades, võetakse vastu artikli 121 lõikes 2 sätestatud korras.

*X JAOTIS***INIMVEREST JA INIMESE VEREPLASMAST SAADUD RAVIMEID KÄSITLEVAD ERISÄTTED***Artikkel 109*

1. Liikmesriigid võtavad ravimite tootmisel algmaterjalina kasutatava inimvere või inimese vereplasma suhtes vajalikud meetmed, et takistada nakkushaiguste levikut. Euroopa farmakopöa verd ja vereplasmast käsitlevates monograafiates ning artikli 121 lõikes 1 märgitud muudatuste abil reguleeritavas ulatuses hõlmavad kõnealused meetmed Euroopa Nõukogu ja Maailma

Tervishoiuorganisatsiooni poolt soovitatud meetmeid, mis on eelkõige seotud vere- ja vereplasmadoonorite valiku ja kontrolliga.

2. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, mis tagavad inimvere- ja inimese vereplasma doonorite ning doonorikeskuste alati selge määratletavuse.

3. Inimvere ja inimese vereplasma kolmandatest riikidest importijad peavad samuti andma kõik lõigetes 1 ja 2 nimetatud ohutustagatised.

Artikkel 110

Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, edendamaks ühenduse omavarustatust inimvere ja inimese vereplasmaga. Selleks soodustavad nad vabatahtlikku, tasuta vere- ja plasmadoonorlust ning võtavad vajalikud meetmed, et edasi arendada selliste preparaatide tootmist ja kasutamist, mis on valmistatud vabatahtliku, tasuta doonorluse kaudu saadud inimverest või inimese vereplasmast. Liikmesriigid teavitavad komisjoni kõnealustest meetmetest.

*XI JAOTIS***JÄRELEVALVE JA SANKTSIOONID***Artikkel 111*

1. Ajaomase liikmesriigi pädev asutus tagab ravimeid reguleerivate juriidiliste nõuete täitmise, korraldades selleks korduvalt kontrollimisi.

Kontrolli teostavad pädevat asutust esindavad ametnikud, kellel on järgmised õigused:

- a) kontrollida tootmis- ja kaubandusettevõtteid ning laboreid, millele tootmisloa omanik on artikli 20 kohaselt andnud kontrolliülesande;
- b) võtta proove;
- c) uurida kõiki kontrolli eesmärgiga seotud dokumente, kui liikmesriikides 21. mail 1975 kehtinud sätetest, mis piiravad valimistuviisi kirjeldustega seotud õigusi, ei tulene teisiti.

2. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed kindlustamiseks, et immunoloogiliste ravimite tootmisel kasutatud toimingud on nõuetekohaselt kinnitatud, ning tagavad ravimipartiide ühetaoliseuse.

3. Pärast iga lõikes 1 nimetatud kontrolli esitab pädevat asutust esindav ametnik aruande selle kohta, kas tootja järgib artiklis 47

sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid. Aruannete sisu edastatakse tootjale, kes peab kontrolli läbima.

Artikkel 112

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ravimi müügiloo omanik ja vajaduse korral selle tootmisloa omanik esitaksid tõendusmaterjali selle kohta, et ravimit ja/või selle koostisosi ning tootmisprotsessi vaheetappe on kontrollitud kooskõlas artikli 8 lõike 3 punktis h sätestatud meetoditega.

Artikkel 113

Artikli 112 rakendamisel võivad liikmesriigid nõuda, et immunoloogiliste ravimite tootjad esitaksid pädevale asutusele kõikide asjatundja poolt kooskõlas artikliga 51 allkirjastatud kontrollaktide koopiaid.

Artikkel 114

1. Liikmesriik võib tervisekaitse huvides pidada vajalikuks nõuda, et järgmiste ravimite müügiloo omanik:

- elusvaktsiinid,
- immunoloogilised ravimid, mida kasutatakse imikute või teiste riskirühmade esmaseks immuniseerimiseks,
- immunoloogilised ravimid, mida kasutatakse tervisekaitsealaste immuniseerimisprogrammide raames,
- uued immunoloogilised ravimid või immunoloogilised ravimid, mille tootmisel on kasutatud uut, muudetud või konkreetse tootja jaoks uut tehnoloogiat, üleminekuaja jooksul, mis on tavaliselt näidatud turustamisloal,

esitab igast ravimi puistematerjali ja/või lõpptootte partiist võetud proovid kontrollimiseks riiklikule või selleks määratud laborile enne ravimi turuleviimist, välja arvatud juhul, kui partii on valmistatud teises liikmesriigis ning teise liikmesriigi pädev asutus on kõnealust partiid eelnevalt kontrollinud ja tunnistanud selle kinnitatud spetsifikaatidele vastavaks. Liikmesriigid tagavad, et iga selline kontrollimine viiakse lõpule 60 päeva jooksul alates proovide saamisest.

2. Juhul kui liikmesriigi õiguses on tervisekaitse huvides nii sätestatud, võivad pädevad asutused nõuda, et inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite müügiloo omanik esitab igast ravimi puistematerjali ja/või lõpptootte partiist võetud proovid kontrollimiseks riiklikule või selleks määratud laborile enne

ravimi laskmist vabasse ringlusse, välja arvatud juhul, kui teise liikmesriigi pädevad asutused on kõnealust partiid eelnevalt kontrollinud ning tunnistanud selle kinnitatud spetsifikatsioonidele vastavaks. Liikmesriigid tagavad, et iga selline kontrollimine viiakse lõpule 60 päeva jooksul alates proovide saamisest.

Artikkel 115

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed kindlustamaks, et inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite valmistamisel kasutatavad tootmis- ja puhastustoimingud toimuvad nõuetekohaselt, et ravimipartiid on ühetaolised, ning tagavad tehnoloogia arengutasemele vastavate võimaluste piires, et neis ei esine spetsiifilist viiruslikku saastatust. Selleks teatavad ravimitootjad pädevatele asutustele, millist meetodit kasutatakse selliste patogeensete viiruste sisalduse vähendamiseks või kõrvaldamiseks, mis võivad inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite kaudu edasi kanduda. Pädev asutus võib lasta ravimi puistematerjalist ja/või lõpptootest võetud proove kontrollida riiklikus või selleks määratud laboris kas taotluse läbivaatamise ajal vastavalt artiklile 19 või pärast müügiloo andmist.

Artikkel 116

Liikmesriikide pädevad asutused peatavad või tühistavad ravimi müügiloo, kui see osutub kahjulikuks tavapärastes kasutustingimustes, kui ravim ei ole tõhus või kui selle kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele. Ravim ei ole tõhus, kui selgub, et kõnealuse ravimiga ei ole võimalik saavutada ravitulemusi.

Luba peatatakse või tühistatakse ka sel juhul, kui taotluse tõenduseks artikli 8, artikli 10 lõike 1 ja artikli 11 kohaselt esitatud andmed on valed, neid ei ole muudetud kooskõlas artikliga 23 või kui ei ole teostatud artiklis 112 nimetatud kontrolli.

Artikkel 117

1. Olenemata artiklis 116 sätestatud meetmetest, võtavad liikmesriigid kõik vajalikud meetmed, et tagada ravimitarnete keelustamine ja ravimite turult kõrvaldamine järgmistel juhtudel:

- a) ravim osutub kahjulikuks tavapärastes kasutustingimustes,
- b) ravim ei ole tõhus,
- c) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta deklareeritud koostisele,

d) ravimit ja/või selle koostisosi ega tootmisprotsessi vaheetappe ei ole kontrollitud või kui mõni muu tootmisloa andmisega seotud nõue või kohustus on täitmata.

2. Pädev asutus võib preparaadi tarnimise keelustamisel või turult kõrvaldamisel piirduda vaidlusaluste partiidega.

Artikkel 118

1. Pädev asutus peatab või tühistab ühe preparaadikategooria või kõikide preparaatide müügiloa, kui üks artiklis 41 sätestatud nõuetest on täitmata.

2. Lisaks artikliga 117 kehtestatud meetmetele võib pädev asutus peatada ravimitootmise või impordi kolmandatest riikidest või peatada või tühistada ühe preparaadikategooria või kõikide preparaatide tootmisloa, kui ei täideta artikleid 42, 46, 51 ja 112.

Artikkel 119

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste ravimite suhtes, kui 14 lõike 3 sätetest ei tulene teisiti.

XII JAOTIS

ALALINE KOMITEE

Artikkel 120

Muudatused, mis on vajalikud I lisa kohandamiseks teaduse ja tehnika arenguga, võetakse vastu direktiivi artikli 121 lõikes 2 sätestatud korras.

Artikkel 121

1. Komisjoni abistab ravimisektoris tehniliste tõkete kõrvaldamisega seotud direktiivide tehnika arengule kohandamist käsitlev inimeintervishoiu kasutatavate ravimite alaline komitee, edaspidi "alaline komitee".

2. Kui viidatakse käesolevale lõikele, kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikleid 5 ja 7, võttes arvesse sama otsuse artiklit 8.

Otsuse 1999/468/EÜ artikli 5 lõikes 6 sätestatud tähtjaks kehtestatakse kolm kuud.

3. Alaline komitee võtab vastu oma töökorra.

XIII JAOTIS

ÜLDSÄTTED

Artikkel 122

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et asjaomased pädevad asutused annavad üksteisele tootmis- või müügilubade nõuete täitmise tagamiseks vajalikku teavet.

Liikmesriigid edastavad põhjendatud taotluse korral artikli 111 lõikes 3 nimetatud aruanded viivitamata teise liikmesriigi pädevatele asutustele. Kui aruanded saanud liikmesriik leiab pärast nende läbivaatamist, et aruande koostanud liikmesriigi pädevate asutuste järeldusi ei ole võimalik aktsepteerida, teatab ta asjaomastele pädevatele asutustele oma põhjendused ja võib nõuda lisateavet. Asjaomased liikmesriigid annavad oma parima kokkuleppe saavutamiseks. Tõsiste erimeelsuste korral teavitab komisjoni vajaduse korral üks asjaomastest liikmesriikidest.

Artikkel 123

1. Iga liikmesriik võtab kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ametile tehakse viivitamata teatavaks otsused, mis on seotud müügilubade andmise, andmisest keeldumise või tühistamisega ja müügilubade andmisest keeldumise või tühistamise otsuste tühistamisega, samuti ravimitarnete keelustamisega või ravimi turult kõrvaldamisega, ning põhjendatakse selliseid otsuseid.

2. Müügiloa omanik on kohustatud viivitamata teavitama asjaomaseid liikmesriike kõikidest ravimi turustamise peatamiseks või ravimi turult kõrvaldamiseks võetud meetmetest ja vastavatest põhjustest, kui need on seotud ravimi tõhususe või rahvatervise kaitsega. Liikmesriigid tagavad, et kõnealune teave edastatakse ametile.

3. Liikmesriigid tagavad, et asjakohane teave lõigete 1 ja 2 kohaselt võetud meetmete kohta, mis võivad mõjutada rahvatervise kaitset kolmandates riikides, edastatakse viivitamata Maailma Tervishoiuorganisatsioonile ning sellekohane koopia saadetakse ametile.

4. Komisjon avaldab igal aastal ühenduses keelatud ravimite loetelu.

Artikkel 124

Liikmesriigid annavad üksteisele ühenduses toodetud ja turustatud homöopaatiliste ravimite kvaliteedi ja ohutuse tagamiseks vajalikku teavet, eelkõige artiklites 122 ja 123 nimetatud teavet.

Artikkel 125

Kõik käesolevas direktiivis nimetatud otsused, mille on teinud liikmesriigi pädev asutus, peavad olema üksikasjalikult põhjendatud.

Asjaomast poolt teavitatakse sellisest otsusest ning apellatsioonivõimalustest ja -tähtaegadest, mis tal kehtivate õigusaktide alusel on.

Iga liikmesriik avaldab oma ametlikus väljaandes müügilubade andmise ja tühistamise otsused.

Artikkel 126

Ravimite müügiloo andmisest keeldutakse ja see peatatakse või tühistatakse ainult käesolevas direktiivis ettenähtud alustel.

Ravimite tootmise ja kolmandatest riikidest importimise peatamise ning ravimite tarnimise keelustamise või turult kõrvaldamise otsuse võib teha ainult artiklites 117 ja 118 ettenähtud alustel.

Artikkel 127

1. Tootja, eksportija või importiva kolmanda riigi asutuste taotlusel tõendavad liikmesriigid, et ravimitootjal on tootmisluba. Liikmesriigid peavad selliste tõendite väljaandmisel kinni järgmistest tingimustest:

- a) nad võtavad arvesse Maailma Tervishoiuorganisatsiooni kehtivat halduskorraldust;
- b) nad esitavad oma territooriumil lubatud ravimite, mida kavatakse eksportida, omaduste kokkuvõtte vastavalt artiklile 21.

2. Kui ravimitootjal puudub müügiluba, esitab ta lõikes 1 nimetatud tõendi andmise eest vastutavatele asutustele selgituse selle kohta, miks seda ei ole.

XIV JAOTIS

LÕPPSÄTTED*Artikkel 128*

Direktiivid 65/65/EMÜ, 75/318/EMÜ, 75/319/EMÜ, 89/342/EMÜ, 89/343/EMÜ, 89/381/EMÜ, 92/25/EMÜ, 92/26/EMÜ, 92/27/EMÜ, 92/28/EMÜ ja 92/73/EMÜ, mida on muudetud II lisa A osas nimetatud direktiividega, tunnistatakse kehtetuks, ilma et see piiraks asjaomaste liikmesriikide kohustuste täitmist, mis on seotud II lisa B osas sätestatud tähtaegade rakendamisega.

Viiteid kehtetuks tunnistatud direktiividele tõlgendatakse viidetena käesolevale direktiivile ja loetakse vastavalt III lisa vastavustabelile.

Artikkel 129

Käesolev direktiiv jõustub kahekümnnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Ühenduste Teatajas*.

Artikkel 130

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Brüssel, 6. november 2001

Euroopa Parlamendi nimel

president

N. FONTAINE

Nõukogu nimel

eesistuja

D. REYNERS

I LISA

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

SISSEJUHATUS

Müügiloa taotlusele artikli 8 ja artikli 10 lõike 1 kohaselt lisatud andmed ja dokumendid esitatakse neljas osas kooskõlas käesoleva lisa nõuetega ning arvestades suuniseid, mille komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade II köites: *Teave Euroopa Ühenduse liikmesriikide inimtervishoius kasutatavate ravimite müügilubade taotlejatele*.

Taotlejad võtavad müügiloa taotluse toimiku koostamisel arvesse ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust käsitlevaid ühenduse suuniseid, mille komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade III köites ja selle lisades: *Inimtervishoius kasutatavate ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust käsitlevad suunised*.

Taotlusele lisatakse kogu asjaomase ravimi hindamisega seotud teave, olenemata sellest, kas see on ravimile soodus või ebasoodus. Asjakohased üksikasjad esitatakse eelkõige ravimi mittetäieliku või lõpetamata farmakoloogilis-toksikoloogilise testi või kliinilise uuringu kohta. Jälgimaks kasulikkust / ohtude hindamist pärast müügiloa andmist, esitatakse pädevatele asutustele ka kõik toimikuandmete muudatused, mis tahes uus teave, mis alguses taotluses puudus, ning kõik ravimiohutuse järelevalve aruanded.

Käesoleva lisa üldjaotistes on esitatud nõuded kõikide ravimikategooriate kohta; neile on lisatud alajaotised, mis sisaldavad täiendavaid erinõudeid radiofarmatseutiliste ja biopreparaatide, näiteks inimverest või inimese vereplasmast saadud immunoloogiliste ravimite kohta. Biopreparaatide täiendavaid erinõudeid kohaldatakse ka määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osas ja B osa esimeses taandes nimetatud protsesside teel saadud ravimite suhtes.

Liikmesriigid tagavad samuti, et kõik loomkatsed viiakse läbi kooskõlas nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiiviga 86/609/EMÜ katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitsega seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta. ⁽¹⁾

1. OSA

TOIMIKU KOKKUVÕTE**A. Haldusandmed**

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

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

Taotleja märgib taotlusele lisaks esitatud dokumentide arvu ja missugused proovid on esitatud, kui seda on tehtud.

Haldusandmetele lisatakse artiklis 40 määratletud tootmisloa koopia, loa andnud riikide loetelu, ravimite omaduste kokkuvõtete koopiaid vastavalt artiklile 11, mille liikmesriigid on heaks kiitnud, ja nende riikide loetelu, kellele taotlus on esitatud.

B. Ravimi omaduste kokkuvõte

Taotleja esitab ravimi omaduste kokkuvõtte kooskõlas artikliga 11.

⁽¹⁾ EÜT L 358, 18.12.1986, lk 1.

Peale selle esitab taotleja asjaomase ravimi pakendi näidised või maketid, markeeringud ja infolehed.

C. **Ekspertide aruanded**

Vastavalt artikli 12 lõikele 2 tuleb ekspertide aruanded esitada keemilise, farmaatsiaalse ja bioloogilise, farmakoloogilis-toksikoloogilise ning kliinilise dokumentatsiooni kohta.

Ekspertide aruanne sisaldab ravimi kvaliteedi kriitilist hinnangut, loomade ja inimestega tehtud uuringuid ning kõiki hindamisega seotud asjakohaseid andmeid. See sõnastatakse nii, et lugeja suudaks selgesti mõista ravimi omadusi, kvaliteeti, eeldatavaid iseärasusi, kontrollimeetodeid, ohutust, tõhusust, eeliseid ja puudusi.

Ekspertide aruande lisas esitatakse kõikide oluliste andmete kokkuvõtte võimaluse korral tabeli või graafiku kujul. Ekspertide aruanne ja kokkuvõtte sisaldavad täpseid ristviiteid põhidokumentides sisalduva teabe kohta.

Kõik ekspertide aruanded koostavad sobiva kvalifikatsiooni ja kogemustega isikud. Aruandele kirjutab alla ja märgib kuupäeva ekspert ning sellele lisatakse lühiülevaade tema hariduse, koolituse ja erialase töökogemuse kohta. Märgitakse eksperdi ja taotleja erialane suhe.

2. OSA

RAVIMITE KEEMILINE, FARMAATSIAALANE JA BIOLOOGILINE TESTIMINE

Kõik testimismenetlused vastavad teaduse hetketasemele ja on kehtivad; tuleb esitada kehtivusuuringute tulemused.

Testimismenetlust või -menetlusi kirjeldatakse piisavalt täpselt, et neid oleks võimalik korrata pädeva asutuse nõudmisel tehtavatel kontrolltestidel; kõiki kasutatavaid seadmeid ja vahendeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult ja võimaluse korral lisatakse diagramm. Labori reaktiivide valemitele lisatakse vajaduse korral nende tootmismeetod. Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas esitatud testimismenetluste puhul võib kirjelduse asendada üksikasjaliku viitega kõnealusele farmakopöale.

A. **Komponentide kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed**

Andmed ja dokumendid, mis vastavalt artikli 8 lõike 3 punkti c alapunktile 3 tuleb lisada müügiloo taotlusele, esitatakse kooskõlas järgmiste nõuetega.

1. *Kvalitatiivsed andmed*

1.1. Ravimi kõikide komponentide kvalitatiivsed andmed hõlmavad järgmiste ainete nimetamist ja kirjeldamist:

- toimeaine(d),
- abiainete komponendid, olenemata nende olemusest ja kasutatud kogusest, k.a värvained, säilitusained, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid, aroomaained jne,
- neelamiseks või muul viisil patsiendile manustamiseks mõeldud ravimite kattekomponendid, näiteks kapslid, želatiinkapslid, rektaalselt manustatavad kapslid jne.

Nimetatud andmetele lisatakse kõik tootepakendit käsitlevad asjakohased andmed ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ja koos ravimiga tarnitavate manustamisseadmete üksikasjad.

1.2. Radiofarmatseutiliste preparaatide komplekti puhul, mis radiomärgistatakse pärast tootja poolt tarnimist, käsitletakse toimeainena seda koostisosa, mille ülesanne on radionukliidi kanda või siduda. Märgitakse üksikasjalikud andmed radionukliidi päritolu kohta. Lisaks sellele märgitakse kõik radiomärgistuse jaoks olulised ühendid.

Generaatori puhul käsitletakse toimeainena nii ema- kui ka tütarradionukliidi.

2. Olenemata artikli 8 lõike 3 punkti c sätete kohaldamisest, on ravimikomponentide kirjeldamisel kasutatavad tavamõisted järgmised:
- Euroopa farmakopöas või sealt puudumisel mõne liikmesriigi riiklikus farmakopöas esitatud ainete puhul kõnealuse monograafia alguses olev üldnimetus ja viide asjaomasele farmakopöale,
 - muude ainete puhul Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus, millele võib lisada mõne muu mittekaubandusliku nimetuse või selle puudumisel täpse teadusliku nimetuse; aineid, millel ei ole rahvusvahelist mittekaubanduslikku ega täpset teaduslikku nimetust, kirjeldatakse seletusega, kuidas ja millest need on valmistatud, lisades vajaduse korral muud asjakohased üksikasjad,
 - värvainete puhul tähis "E", mis on neile antud nõukogu 12. detsembri 1977. aasta direktiiviga 78/25/EMÜ ravimites lubatud värvaineid käsitlevate liikmesriikide eeskirjade ühtlustamise kohta ⁽¹⁾.

3. *Kvantitatiivsed andmed*

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

Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa keemiliselt määratleda. Kui Maailma Tervishoiuorganisatsioon on kindlaks määranud rahvusvahelise bioloogilise aktiivsuse ühiku, kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole kindlaks määratud, väljendatakse bioloogilise aktiivsuse ühikuid nii, et need annavad võimalikult üheti mõistetavat teavet aine aktiivsuse kohta.

Võimaluse korral märgitakse bioloogiline aktiivsus massiühikute kohta.

Kõnealusele teabele lisatakse:

- süstitavate preparaatide puhul iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tootepakendis, võttes arvesse preparaadi kasutatavat mahtu vajaduse korral pärast selle lähteoleku taastamist,
 - tilkadena manustatavate ravimite puhul iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud preparaadi 1 milliliitrile või grammile vastavas tilkade arvus,
 - siirupite, emulsioonide, granuleeritud preparaatide ja muude mõõdetud koguses manustatavate ravimvormide puhul iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud mõõdetud koguse kohta.
- 3.2. Ühendites või derivaatides esinevad toimeained märgitakse kvantitatiivselt vastavalt üldmassile ja vajaduse korral vastavalt molekuli aktiivosa või -osade massile.
- 3.3. Ravimite puhul, milles sisalduva toimeaine kohta on esitatud müügiloa taotlus esimest korda mis tahes liikmesriigis, märgitakse süstemaatiliselt toimeaine, mis on sool või hüdraat, kogus molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõikide liikmesriikides hiljem müügiloa saanud ravimite kvantitatiivne koostis märgitakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.
- 3.4. Allergeenpreparaatide kvantitatiivsed andmed märgitakse bioloogilise aktiivsuse ühikutena, v.a täpselt määratletud allergeenpreparaadid, mille kontsentratsiooni võib väljendada massina mahuühikute kohta.

- 3.5. Nõuet väljendada toimeainete sisaldust aktiivosade massina vastavalt eespool esitatud punktile 3.3 ei pea kohaldama radiofarmatseutiliste preparaatide suhtes. Radionukliidide radioaktiivsust väljendatakse bekkrellides teataval kuupäeval ja vajaduse korral teataval kellajal, viidates ajavööndile. On vaja esitada kiirguse liik.

4. *Farmaatsiaalane arendustöö*

- 4.1. On vaja selgitada koostise, komponentide ja tootepakendi valikut ning abiainetate eeldatavat toimet lõpptootes. Selgitusele lisatakse farmaatsiaalast arendustööd käsitlevad teadusandmed. Tuleb märkida ravimisse liias lisatud koostisainete kogused ja neid põhjendada.

⁽¹⁾ EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18. Direktiivi on viimati muudetud 1985. aasta ühinemisaktiga.

- 4.2. Radiofarmatseutiliste preparaatide puhul on vaja märkida nende keemiline/radiokeemiline puhtus ja suhe biojaotuvusega.

B. Tootmismeetodi kirjeldus

1. Müügiloo taotlusele vastavalt artikli 8 lõike 3 punktide d lisatav tootmismeetodi kirjeldus koostatakse nii, et see annab piisava ülevaate rakendatavate toimingute laadist.

Seetõttu peab see sisaldama vähemalt järgmist:

- eri tootmisetappide nimetamine, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel rakendatavad meetodid võiksid põhjustada komponentides etteaimamatuid muutusi,
- pideva tootmise korral kõik lõpptootte ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõusid käsitlevad üksikasjad,
- tegelik tootmise reglement ja kõikide kasutatud ainete kvantitatiivsed andmed, kusjuures abiainetete kogused võib esitada ligikaudselt, kuivõrd see on ravimvormi puhul vajalik; märkida tuleb kõik ained, mis tootmise käigus võivad kaduda; märgitakse ravimisse liias lisatud koostisainete kogused ja põhjendatakse neid,
- need tootmisetapid, mille jooksul võetakse proove tootmisaegsete kontrolltestide jaoks, kui muud taotlusele lisatud dokumentide andmed osutavad selliste testide vajalikkusele seoses lõpptootte kvaliteedi kontrolliga,
- tootmisprotsessi kinnitamiseks tehtud katseuuringud, kui kasutatakse ebastandardset tootmismeetodit või kui see on oluline preparaadi seisukohalt,
- steriilsete ravimite puhul kasutatud steriliseerimisprotsesside ja/või aseptiliste meetodite üksikasjad.

2. Radiofarmatseutiliste komplektide puhul sisaldab tootmismeetodi kirjeldus ka üksikasju komplekti valmistamise ja radioaktiivse ravimi saamiseks soovitatud lõpptöötlemise kohta.

Radionukliidide puhul käsitletakse valmistamisega seotud tuumareaktsioone.

C. Lähteainete kontrollimine

1. Käesoleva jaotise kohaldamisel on lähteained kõik ravimi ja vajaduse korral selle tootepakendi komponendid vastavalt eespool nimetatud jaotise A punktide 1.

Kui on tegu järgmiste ainetega:

- Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldamata toimeaine,
- Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud toimeaine, mis on valmistatud meetodil, mis võib jätta preparaati farmakopöa monograafias nimetamata lisandeid ja mille kvaliteedi nõuetekohaseks kontrollimiseks monograafia ei sobi,

mille on tootnud mõni muu isik kui taotleja, võib viimatinimetatu näha ette meetmed, et toimeaine tootja esitab tootmismeetodi, tootmise ajal tehtava kvaliteedikontrolli ja protsessi kinnitamise üksikasjaliku kirjelduse otse pädevatele asutustele. Sel juhul esitab tootja taotlejale kõik andmed, mida taotleja võib vajada ravimi eest vastutuse võtmisel. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et ta tagab kõikide partiide ühetaolisuse ega muuda tootmisprotsessi või spetsifikaate ilma taotlejale teatamata. Sellist muutmistootlust tõendavad dokumendid ja andmed esitatakse pädevatele asutustele.

Müügiloo taotlusele artikli 8 lõike 3 punktide h ja i ning artikli 10 lõike 1 kohaselt lisatud andmed ja dokumendid sisaldavad testimistulemusi, sh ravimipartii toimeainete analüüse, eelkõige kõikide kasutatud komponentide kvaliteedi kontrolli. Need esitatakse kooskõlas järgmiste sätetega.

1.1. Farmakopöades loetletud lähteained

Kõigi Euroopa farmakopöas loetletud ainete suhtes kohaldatakse selle monograafiaid.

Muude ainete puhul võib iga liikmesriik nõuda, et nende territooriumil valmistatud preparaadid järgivad riiklikku farmakopöad.

Euroopa farmakopöa või mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele vastavad komponendid loetakse artikli 8 lõike 3 punktile h piisavalt vastavaks. Sel juhul võib analüüsimetodite kirjelduse asendada üksikasjaliku viitega kõnealusele farmakopöale.

Kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas nimetatud lähteaine on valmistatud meetodil, mis võib jätta preparaati farmakopöa monograafias kontrollimata lisandeid, tuleb märkida kõnealused lisandid ja nende maksimaalne lubatud piirnorm ning kirjeldada sobivat testimismenetlust.

Värvaine peab igal juhul vastama direktiivi 78/25/EMÜ nõuetele.

Kõigi lähteainepartiiidega tehtud regulaarsed testid peavad olema märgitud müügiloa taotlusele. Kui kasutatakse farmakopöades nimetatud testidest erinevaid teste, tuleb tõendada lähteainete vastavust kõnealuste farmakopöade kvaliteedinõuetele.

Juhul kui Euroopa farmakopöa või liikmesriigi riikliku farmakopöa monograafias sisalduv spetsifikatsioon ei ole piisav aine kvaliteedi tagamiseks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa omanikult asjakohasemaid spetsifikatsioone.

Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloa omanik esitab nimetatud farmakopöa asutustele eeldatavat puudust käsitlevad üksikasjad ja kohaldatavad lisaspetsifikatsioone.

Kui lähteainet ei ole kirjeldatud Euroopa farmakopöas ega ühegi liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine; sel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse monograafias sisalduvate testimismenetluste kinnitus ja tõlge.

1.2. Farmakopöas loetlemata lähteained

Farmakopöas loetlemata komponente kirjeldatakse monograafia vormis järgmiste kannetena:

- a) aine nimetus vastavalt jaotise A punkti 2 nõuetele, millele lisatakse kõik kaubanduslikud või teaduslikud nimetused;
- b) aine määratlus analoogselt Euroopa farmakopöas esitatud määratlusega, millele lisatakse kõik selgitavad tõendusmaterjalid, eelkõige vajaduse korral molekulaarstruktuuri käsitlevad materjalid; määratlusele tuleb lisada sünteesimeetodi asjakohane kirjeldus. Kui aineid on võimalik kirjeldada ainult tootmismeetodi abil, peab kirjeldus olema piisavalt üksikasjalik, et see iseloomustaks nii oma koostiselt kui ka toimelt püsivat ainet;
- c) identifitseerimismeetodeid võib kirjeldada aine tootmisel kasutatavate täielike tehniliste meetodite ja regulaarsete testide vormis;
- d) puhtuseteste kirjeldatakse ennustatavate lisandite kogusumma suhtes, eelkõige selliste lisandite suhtes, millel võib olla kahjulik toime, ja vajaduse korral selliste suhtes, mis, arvestades taotluses nimetatud ainekombinatsioonide, võivad kahjustada ravimi püsivust või moonutada analüüsitulemusi;
- e) keeruliste taimse, loomse või inimpäritoluga ainete puhul tuleb teha vahet juhtudel, kui sagedasti esineva farmakoloogilise toime tõttu on vaja aine põhikomponente keemiliselt, füüsikaliselt või bioloogiliselt kontrollida, ning juhtudel, kui ained sisaldavad üht või mitut samalaadse toimega ainerühma, mille suhtes võib lubada üldist analüüsimetodit;
- f) kui kasutatakse loomset või inimpäritolu aineid, kirjeldatakse meetmeid, millega tagatakse, et aines ei esine võimalikke nakkusetekitajaid;
- g) radionukliidide puhul esitatakse radionukliidi olemus, isotoobi tunnus, võimalikud lisandid, kandja, kasutus ja eriaktiivsus;
- h) kõik lähteaine säilitamisega seotud vajalikud eriettevaatusabinõud ja vajaduse korral maksimaalne hoidmisaeg enne uute testide tegemist.

1.3. Biosaadavust mõjutada võivad füüsikalis-keemilised omadused

Toimeainete üldkirjelduse ühe osana esitatakse järgmised farmakopöades loetletud või loetlemata toimeaineid käsitlevad üksikandmed, kui nendest sõltub ravimi biosaadavus:

- kristallilisus ja lahustuvustegurid,
- osakeste suurus, vajaduse korral pärast peenestamist,
- solvateerumisaste,
- õli/vee jaotustegur. ⁽¹⁾

Esimest kolme taanet ei kohaldata ainult lahuses kasutatavate ainete suhtes.

2. Biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite suhtes kohaldatakse käesoleva punkti nõudeid.

Käesoleva punkti kohaldamisel on lähteained kõik ravimitootmises kasutatavad ained; sinna hulka kuuluvad ravimi ja vajaduse korral selle tootepakendi komponendid vastavalt eespool nimetatud jaotise A punktile 1 ning sellised lähtematerjalid nagu mikroorganismid, taimsed või loomsed koed, rakud või inim- või loomse päritoluga vedelikud (k.a veri) ning biotehnoloogiliselt konstrueeritud rakud. Kirjeldatakse lähteainete päritolu ja taustandmeid ning need dokumenteeritakse.

Lähteaine kirjeldus sisaldab tootmisstrateegiat, puhastus-/inaktiveerimismeetodeid ja nende kinnitust ning kõiki lõpptootte kvaliteedi, ohutuse ja partiide ühetaolisuse tagamiseks ettenähtud tootmisagseid kontrollimenetlusi.

- 2.1. Rakupankade kasutamisel märgitakse, et rakuomadused on püsivad muutumatuna tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.
- 2.2. Seemnematerjale, rakupanku, seerumi- ja plasmasegusid ning muid bioloogilise päritoluga aineid ja võimaluse korral nende lähtematerjale kontrollitakse juhuslike ainete suhtes.

Kui ilmneb võimalike juhuslike nakkusetekitajate olemasolu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida on vaja kinnitada.

- 2.3. Vaktsiinitootmine põhineb võimaluse korral seemnepartii süsteemil ja loodud rakupankadel; seerumite puhul kasutatakse kindlaksmääratud lähteainesegusid.

Bakteri- ja viirusevaktsiinide puhul on vaja esitada seemne nakkusetekitaja omadused. Lisaks sellele on vaja elusvaktsiinide kohta esitada seemne nõrgestusomaduste püsivus; kui see ei ole piisav tõendusmaterjal, esitatakse ka nõrgestusomadused tootmisetapil.

- 2.4. Allergeenpreparaatide lähtematerjalide spetsifikatsioone ja kontrollimeetodeid tuleb kirjeldada võimalikult üksikasjalikult. Kirjeldus sisaldab andmeid kogumise, eeltöötlemise ja säilitamise kohta.
- 2.5. Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul kirjeldatakse lähtematerjali päritolu ja kriteeriume ning kogumis-, transportimis- ja säilitamismenetlusi ning need dokumenteeritakse.

Kasutatakse kindlaksmääratud lähtematerjalisegusid.

- 3. Radiofarmatseutiliste preparaate lähteainete hulka kuuluvad kiirituse sihtmaterjalid.

D. Loomade spongioosse entsefalopaatia edasikandumise vältimise erimeetmed

Taotleja peab tõendama, et ravimit toodetakse kooskõlas loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate ravimite kaudu kandumise ohu vähendamist käsitlevate suuniste ja nende ajakohastatud variantidega, mille komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade 3. köites.

⁽¹⁾ Pädevad asutused võivad nõuda ka pK ja pH esitamist, kui nad peavad sellist teavet oluliseks.

E. Tootmisprotsessi vaheetappidel tehtavad kontrolltestid

1. Müügiloa taotlusele käesoleva direktiivi artikli 8 lõike 3 punktide h ja i ning artikli 10 lõike 1 kohaselt lisatud andmed ja dokumendid sisaldavad üksikasju preparaadi kontrolltestide kohta, mida võidakse läbi viia tootmisprotsessi vaheetapil, et tagada protsessi tehniliste näitajate järjepidevus.

Sellised testid on olulised selleks, et kontrollida ravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepaneku kohaldada lõpptootte kontrollimisel sellist analüüsimeetodit, mis ei näe ette kõikide toimeainete analüüsi (või kõikide selliste abiainekomponentide analüüsi, mille suhtes kohaldatakse toimeainetega ühesuguseid nõudeid).

Sama kehtib ka siis, kui lõpptootte kvaliteedi kontroll sõltub tootmisaegsetest kontrolltestidest, eelkõige sel juhul, kui ravimi olemus määratletakse valmistamismeetodi alusel.

2. Biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul kasutatakse tootmisetappide ajal tehtava kontrolli suhtes, mida ei ole kindlaks määratud Euroopa farmakopöas või selle puudumisel liikmesriigi siseriiklikus farmakopöas, suunistena Maaailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitusena avaldatud menetlusi ja vastuvõetavustingimusi (bioloogilistele ainetele esitatavad nõuded).

Inaktiveeritud või detoksifitseeritud vaktsiinide puhul tõendatakse tõhusat inaktiveerimist või detoksifitseerimist iga tootmistsükli ajal, kui selline kontroll ei sõltu testidest, milleks vajalike vastuvõtlike loomade arv on piiratud. Sel juhul viiakse teste läbi seni, kuni on saavutatud tootmise järjepidevus ja vastavus asjakohasele tootmisaegsele kontrollile, misjärel võib need asendada asjakohase tootmisaegse kontrolliga.

3. Muundatud või absorbeeritud allergeenpreparaate iseloomustatakse kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt võimalikult tootmisprotsessi lõpus oleval vaheetapil.

F. Lõpptootte kontrolltestid

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

Müügiloa taotluses loetletakse lõpptootte iga partiiga tehtud regulaarsed testid. Märgitakse nende testide sagedus, mida ei teostata regulaarselt. Märkida tuleb eraldumismäärad.

Müügiloa taotlusele käesoleva direktiivi artikli 8 lõike 3 punktide h ja i ning artikli 10 lõike 1 kohaselt lisatud andmed ja dokumendid sisaldavad lõpptoottega eraldumise ajal tehtavate kontrolltestide üksikasju. Need esitatakse kooskõlas järgmiste nõuetega.

Euroopa farmakopöa monograafiate või nende puudumisel liikmesriigi farmakopöa monograafiate sätteid, mis käsitlevad ravimvorme, immunoseerumeid, vaktsiine ja radiofarmatseutilisi preparaate, kohaldatakse kõikide seal määratletud preparaate suhtes. Biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite, mida ei ole määratletud Euroopa farmakopöas või selle puudumisel liikmesriigi farmakopöas, kontrollimisel kasutatakse suunistena Maaailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitusena avaldatud menetlusi ja vastuvõetavustingimusi (bioloogilistele ainetele esitatavad nõuded).

Kui testimismenetluste ja piirmääradena kasutatakse Euroopa farmakopöa monograafiates või nende puudumisel liikmesriigi farmakopöa monograafiates nimetatud testimismenetlustest ja piirmääradest erinevaid menetlusi ja määrasid, esitatakse tõendusmaterjal selle kohta, et lõpptootte vastab nende monograafiate kohaselt testituna asjaomase ravimvormi kohta kõnealuses monograafias esitatud kvaliteedinõuetele.

1.1. Lõpptootte üldomadused

Lõpptootte testid sisaldavad alati teatavaid preparaadi üldomaduste teste. Kui kohaldatakse selliseid teste, käsitlevad need keskmise massi ja suurimate lubatud kõrvalekallete kontrolli, mehaanilisi, füüsikalisi ja mikrobioloogilisi teste, organoleptilisi omadusi, selliseid füüsikalisi omadusi nagu tihedus, pH, murdumisnäitaja jne. Taotleja määrab igal konkreetsel juhul kindlaks kõikide nimetatud omaduste standardid ja lubatud hälbe.

Testimistingimusi ning vajaduse korral kasutatavaid vahendeid, seadmeid ja standardeid kirjeldatakse üksikasjalikult, kui neid ei ole esitatud Euroopa farmakopöas või liikmesriikide farmakopöades; sama kehtib sel juhul, kui ei ole võimalik kohaldada kõnealuste farmakopöadega ettenähtud meetodeid.

Peale selle kohaldatakse suu kaudu manustatavate tahkete ravimvormide suhtes *in vitro* uuringuid, mis käsitlevad toimeaine või -ainete vabanemist ja lahustumiskiirust; selliseid uuringuid tehakse ka siis, kui ravimit manustatakse mingil muul viisil ja kui asjaomase liikmesriigi pädevad asutused peavad neid vajalikuks.

1.2. Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüsimine

Toimeaine või -ained identifitseeritakse ja neid analüüsitakse kas tootepartii keskmise representatiivse proovi alusel või üksikult analüüsivate doosiühikute arvu alusel.

Kui ei ole asjakohast põhjendust, ei ole lõpptootte toimeainesalduse maksimaalne lubatud kõrvalekalle suurem kui $\pm 5\%$ valmistamise ajal.

Tootja peab püsivustestide alusel tegema ettepaneku lõpptootte toimeainesalduse maksimaalse lubatud hälbe kohta, mis kehtib kuni kavandatud säilimisaja lõpuni, ja seda põhjendama.

Teatavatel erandjuhtudel, kui on tegemist eriti keeruliste segudega, mille väga arvukate või väga väikeses koguses esinevate toimeainete testimisel on vaja keerulisi uuringuid, mida on raske läbi viia iga tootepartii puhul, võidakse lõpptootte üks või mitu toimeainet jätta analüüsimata, kui on täiesti kindel, et seda tehakse tootmisprotsessi vaheetapidel. Sellist vabastust ei või laiendada asjaomaste ainete omadustele. Sellisele lihtsustatud meetodile lisandub kvantitatiivse hindamise meetod, mis võimaldab pädeval asutusel kontrollida ravimi vastavust spetsifikatsioonile pärast selle turuleviimist.

In vivo või *in vitro* bioloogilised analüüsid on kohustuslikud, kui füüsikalis-keemilised meetodid ei anna piisavat teavet preparaadi kvaliteedi kohta. Selline analüüs sisaldab võimaluse korral etalonainet ja statistilist analüüsi, mis võimaldab arvutada usalduspiiri. Kui selliseid teste ei ole võimalik teha lõpptootega, võib need teha võimalikult tootmisprotsessi lõpus oleva vaheetapil.

Kui jaotises B esitatud andmetest selgub, et ravimi tootmisel on toimeainet lisatud märkimisväärselt liiges koguses, sisaldab lõpptootte kontrolltestide kirjeldus nende kõnealuses aines toimunud muutuste keemilisi või toksikoloogilis-farmakoloogilisi uuringuid ning võimaluse korral lagunemisproduktide iseloomustust ja/või analüüsi.

1.3. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüsimine

Abiaine või -ainete suhtes kohaldatakse vajaduse korral vähemalt identifitseerimisteste.

Värvainete identifitseerimiseks kavandatud testimismenetlus peab võimaldama kontrollida, et kõnealune aine on kantud direktiivile 78/25/EMÜ lisatud loendisse.

Ülem- ja alammäära testid on kohustuslikud säilitusainete puhul ning ülemmäära testid on kohustuslikud abiainete kõikide muude komponentide puhul, mis võivad kahjustada organismi talitlust; abiaine ülem- ja alammäära testid on kohustuslikud siis, kui kõnealune aine võib mõjutada toimeaine biosaadavust, v.a juhul, kui biosaadavus tagatakse muude asjakohaste testidega.

1.4. Ohutustestid

1. Lisaks müügiloa taotlusega koos esitatavatele farmakoloogilis-toksikoloogilistele testidele lisatakse analüütilistesse andmetesse ohutustestide sellised üksikasjad nagu steriilsus, bakteriaalne endotoksiin, pürogeensus ja kohalik taluvus loomadel, kui kõnealuseid teste on vaja teha regulaarselt preparaadi kvaliteedi kontrollimiseks.
2. Biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite, mida ei ole määratletud Euroopa farmakopöas või selle puudumisel liikmesriigi riiklikus farmakopöas, igal kontrollimisel kasutatakse suunistena Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitusena avaldatud menetlusi ja vastuvõetavustingimusi (bioloogilistele ainetele esitatavad nõuded).

3. Radiofarmatseutiliste preparaatide puhul kirjeldatakse nende radionukliidset ja radiokeemilist puhtust ning eriaktiivsust. Radioaktiivsusesisaldus ei või erineda rohkem kui $\pm 10\%$ markeeringul märgitust.

Generaatorite puhul on vaja märkida ema- ja tütarradionukliide käsitlevate testide üksikasjad. Generaatorieluaadi kohta esitatakse emaradionukliide ja generaatorisüsteemi muid komponente käsitlevate testide tulemused.

Komplektide osas sisaldavad lõpptoote spetsifikaadid preparaatide toimet käsitlevaid teste pärast radiomärgistamist. Lisatakse radiomärgistatud ühendite radiokeemilise ja radionukliidse puhtuse asjakohase kontrolli tulemused. Kõik radiomärgistuseks olulised ained on vaja identifitseerida ja neid on vaja analüüsida.

G. Püsivustestid

1. Müügiloa taotlusele artikli 8 lõike 3 punktide g ja h kohaselt lisatud andmed ja dokumendid esitatakse kooskõlas järgmiste nõuetega.

Taotleja kirjeldab uuringuid, mille abil määratakse kindlaks kavandatud säilimisaeg, soovitatud hoidmistingimused ja spetsifikatsioonid säilimisaja lõpul.

Kui lõpptoode võib tekitada lagunemisprodukte, peab taotleja need nimetama ning märkima nende määramismeetodid ja testimismenetlused.

Järeldustes peavad sisalduma analüüsitulemused, millega põhjendatakse säilimisega soovitatud hoidmistingimustes ja lõpptoote spetsifikatsioone kõnealustes soovitatud tingimustes säilimisaja lõpul.

On vaja märkida lagunemisproduktide lubatud piirnorm säilimisaja lõpul.

Uuringu preparaadi ja pakendi koosmõju kohta esitatakse juhul, kui sellise mõju ohtu peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatide või seepidist kasutatavate aerosoolidega.

2. Kui biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite lõpptoodete püsivuste ei ole võimalik läbi viia, võib seda teha tootmisprotsessi võimalikult hilisel vaheetapil. Lisaks sellele tuleks lõpptoote püsivust hinnata muude teisejärguliste testidega.
3. Radiofarmatseutiliste preparaatide puhul esitatakse teave radionukliidide generaatorite ja komplektide ning radiomärgistatud preparaatide püsivuse kohta. Multidoosilistes pudelites olevate radiofarmatseutiliste preparaatide püsivus kasutuse ajal dokumenteeritakse.

3. OSA

TOKSIKOLOOGILISED JA FARMAKOLOOGILISED TESTID

I. Sissejuhatus

1. Müügiloa taotlusele artikli 8 lõike 3 punkti i ja artikli 10 lõike 1 kohaselt lisatud andmed ja dokumendid esitatakse kooskõlas järgmiste nõuetega.

Liikmesriigid tagavad, et ohutustestid viiakse läbi kooskõlas nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ⁽¹⁾ ja 88/320/EMÜ⁽²⁾ sätestatud head laboritava käsitlevate sätetega.

Toksikoloogilised ja farmakoloogilised testid peavad osutama järgmistele asjaoludele:

- a) preparaadi võimalik mürgisus ning selle mis tahes ohtlik või soovimatu mürgine toime, mis võib ilmneda inimintervishoos kasutamiseks kavandatud tingimustes; neid tuleb hinnata seoses asjaomase patoloogilise seisundiga;

⁽¹⁾ EÜT L 15, 17.1.1987, lk 29.

⁽²⁾ EÜT L 145, 11.6.1988, lk 35. Direktiivi on muudetud direktiiviga 90/18/EMÜ (EÜT L 11, 13.1.1990, lk 37).

- b) preparaadi kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed farmakoloogilised omadused seoses selle kavandatava kasutamisega inimintervishoos. Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkohaldatavad. Vajaduse korral kasutatakse katsemeetodite kavandamisel ja tulemuste hindamisel matemaatilisi ja statistilisi menetlusi.

Lisaks sellele tuleb arstidele esitada teave preparaadi raviomaduste kohta.

2. Kui ravimit kavatsetakse kasutada paiksest, tuleb uurida süstemaatilist imendumist, võttes asjakohaselt arvesse ka ravimi kasutusvõimalusi katkisel nahal ja muude pindade kaudu imendumist. Ainult sel juhul, kui on tõendatud, et süstemaatiline imendumine sellistes tingimustes on tähtsusetu, võib jätta tegemata süstemaatilise kordusdoosi mürgisuse testid, loote mürgisuse testid ja paljunemisvõime uuringud.

Kui kliiniliste katsetuste jooksul ilmneb siiski süstemaatiline imendumine, tehakse mürgisuse teste, sh loote mürgisuse teste loomadega.

Kõikidel juhtudel tehakse pärast korduvat kasutamist eriti hoolikalt kohaliku taluvuse testid, k.a histoloogilised uuringud; uuritakse tundlikkuse tekkimise võimalust ja käesoleva osa II jaotise E osas nimetatud võimalikku kantserogeensust.

3. Üksikute biopreparaatide, näiteks üksikute immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul võib osutuda vajalikuks käesoleva osa nõuete kohandamine; seetõttu põhjendab taotleja läbiviidud testimiskava.

Testimiskava koostamisel arvestatakse järgmist:

- kõikide testide, mille puhul on vajalik preparaadi korduv manustamine, koostamisel võetakse arvesse antikehade võimalikku teket ja sekkumist,
 - paljunemisvõimet, embrüo/loote ja sünnilähedast mürgistust ning mutageensust ja kantserogeensust käsitlevaid uuringuid. Kui kahtlustatakse toimeainest või ainetest erinevaid komponente, võib uuringu asemel esitada kinnituse nende eemaldamise kohta.
4. Radiofarmatseutiliste preparaate puhul on soovitatav ühendada mürgisus kiirgusdoosiga. Diagnostikas on see radiofarmatseutiliste preparaate kasutamise tulemus; teraapias on see soovitatav omadus. Seetõttu osutatakse radiofarmatseutiliste preparaate ohutuse ja tõhususe hinnangus ravimite nõuetele ja kiirguse dosimeetriaga seotud asjaoludele. Elundi/koe kokkupuude kiirgusega dokumenteeritakse. Prognoositav kiirguse neeldumiskoos teatava manustamisviisi puhul arvutatakse konkreetse rahvusvaheliselt tunnustatud süsteemi alusel.
5. Uuritakse farmaatsia valdkonnas esimest korda kasutatava abiaine toksikoloogilisi ja farmakokineetilisi omadusi.
6. Kui ravimi säilitamise ajal võib see märkimisväärselt laguneda, tuleb arvesse võtta lagunemisproduktide toksikoloogilisi omadusi.

II. TESTIDE TEGEMINE

A. Mürgisus

1. Ühekordse doosi mürgisus

Ägeda mürgisuse test on selliste mürgistuste kvalitatiivne ja kvantitatiivne uuring, mis võivad tuleneda ravimis sisalduva(te) toimeaine(te) ühekordsest manustamisest samasuguses proportsioonis ja füüsikalises-keemilises olekus, nagu need esinevad kõnealuses ravimis.

Ägeda mürgisuse testi tuleb läbi viia kahe või enama tuntud tüvest pärit imetajaliigiga, v.a juhul, kui ühe liigi kasutamine on põhjendatud. Tavaliselt kasutatakse vähemalt kaht erinevat manustamisviisi, millest üks on inimintervishoos kavandatud kasutusviisiga identne või sarnane ning teise puhul on tagatud süstemaatiline kokkupuude ainega.

Selline uuring hõlmab täheldatud sümptomeid, sh kohalikke reaktsioone. Uurija määrab kindlaks katseloomade jälgimise aja, mis on piisav koe või elundi kahjustuse või tervenemise esiletoomiseks ja mis on harilikult 14 päeva pikk, kuid mitte kunagi lühem kui 7 päeva, ilma et loomadele põhjustataks pikaajalisi kannatusi. Vaatluse ajal surnud loomad ja selle lõpuni elus olevad loomad lahatakse. Elundite suhtes, milles lahangu käigus ilmnevad makroskoopilised muutused, tuleks kaaluda histopatoloogiliste uuringute tegemist. Uuringus kasutatud loomadest tuleks saada võimalikult palju teavet.

Ühekordse doosi mürgisuse teste tuleks läbi viia nii, et ilmneksid ägeda mürgisuse sümptomid ja suremisviisi hinnatakse võimalikult põhjendatult. Sobiva liigi kohta tuleks saada ligikaudse surmava doosi kvantitatiivne hinnang ning teave doosi ja toime omavahelise suhte kohta, kuid see ei pea olema väga täpne.

Kõnealused uuringud võivad anda teatava ülevaate ägeda üledoosi tõenäolise mõju kohta inimesele ning võivad olla kasulikud mürgisusuuringute väljatöötamisel, mille puhul on vaja anda sobivatele loomaliikidele kordusdoose.

Kui toimeaineid on kombineeritud, tuleb uuringu tegemisel kontrollida, kas mürgisus suureneb või mitte või kas ilmneb uudne mürgine toime.

2. Kordusdoosi mürgisus (alaäge või krooniline mürgisus)

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

Üldjuhul on soovitatav läbi viia kaks testi: lühiajaline test, mis kestab kaks kuni neli nädalat, ja pikaajaline test. Pikaajalise testi kestus sõltub kliinilistest kasutustingimustest. Selle eesmärk on määrata katsetega kindlaks preparaadi mürgivaba doosi ulatus ja harilikult kestab see kolm kuni kuus kuud.

Inimestele ainult ühekordselt manustatavate ravimite puhul viiakse läbi üks test, mis kestab kaks kuni neli nädalat.

Kui uurija leiab, et inimintervishoius kavandatud kasutusaega silmas pidades on asjakohane läbi viia eespool nimetatud katsetest pikema- või lühemaajalisi katseid, peab ta seda piisavalt põhjendama.

Põhjendada tuleb ka valitud doose.

Kordusdoosi mürgisuse teste tehakse kahe imetajaliigiga, millest üks ei tohi olla pisinärliline. Manustamisviiside valik sõltub kavandatud raviotstarbest ja süstemaatilise imendumise võimalustest. Doseerimisviis ja -sagedus peavad olema selgesti märgitud.

Maksimumdoos peaks olema valitud selline, et ilmneks kahjulik toime. Väiksemate doosidega on siis võimalik kindlaks määrata looma ravimitaluvus.

Katsete ja kontrollimenetluste väljatöötamisel tuleb võimaluse korral ja pisinärliste puhul alati arvestada vaadeldava probleemi ulatust ning see peab võimaldama kindlaks määrata leppepiirmäärad.

Mürgise toime hindamisel võetakse aluseks vaatlused, mis käsitlevad käitumise, kasvu, hematoloogilisi ja biokeemilisi teste, eelkõige erituselunditega seotud teste, ning lahkamisaruanded ja neile lisatud histoloogilised andmed. Iga testirühma liik ja ulatus sõltuvad kasutatavatest loomaliikidest ja teaduse hetketasemest.

Käesoleva direktiivi sätete kohaselt uuritud teadaolevate ainete uute kombinatsioonide puhul võib uurija kohandada pikaajalisi kroonilise mürgisuse teste, kui ta esitab sellekohase põhjenduse, v.a juhul, kui ägeda või alaägeda mürgisuse testide põhjal on ilmnunud suurenenud või uudne mürgine toime.

B. Paljunemisvõime uuring

Kui teiste testide tulemustest ilmneb midagi sellist, mis viitab järglaskonnale põhjustatavale kahjulikule toimele või isas-või emaspoole paljunemisvõime halvenemisele, tuleb seda uurida asjakohaste testidega.

C. Embrüo/loote ja sünnilähedane mürgistus

Selline uuring käsitleb lootel täheldatud mürgise ja eelkõige teratogeense toime esiletoomist, kui uuritavat ravimit on manustatud emasloomale tiinuse ajal.

Olenemata asjaolust, et selliste testide prognoosiväärtus on senini olnud piiratud, annavad need eeldatavasti olulist teavet, kui tulemused viitavad sellisele toimele nagu resorptsioon või muud anomaaliad ja kui neid kohaldatakse inimeste suhtes.

Selliste testide tegemata jätmist kas seetõttu, et sünnitusvõimelised naised ravimit tavaliselt ei tarvita, või mõnel muul põhjusel tuleb piisavalt põhjendada.

Embrüo/loote mürgistuse uuringuid viiakse tavaliselt läbi kahe imetajaliigiga, millest üks ei tohiks olla pisinärlane. Sünnieelseid ja -järgseid uuringuid tehakse vähemalt ühe liigiga. Kui on teada, et ravimi omastatavus on teatavate liikide ja inimese puhul ühesugune, on soovitatav lisada kõnealused liigid. Samuti on soovitatav, et üks liik oleks sama nagu kordusdoosi mürgistuse uuringutes.

Testi üksikasjad (loomade arv, manustatud kogused, manustamisaeg ja tulemuste hindamise kriteeriumid) sõltuvad teaduse tasemest taotluse esitamise ajal ja tulemuste statistilisest tähtsusest.

D. Mutageensus

Mutageensusuuringu eesmärk on tuvastada muutusi, mida aine võib põhjustada isendite või rakkude geneetilises materjalis ja mis muudab järglased püsivalt ja pärilikult erinevaks eelkäijatest. Selline uuring on kohustuslik kõikide uute ainete puhul.

Tulemuste arv ja liik ning nende hindamiskriteeriumid sõltuvad teaduse tasemest taotluse esitamise ajal.

E. Kantserogeensus

Kantserogeensususe väljaselgitamise teste nõutakse tavaliselt järgmistel juhtudel:

- ainete puhul, mis on keemiliselt üsna sarnased teadaolevate kantserogeensete või kantserogeense kaastoi-mega ühenditega;
- ainete puhul, mis on põhjustanud kahtlasi muutusi pikaajaliste toksikoloogiliste testide jooksul;
- ainete puhul, mis on andnud kahtlasi tulemusi mutageensus- või muudes lühiajalistes kantserogeensus-testi-des.

Kõnealuseid teste võidakse nõuda ka selliste ravimite sisalduvate ainete puhul, mida patsient manustab tõenäoliselt pika eluperioodi jooksul korrapäraselt.

Testide üksikasjade kindlaksmääramisel võetakse arvesse teaduse taset taotluse esitamise ajal.

F. Farmakodünaamika

Käesolev mõiste hõlmab ravimi poolt põhjustatud muutusi organismi tavapärastes või katseliselt muundatud talitlustes.

Uuringul võib järgida kaht erinevat lähenemisviisi.

Esimesel juhul kirjeldatakse piisavalt toimet, millel põhineb soovitatud ravitoiming. Tulemusi väljendatakse kvantitatiivselt (näiteks doosi-toimekõverate, aja-toimekõverate jms abil) ja võrreldakse võimaluse korral teadaoleva toimega ainet käsitlevate andmetega. Kui ainel on väidetavasti suurem ravitoime, tuleb välja tuua erinevus ja statistiline olulisus.

Teisel juhul esitab uurija aine farmakoloogilise üldiseloomustuse, pöörates eritähelepanu kõrvaltoimetele. Üldiselt tuleks uurida organismi põhitalitlust. Uuring peab olema põhjalikum, kui kõrvaltoimeid põhjustavad doosid on sarnased doosidega, millel on aine kavandatud põhitõime.

Katsemeetodeid, kui ei ole tegemist standardmenetlusega, tuleb kirjeldada nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik korrata, ning uurija peab tõendama nende kehtivust. Katsetulemused esitatakse selgelt ja teatavate testide kohta märgitakse nende statistiline tähtsus.

Uuritakse aine korduvast manustamisest tuleneva toime kvantitatiivseid muutusi, kui uuringu ärajätmiseks ei ole mõjuvaid põhjusi.

Toimeainete kombinatsioonide uurimise põhjused võivad olla kas farmakoloogilised või põhineda ravitoimel.

Esimesel juhul toob farmakodünaamiline uuring välja need koosmõjud, mis võivad anda kombinatsioonile raviotstarbelise väärtuse.

Teisel juhul, kui kombinatsioonile otsitakse teaduslikku põhjendust kliiniliste katsete abil, määratakse uuringuga kindlaks, kas kombinatsiooni loodetavat toimet saab näidata loomade peal, ning uuritakse vähemalt kõikide kaastointe osatähtsust.

Kui kombinatsioon sisaldab uutset toimeainet, tuleb seda eelnevalt põhjalikult uurida.

G. Farmakokineetika

Farmakokineetika on uuring toimeaine kulgemise kohta organismis ja see hõlmab kõnealuse aine imendumist, jaotumist, biotransformatsiooni ja eritumist.

Selliste erinevate etappide uuringut võib teha füüsikaliste, keemiliste või bioloogiliste meetoditega ja jälgides aine enda tegelikku farmakodünaamilist toimet.

Teavet jaotumise ja väljutamise (s.o biotransformatsiooni ja eritumise) kohta on vaja kõikidel neil juhtudel, kui sellised andmed on hädavajalikud inimestele antavate dooside kindlaksmääramisel, samuti kemoterapias kasutatavate ainete (antibiootikumid jne) ja selliste ainete puhul, mille kasutamine sõltub muust toimest kui farmakodünaamiline toime (näiteks arvukad diagnostilised reagentid jne).

Farmakoloogilisi toimeaineid on vaja farmakokineetiliselt uurida.

Käesoleva direktiivi sätete kohaselt uuritud teadaolevate ainete uute kombinatsioonide puhul ei nõuta farmakokineetilisi uuringuid, kui nende tegemata jätmist põhjendatakse mürgisuse testide ja kliiniliste katsetega.

H. Kohalik taluvus

Kohaliku taluvuse uuringute eesmärk on välja selgitada, kas keha need piirkonnad, mis võivad ravimiga kokku puutuda selle raviotstarbelise kasutamise tulemusena, taluvad kõnealust ravimit (nii toime- kui ka abiaineid). Testimisstrateegiana kasutatakse menetlust, kus tehakse vahet manustamise mehaanilise toime või puhtalt füüsikalise-keemilise toime ja toksikoloogilise või farmakodünaamilise toime vahel.

I. Hästi tõestatud meditsiiniline kasutus

Tõestamaks vastavalt artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktile ii, et ravimi komponendil või komponentidel on hästi tõestatud kasutus ja vastuvõetav ohutustase, kohaldatakse järgmisi erieeskirju:

- a) ravimi komponentide "hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramise asjaoludena tuleb arvesse võtta aine kasutamise kestust, aine kasutamise kvantitatiivseid aspekte, teaduslikku huvi aine kasutamise vastu (kajastub avaldatud teaduskirjanduses) ning teadushinnangute ühtsust. Seetõttu võib "hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri ainete puhul erinev. Kuid mingil juhul ei või ravimi komponendi "hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui ravimi esimesest süstemaatilise ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses;

- b) taotleja esitatud dokumentatsioon peaks hõlmama kõiki ohutushinnangu aspekte ning sisaldama ülevaadet asjakohasest kirjandusest või viitama sellisele kirjandusülevaatele, võttes arvesse turustamisele eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetav kui ka mittetoetav dokumentatsioon;
- c) eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada;
- d) ekspertide aruandest peab selguma, miks turustamiseks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib pidada samalaadseks preparaadiga, millele tema erinevustest olenemata kavatakse anda müügiluba;
- e) eriti tähtis on teiste samasuguseid komponente sisaldavate preparaatidega seotud turustamisjärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku asetama.

4. OSA

KLIINILINE DOKUMENTATSIOON

Müügiloa taotlusele käesoleva direktiivi artikli 8 lõike 3 punkti i ja artikli 10 lõike 1 kohaselt lisatud andmed ja dokumendid esitatakse kooskõlas järgmiste sätetega.

Kliiniline uuring on süstemaatiline haigete või tervete vabatahtlike peal tehtud ravimiuuring, mille eesmärk on uuritava ravimite toime väljaselgitamine või kontrollimine ja/või kõrvaltoimete kindlakstegemine ja/või kõnealuste ravimite imendumise, jaotumise, omastatavuse ja eritumise uurimine, et määrata kindlaks nende tõhusus ja ohutus.

Müügiloa taotluse hindamise aluseks on kliinilised uuringud, k.a tavapärastes tingimustes kasutatava ravimi tõhususe ja ohutuse kindlaksmääramiseks ettenähtud kliinilis-farmakoloogilised uuringud, võttes arvesse nende näidustusi inimete ravimisel. Ravieelised peavad olema võimalikest ohtudest suuremad.

A. Üldnõuded

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

Kliinilistele uuringutele peavad alati eelnema asjakohased farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid, mis on tehtud loomadega vastavalt käesoleva lisa 3. osa nõuetele. Uurija peab tutvuma farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste uuringute põhjal tehtud järeldustega, mistõttu peab taotleja esitama talle vähemalt uurija brošüüri, mis sisaldab enne kliiniliste uuringute algust teada olnud asjakohast teavet, sh keemilisi, farmaatsiaalaseid ja bioloogilisi andmeid, toksikoloogilisi, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi andmeid loomadega tehtud uuringute kohta ning varem tehtud uuringute tulemusi, samuti kavandatud uuringute olemust, ulatust ja kestust piisavalt põhjendavaid andmeid; nõudmise korral esitatakse täielikud farmakoloogilised ja toksikoloogilised aruanded. Inim- või loomse päritoluga materjalide puhul rakendatakse kõiki olemasolevaid vahendeid tagamaks, et välditakse nakkusetekitajate levikut enne uuringu alustamist.

B. Uuringute tegemine

1. Hea kliiniline tava

1.1. Kliinilise uuringu kõikide etappide, sh biosaadavust ja bioekvivalentsi käsitlevate uuringute kavandamisel, rakendamisel ja nende kohta aruannete esitamisel lähtutakse heast kliinilisest tavast.

1.2. Kõik kliinilised uuringud viiakse läbi kooskõlas Helsingi deklaratsiooni kehtivas versioonis sätestatud eetiliste põhimõtetega. Põhimõtteliselt annab iga uuringus osaleja vabatahtlikult ja täiel teadmisel nõusoleku, mis dokumenteeritakse.

Uuringu tellija ja/või uurija esitab uuringuplaani (k.a statistilise kava), kasutatava tehnika ja dokumentatsiooni asjakohasele eetikakomiteele arvamuse saamiseks. Uuringud ei alga enne, kui komiteelt on saadud kirjalik arvamus.

- 1.3. Kliiniliste uuringute korraldamist, tegemist, andmete kogumist, dokumentatsiooni ja kontrolli käsitlevad süstemaatilised menetlused on vaja eelnevalt kirjalikult kehtestada.
- 1.4. Radiofarmatseutiliste preparaatide kliinilisi uuringuid tehakse sellise arsti vastutusel, kellel on õigus kasutada raviks radionukliide.

2. Arhiveerimine

Müügiloa omanik kehtestab dokumentide arhiveerimise korra.

- a) Uurija peab säilitama patsientide identifitseerimiskoodi vähemalt 15 aastat pärast uuringu lõpetamist või katkestamist;
- b) patsientide toimikuid ja muid algandmeid säilitatakse haigla, asutuse või erapraksise lubatud maksimumaja jooksul;
- c) uuringu tellija või muu andmeomanik säilitab kogu uuringuga seotud dokumentatsiooni nii kaua, kuni preparaadi luba kehtib. Nende hulka kuuluvad:
 - uuringuplaan, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärgi, statistilist kava ja metodoloogiat, ning uuringu tegemise ja juhtimise tingimusi ning uuritavat preparaat ja kasutatud võrdlusravimit ja/või platseebot käsitlevaid üksikasju,
 - standardne töökord,
 - kõik uuringuplaani ja menetlusi käsitlevad kirjalikud arvamused,
 - uurija brošüür,
 - kõikide uuringus osalejate uuringulood,
 - lõpparuanne,
 - kontrollitõend(id), kui see (need) on olemas;
- d) uuringu tellija või järgmine omanik säilitab lõpparuannet viis aastat pärast seda, kui ravimi luba on kaotanud kehtivuse.

Kõik andmete omanikuõiguse üleminekud dokumenteeritakse.

Asjakohaste asutuste taotluse korral tehakse kõik andmed ja dokumendid kättesaadavaks.

C. Tulemuste esitamine

1. Kõikide kliiniliste uuringute andmed peavad olema piisavalt üksikasjalised, et oleks võimalik teha objektiivne otsus:
 - uuringuplaan, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärgi, statistilist kava ja metodoloogiat, ning uuringu tegemise ja juhtimise tingimused ja uuritavat ravimit käsitlevad üksikasjad,
 - kontrollitõend(id), kui see (need) on olemas,
 - uurija(te) nimekiri, kuhu on märgitud uurija nimi, aadress, ametikoht, kvalifikatsioon, ravialased ülesanded, uuringu tegemise koht ja teave iga patsiendi kohta eraldi, k.a kõikide uuringus osalejate uuringulood,
 - lõpparuanne, millele on alla kirjutatud uurija ja millele mitmes keskus teatud uuringute puhul on alla kirjutatud kõik uurijad või koordineeriv (juhtiv) uurija.
2. Eespool nimetatud kliiniliste uuringute andmed esitatakse pädevatele asutustele. Taotleja võib kokkuleppel pädevate asutustega jätta ka esitamata osa kõnealusest teabest. Nõudmise korral esitatakse viivitamata täielik dokumentatsioon.

3. Kõikide uuringute kohta koostatakse kliiniliste vaatluste kokkuvõte, kuhu märgitakse:
 - a) ravitud patsientide arv ja sugu;
 - b) uuringu ja võrdlustestidega seotud patsiendirühmade valik ja vanuseline jagunemine;
 - c) uuringutelt enne lõppu kõrvaldatud patsientide arv ja kõrvaldamise põhjused;
 - d) kui kontrolluuringud viidi läbi eespool nimetatud tingimustel, siis kas kontrollrühm:
 - ei saanud ravi,
 - sai platseebot,
 - sai muud teadaoleva toimega ravimit,
 - sai mingit muud medikamentoosset ravist erinevat ravi;
 - e) täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus;
 - f) üksikasjad suuremas ohus olevate patsientide kohta, näiteks vanurite, laste ja rasedate kohta ning naiste kohta menstruatsiooni ajal, samuti patsientide kohta, kelle füsioloogiline või patoloogiline seisund nõuab eritählepanu;
 - g) tõhususe parameetrid või hindamiskriteeriumid ja sellistele parameetritele vastavad tulemused;
 - h) tulemuste statistiline analüüs, kui seda nõuavad uuringukavad ja asjakohased muutujad.
4. Uurija esitab katsematerjale käsitlevates järeldustes arvamuse tavapärastes tingimustes kasutatava preparaadi ohutuse kohta, selle taluvuse ja tõhususe kohta ning kogu kasuliku teabe, mis on seotud näidustuste ja vastunäidustuste, doseerimise ja ravi keskmise kestusega, samuti kõik ravi jooksul võetavad eriettevaatusabinõud ja üledoosi kliinilised sümptomid. Mitmes keskuses tehtud uuringu tulemuste kohta koostatud aruandes esitab juhtivuurija oma järeldustes arvamuse uuritava ravimi ohutuse ja tõhususe kohta kõikide keskuste nimel.
5. Peale selle esitab uurija alati oma tähelepanekud järgmiste asjaolude kohta:
 - a) kõik märgid, mis viitavad ravimiga harjumisele, ravimsõltuvusele või raskusele patsiente ravimist võõrutada;
 - b) tähelepanekud koos manustatavate ravimite koosmõju kohta;
 - c) teatavate patsientide uuringust väljaarvamise kriteeriumid;
 - d) kõik uuringu jooksul või sellele järgneval perioodil asetleidnud surmajuhtumid.
6. Uusi ravimikombinatsioone käsitlevad andmed peavad olema identsed uute ravimite kohta nõutud andmetega ja need peavad tõendama kombinatsiooni ohutust ja tõhusust.
7. Andmete täielikku või osalist esitamata jätmist tuleb põhjendada. Kui uuringu käigus ilmnevad ootamatud tulemused, tuleb läbi viia täiendavad prekliinilised toksikoloogilised ja farmakoloogilised testid, mille tulemusi on vaja analüüsida.

Kui ravim on ette nähtud pikaajaliseks manustamiseks, esitatakse korduva manustamise tagajärjel toimuvaid farmakoloogilise toime kõiki muutusi ning pikaajalise doosi määramist käsitlevad andmed.

D. Kliiniline farmakoloogia

1. Farmakodünaamika

Esitatakse tõhususele vastav farmakodünaamiline toime, mis hõlmab järgmist:

- doosi ja sellele reageerimise suhe ning selle kestus,
- doosi põhjendus ja manustamistingimused,
- võimaluse korral toime liik.

Kirjeldatakse farmakodünaamilist toimet, mis ei ole seotud tõhususega.

Inimestel esinevast farmakodünaamilisest toimest ei piisa selleks, et teha otsuseid konkreetse võimaliku ravi-
toime kohta.

2. *Farmakokineetika*

Kirjeldatakse järgmisi farmakokineetilisi omadusi:

- imendumine (kiirus ja ulatus),
- jaotumine,
- omastatavus,
- eritumine.

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

3. *Koosmõju*

Kui ravim on tavaliselt ettenähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed koos manusta-
mise testide kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Kui aine ja muude ravimite või selliste tõenäoliselt samaaegselt kasutatavate ainete nagu alkoholi, kofeiini,
tubaka või nikotiini vahel esinevad või võivad esineda farmakodünaamilised/farmakokineetilised koosmõjud,
tuleb neid kirjeldada ja arutada, pidades eelkõige silmas nende kliinilist tähtsust ja seost artikli 11 punkti 5.6
kohaselt esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud koosmõjudega.

E. **Biosaadavus/bioekvivalentsus**

Biosaadavust tuleb hinnata kõikidel vajalikel juhtudel, näiteks kui ravidoo on lähedane mürgise doosiga või
kui eelnevate testide käigus on ilmnenud anomaaliaid, mis võivad olla seotud selliste farmakodünaamiliste oma-
dustega nagu muutuv imendumine.

Lisaks sellele hinnatakse biosaadavust sel juhul, kui see on vajalik artikli 10 lõike 1 punktis a nimetatud ravi-
mite bioekvivalentsuse esitamiseks.

F. **Kliiniline tõhusus ja ohutus**

1. Üldjuhul tehakse kliinilisi uuringuid kliiniliste kontrolluuringutena ja võimaluse korral juhuslikult; kõiki muid
uuringukavasid on vaja põhjendada. Kontrollrühma ravi on iga kord erinev ja see sõltub eetilistest kaalutlus-
test; seetõttu võib olla mõnel juhul asjakohasem võrrelda uue ravimi tõhusust pigem platseebo toime asemel
tõestatud raviväärtusega ravimi toimega.

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

2. Uuringukava peab sisaldama põhjalikku kirjeldust rakendatavate statistiliste meetodite, patsientide arvu ja
nende kaasamise põhjuste kohta (sh uuringu väärtuse arvutusi), kasutatavat tähtsusastet ning statistilise üksuse
kirjeldust. Erapoolikuse vältimiseks võetavad meetmed, eelkõige juhumeetodid, dokumenteeritakse. Suure
hulga isikute kaasamine uuringusse ei asenda piisavalt nõuetekohast kontrolluuringut.
3. Tavapärastes tingimustes kasutatava ravimi tõhusust või ohutust käsitlevaid kliinilisi otsuseid, mida ei ole tea-
duslikult põhjendatud, ei saa aktsepteerida kehtiva tõendusmaterjalina.

4. Tavapärase tingimustes kasutatava ravimi tõhusust ja ohutust käsitlevate andmete väärtus on märgatavalt suurem, kui need pärinevad mitmelt erinevalt üksteisest sõltumata töötavalt pädevalt uurijalt.
5. Vaktsiinide ja seerumite puhul on eriti tähtis uuritava elanikkonna immunoloogiline seisund ja vanus ning kohalik epidemioloogia, mistõttu neid jälgitakse uuringu jooksul ja kirjeldatakse põhjalikult.

Nõrgestatud elusvaktsiinide puhul kavandatakse uuringud selliselt, et need tooksid esile immuunsusetekitajate võimaliku kandumise vaktsineeritud isikutelt vaktsineerimata isikutele. Kui kandumine on võimalik, uuritakse immuunsusetekitaja geno- ja fenotüüpilist püsivust.

Vaktsiinide ja allergeenpreparaatide puhul sisaldavad järeluuringud asjakohaseid immunoloogilisi teste ja vajaduse korral antikehade analüüsi.

6. Ekspertide aruandes käsitletakse erinevate uuringute vastavust ohutushinnangule ja hindamismeetodite kehtivust.
7. Kõik kõrvaltoimed, k.a ebatavalised laboriväärtused, esitatakse ükshaaval ja neid käsitletakse eelkõige:
 - kõikide soovimatute juhtude ülevaates,
 - seoses toimete olemuse, tõsiduse ja põhjuslikkusega.
8. Suhtelise ohutuse kriitilise hinnangu koostamisel võetakse arvesse kõrvaltoimeid ja järgmisi asjaolusid:
 - ravitav haigus,
 - muud raviviisid,
 - patsientide alarühmade iseärasused,
 - prekliinilised andmed toksikoloogia ja farmakoloogia kohta.
9. Kõrvaltoimejuhtude arvu vähendamiseks esitatakse soovitusi kasutustingimuste kohta.

G. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumentatsioon

Kui taotleja suudab teatavate näidustuste puhul tõendada, et tal ei ole võimalik esitada täielikke andmeid tõhususe ja ohutuse kohta tavapärase kasutustingimustes, sest:

- näidustused, mille jaoks kõnealune preparaat on ette nähtud, esinevad niivõrd harva, et taotlejal ei ole tegelikult võimalik esitada täielikku tõendusmaterjali,
- teaduse hetketase ei võimalda esitada täielikku teavet, või
- sellise teabe kogumine on vastuolus meditsiinieetika üldtunnustatud põhimõtetega,

võidakse anda müügiluba järgmistel tingimustel:

- a) taotleja viib pädeva asutuse kehtestatud aja jooksul läbi kindaksmääratud uuringuprogrammi, mille tulemuste alusel hinnatakse uuesti kasulikkust/riski,
- b) ravimit võib väljastada ainult arstiresepti alusel ja teatavatel juhtudel võib seda manustada ainult range meditsiinilise järelevalve all, võimaluse korral haiglas, ning radiofarmatseutilisi preparaate võib manustada ainult selleks volitatud isiku järelevalve all,
- c) infolehe ja muu meditsiinilise teabega juhitakse arstipraksisega tegeleva isiku tähelepanu asjaolule, et kõnealuse ravimi kohta ei ole veel igakülgsid piisavaid andmeid.

H. Turustamisjärgne kogemus

1. Kui ravimile on teistes riikides juba luba antud, esitatakse teave asjaomase ravimiga ja samasugust toimeainet või samasuguseid toimeaineid sisaldavate ravimitega seotud kõrvaltoimete kohta, võimaluse korral seoses seal manustatud kogustega. Lisatakse ka ravimi ohutust käsitlevatest ülemaailmsetest uuringutest saadud teave.

Seetõttu on ravimi kõrvaltoime mürgine ja tahtmatu reaktsioon, mis esineb inimestele tavaliselt haiguse profülaktikaks, diagnoosimiseks või raviks või füsioloogilise talitluse muutmiseks manustatavate dooside korral.

2. Teistes riikides juba loa saanud vaktsiinide puhul esitatakse teave vaktsineeritud isikute järelevalve kohta, et hinnata kõnealuse haiguse levikut võrreldes vaktsineerimata isikutega, kui selline teave on olemas.
3. Allergeenpreparaatide puhul määratakse kindlaks vastureaktsioon, mis tekib kokkupuutel suurema hulga anti-kehadega.

I. Hästi tõendatud meditsiiniline kasutus

Tõendamaks vastavalt artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktile ii, et ravimi koostisosa(de)l on hästi tõendatud kasutus ja üldtunnustatud tõhusus, kohaldatakse järgmisi erieeskirju:

- a) ravimi komponentide "hästi tõendatud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramise asjaoludena tuleb arvesse võtta aine kasutamise kestust, aine kasutamise kvantitatiivseid aspekte, teaduslikku huvi aine kasutamise vastu (kajastub avaldatud teaduskirjanduses) ning teadushinnangute ühtsust. Seetõttu võib "hästi tõendatud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri ainete puhul erinev. Kuid mingil juhul ei või ravimi komponendi "hästi tõendatud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui ravimi esimesest süstemaatilise ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses;
- b) taotleja esitatud dokumentatsioon peaks hõlmama kõiki tõhusushinnangu aspekte ning sisaldama ülevaadet asjakohasest kirjandusest või viitama sellisele kirjandusülevaatele, võttes arvesse turustamisele eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetav kui ka mittetoetav dokumentatsioon;
- c) eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks tõhusustasandi vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada;
- d) ekspertide aruandest peab selguma, miks turustamiseks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib pidada samalaadseks preparaadiga, millele tema erinevustest olenemata kavatakse anda müügiluba;
- e) eriti tähtis on teiste samasuguseid komponente sisaldavate preparaatidega seotud turustamisjärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku asetama.

II LISA

A OSA

Kehtetuks tunnistatud direktiivid ja nende hilisemad muudatused (nimetatud artiklis 128)

Nõukogu direktiiv 65/65/EMÜ (EÜT L 22, 9.2.1965, lk 369/65)

Nõukogu direktiiv 66/454/EMÜ (EÜT L 144, 5.8.1966, lk 2658/66)

Nõukogu direktiiv 75/319/EMÜ (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ (EÜT L 332, 28.11.1983, lk 1)

Nõukogu direktiiv 87/21/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 36)

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 11)

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 8)

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 22)

Nõukogu direktiiv 75/318/EMÜ (EÜT L 147, 9.6.1975, lk 1)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ

Nõukogu direktiiv 87/19/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 31)

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ

Komisjoni direktiiv 91/507/EMÜ (EÜT L 270, 26.9.1991, lk 32)

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ

Komisjoni direktiiv 1999/82/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 7)

Komisjoni direktiiv 1999/83/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 9)

Nõukogu direktiiv 75/319/EMÜ

Nõukogu direktiiv 78/420/EMÜ (EÜT L 123, 11.5.1978, lk 26)

Nõukogu direktiiv 83/570/EMÜ

Nõukogu direktiiv 89/341/EMÜ

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ

Nõukogu direktiiv 93/39/EMÜ

Komisjoni direktiiv 2000/38/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 28)

Nõukogu direktiiv 89/342/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 14)

Nõukogu direktiiv 89/343/EMÜ (EÜT L 142, 25.5.1989, lk 16)

Nõukogu direktiiv 89/381/EMÜ (EÜT L 181, 28.6.1989, lk 44)

Nõukogu direktiiv 92/25/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 1)

Nõukogu direktiiv 92/26/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 5)

Nõukogu direktiiv 92/27/EMÜ

Nõukogu direktiiv 92/28/EMÜ (EÜT L 113, 30.4.1992, lk 13)

Nõukogu direktiiv 92/73/EMÜ (EÜT L 297, 13.10.1992, lk 8)

B OSA

Direktiivi siseriiklikku õigusesse ülevõtmise tähtajad (nimetatud artiklis 128)

Direktiiv	Ülevõtmise tähtaeg
Direktiiv 65/65/EMÜ	31. detsember 1966
Direktiiv 66/454/EMÜ	–
Direktiiv 75/318/EMÜ	21. november 1976
Direktiiv 75/319/EMÜ	21. november 1976
Direktiiv 78/420/EMÜ	–
Direktiiv 83/570/EMÜ	31. oktoober 1985
Direktiiv 87/19/EMÜ	1. juuli 1987
Direktiiv 87/21/EMÜ	1. juuli 1987 1. jaanuar 1992 ⁽¹⁾
Direktiiv 89/341/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/342/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/343/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 89/381/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 91/507/EMÜ	1. jaanuar 1992 ⁽²⁾ 1. jaanuar 1995 ⁽³⁾
Direktiiv 92/25/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/26/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/27/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/28/EMÜ	1. jaanuar 1993
Direktiiv 92/73/EMÜ	31. detsember 1993
Direktiiv 93/39/EMÜ	1. jaanuar 1995 ⁽⁴⁾ 1. jaanuar 1998 ⁽⁵⁾
Direktiiv 1999/82/EÜ	1. jaanuar 2000
Direktiiv 1999/83/EÜ	1. märts 2000
Direktiiv 2000/38/EÜ	5. detsember 2001

⁽¹⁾ Kreeka, Hispaania ja Portugali suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.

⁽²⁾ V.a lisa II osa jaotise A punkt 3.3.

⁽³⁾ Lisa II osa jaotise A punkti 3.3 suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.

⁽⁴⁾ V.a artikli 1 lõige 6.

⁽⁵⁾ Artikli 1 lõike 7 suhtes kohaldatav ülevõtmistähtaeg.

III LISA

VASTAVUSTABEL

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 1 lõiked 1–3	Artikli 1 lõiked 1–3										
Artikli 1 lõige 4			Lisa	Artikli 1 lõiked 1 ja 2							
Artikli 1 lõige 5											
Artikli 1 lõiked 6–9					Artikli 1 lõige 2						Artikkel 1
Artikli 1 lõige 10						Artikli 1 lõige 1					
Artikli 1 lõiked 11–16			Artikli 29b esimene lõik								
Artikli 1 lõiked 17 ja 18							Artikli 1 lõige 2				
Artikli 1 lõige 19								Artikli 1 lõike 2 teine lause			
Artikli 1 lõiked 20–26									Artikli 1 lõige 2		
Artikli 1 lõige 27			Artikli 8 lõige 1								
Artikli 1 lõige 28			Artikli 10 lõige 1								
Artikkel 2	Artikli 2 lõige 1										
Artikli 3 lõiked 1 ja 2	Artikli 1 lõiked 4 ja 5, artikli 2 lõike 3 esimene taane										
Artikli 3 lõiked 3 ja 4	Artikli 2 lõike 3 teine ja kolmas taane										
Artikli 3 lõige 5					Artikli 1 lõige 1						
Artikli 3 lõige 6						Artikli 1 lõige 2					
Artikli 4 lõige 1					Artikli 1 lõige 3						
Artikli 4 lõige 2						Artikli 1 lõige 3					

[illegible]

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 12 lõiked 2 ja 3			Artikkel 2								
Artikkel 13											Artikli 6 lõiked 1 ja 2
Artikli 14 lõiked 1 ja 2											Artikli 7 lõiked 1 ja 4
Artikli 14 lõige 3											Artikli 4 teine lõik
Artikkel 15											Artikkel 8
Artikkel 16											Artikkel 9
Artikkel 17	Artikkel 7										
Artikkel 18	Artikkel 7a										
Artikkel 19			Artikkel 4								
Artikkel 20			Artikkel 5								
Artikkel 21	Artikkel 4b										
Artikkel 22	Artikli 10 lõige 2										
Artikkel 23	Artikkel 9a										
Artikkel 24	Artikli 10 lõige 1										
Artikkel 25	Artikkel 9										
Artikkel 26	Artikkel 5										
Artikkel 27			Artikkel 8								
Artikli 28 lõige 1			Artikli 9 lõige 3								
Artikli 28 lõige 2			Artikli 9 lõige 1								
Artikli 28 lõige 3			Artikli 9 lõige 2								
Artikli 28 lõige 4			Artikli 9 lõige 4								
Artikkel 29			Artikkel 10								
Artikkel 30			Artikkel 11								
Artikkel 31			Artikkel 12								
Artikkel 32			Artikkel 13								
Artikkel 33			Artikli 14 lõige 1								
Artikkel 34			Artikli 14 lõiked 2–4								
Artikkel 35			Artikkel 15								

Käesolev direktiiv	65/65/EMÜ	75/318/EMÜ	75/319/EMÜ	89/342/EMÜ	89/343/EMÜ	89/381/EMÜ	92/25/EMÜ	92/26/EMÜ	92/27/EMÜ	92/28/EMÜ	92/73/EMÜ
Artikli 63 lõige 1									Artikli 4 lõige 2		
Artikli 63 lõige 2									Artikkel 8		
Artikli 63 lõige 3									Artikli 10 lõige 5		
Artikkel 64									Artikli 11 lõige 1		
Artikkel 65									Artikkel 12		
Artikkel 66					Artikkel 5						
Artikkel 67					Artikli 6 lõige 1						
Artikkel 68											Artikli 2 lõige 2
Artikkel 69											Artikli 7 lõiked 2 ja 3
Artikkel 70								Artikkel 2			
Artikkel 71								Artikkel 3			
Artikkel 72								Artikkel 4			
Artikkel 73								Artikli 5 lõige 1			
Artikkel 74								Artikli 5 lõige 2			
Artikkel 75								Artikli 6 lõige 2			
Artikkel 76							Artikkel 2				
Artikkel 77							Artikkel 3				
Artikkel 78							Artikli 4 lõige 1				
Artikkel 79							Artikkel 5				
Artikkel 80							Artikkel 6				
Artikkel 81							Artikkel 7				
Artikkel 82							Artikkel 8				
Artikkel 83							Artikkel 9				
Artikkel 84							Artikkel 10				
Artikkel 85										Artikkel 9	
Artikkel 86										Artikli 1 lõiked 3 ja 4	
Artikkel 87										Artikkel 2	
Artikkel 88										Artikli 3 lõiked 1–6	

