

32001L0083

2001.11.28.

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK HIVATALOS LAPJA

L 311/67

AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS IRÁNYELVE
(2001. november 6.)
az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről

(2001/83/EK)

AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK TANÁCSA,

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

tekintettel a Bizottság javaslatára,

tekintettel a Gazdasági és Szociális Bizottság véleményére ⁽¹⁾,

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

mivel:

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

92/25/EGK tanácsi irányelvet ⁽⁹⁾, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek szállítása során történő osztályozásról szóló, 1992. március 31-i 92/26/EGK tanácsi irányelvet ⁽¹⁰⁾, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek címkézéséről és a csomagolásban elhelyezett betegájékoztatóról szóló, 1992. március 31-i 92/27/EGK tanácsi irányelvet ⁽¹¹⁾, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek reklámozásáról szóló, 1992. március 31-i 92/28/EGK tanácsi irányelvet ⁽¹²⁾ és a törzskönyvezett gyógyszerkészítményekre vonatkozó törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított rendelkezések közelítéséről szóló 65/65/EGK és a 75/319/EGK irányelvek hatályának kiterjesztéséről, valamint a homeopátiás gyógyszerekre vonatkozó további rendelkezések megállapításáról szóló, 1992. szeptember 22-i 92/73/EGK tanácsi irányelvet ⁽¹³⁾ többször jelentős mértékben módosították. Ezért az ésszerűség és az egyértelműség érdekében a fent említett irányelveket egységes szerkezetbe kell foglalni.

- (2) A gyógyszerek gyártására, forgalmazására és felhasználására vonatkozó szabályok legfontosabb célja a közegészség megóvása.
- (3) Ezt a célkitűzést azonban olyan eszközökkel kell elérni, amelyek nem hátráltatják a gyógyszeripar fejlődését, illetve a Közösségen belüli gyógyszer-kereskedelmet.
- (4) A nemzeti rendelkezések, különösen a gyógyszerekre (azoknak az anyagoknak vagy anyagösszetételeknek a kivételével, amelyek élelmiszerek, állati takarmányok, illetve kozmetikai cikkek) vonatkozó rendelkezések közötti eltérések akadályozzák a Közösségen belüli gyógyszer-kereskedelmet, és ezek a különbségek közvetlenül befolyásolják a belső piac működését.
- (5) Ezért az ilyen akadályokat meg kell szüntetni; mivel ennek érdekében szükséges a vonatkozó jogszabályok közelítése.
- (6) A fennmaradó eltérések csökkentése érdekében meg kell határozni a gyógyszerek ellenőrzésére vonatkozó szabályokat és azokat a feladatokat, amelyeket a tagállamok illetékes hatóságainak a jogi előírások betartásának biztosítása érdekében el kell végezniük.

⁽¹⁾ HL C 368., 1999.12.20., 3. o.

⁽²⁾ 2001. július 3-i európai parlamenti vélemény (a Hivatalos Lapban még nem tették közzé) és a 2001. szeptember 27-i tanácsi határozat.

⁽³⁾ HL 22., 1965.2.9., 369/65. o. A legutóbb a 93/39/EGK irányelvvel (HL L 214., 1993.8.24., 22. o.) módosított irányelv.

⁽⁴⁾ HL L 147., 1975.6.9., 1. o. A legutóbb az 1999/83/EK bizottsági irányelvvel (HL L 243., 1999.9.15., 9. o.) módosított irányelv.

⁽⁵⁾ HL L 147., 1975.6.9., 13. o. A legutóbb a 2000/38/EK bizottsági irányelvvel (HL L 139., 2000.6.10., 28. o.) módosított irányelv.

⁽⁶⁾ HL L 142., 1989.5.25., 14. o.

⁽⁷⁾ HL L 142., 1989. 5.25., 16. o.

⁽⁸⁾ HL L 181., 1989.6.28., 44. o.

⁽⁹⁾ HL L 113., 1992.4.30., 1. o.

⁽¹⁰⁾ HL L 113., 1992.4.30., 5. o.

⁽¹¹⁾ HL L 113., 1992.4.30., 8. o.

⁽¹²⁾ HL L 113., 1992.4.30., 13. o.

⁽¹³⁾ HL L 297., 1992.10.13., 8. o.

- (7) A káros hatás és terápiás hatás fogalmát csak egymáshoz viszonyítva lehet vizsgálni, és csak viszonylagos jelentőséggel bírnak, amely a tudományos haladástól és az adott gyógyszer szándékolt felhasználási céljától függ. Azoknak az adatoknak és dokumentumoknak, amelyeket egy gyógyszer forgalomba hozatali engedélye iránti kérelméhez kell mellékelni, igazolniuk kell, hogy a termék esetleges káros hatásainak a kockázatát meghaladják a várható terápiás hatás előnyei.
- (8) A gyógyszereken végzett vizsgálatok előírásai és vizsgálati tervei e termékek ellenőrzésének és ezáltal a közegészségügy védelmének hatékony eszközei, amelyek a vizsgálatokra és kísérletekre, az adatok és dokumentumok összeállítására, valamint a kérelmek elbírálására vonatkozó egységes szabályok meghatározásával elősegíthetik a gyógyszerek szabad forgalmát.
- (9) A tapasztalat azt mutatta, hogy pontosabban kell meghatározni azokat az eseteket, amikor a gyógyszer engedélyezése iránti kérelemben nem kell megadni a toxikológiai és farmakológiai kísérletek vagy klinikai vizsgálatok eredményeit, mert a kérelmezett termék egy, már korábban engedélyezett termékkel lényegi hasonlóságot mutat, ugyanakkor biztosítani kell, hogy ezáltal az innovatív vállalatok nem kerülnek hátrányba.
- (10) Azonban közérdekű okokból, nyomós indok nélkül, nem lehet embereken és állatokon ismételt kísérleteket végezni.
- (11) Amennyiben a tagállamok ugyanazokat a rendelkezéseket és vizsgálati terveket fogadják el, akkor az illetékes hatóságok egységes vizsgálatok és kritériumok alapján dönthetnek, és ezáltal elkerülhetők az értékelésben megmutatózó különbségek.
- (12) Azoknak a gyógyszereknek a kivételével, amelyek az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség létrehozásáról szóló, 1993. július 22-i 2309/93/EGK tanácsi rendeletben ⁽¹⁾ meghatározott központi közösségi engedélyezési eljárás alá tartoznak, az egyik tagállam illetékes hatósága által a gyógyszerre kiadott forgalomba hozatali engedélyt a másik tagállam illetékes hatóságának el kell ismernie, amennyiben nincs alapos indoka azt feltételezni, hogy a szóban forgó gyógyszer engedélyezése veszélyeztetné a közegészségügyet. Amennyiben két tagállam között a gyógyszer minőségének, biztonságosságának vagy hatásosságának kérdésében nézeteltérés merülne fel, az ügyet közösségi szinten tudományos értékelésnek kell alávetni, annak érdekében, hogy
- az ügy az érintett tagállamokra kötelező, egységes határozattal záruljon. Ezt a határozatot a Bizottság és a tagállamok közötti szoros együttműködést biztosító gyors eljárás keretében kell elfogadni.
- (13) Ezért fel kell állítani a fent említett 2309/93/EGK rendelettel létrehozott Európai Gyógyszerértékelő Ügynökséghez tartozó törzskönyvezett gyógyszerkészítmények bizottságát.
- (14) Ez az irányelv fontos lépés a gyógyszerek szabad mozgására vonatkozó célkitűzés megvalósítása felé. Azonban, különösen a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények bizottsága tapasztalatai alapján, további intézkedések válhatnak szükségessé a termékek szabad mozgását akadályozó, fennmaradt korlátok megszüntetése érdekében.
- (15) A közegészségügy védelmének javítása és a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye iránti kérelmek elbírálása során tett erőfeszítések szükségtelen megkettőzésének elkerülése érdekében a tagállamok az összes általuk engedélyezett gyógyszerről rendszeres értékelő jelentést készítenek, amelyet kérésre kicserélnek egymás között. Ezenkívül egy tagállamnak fel kell tudnia függeszteni azon gyógyszer forgalomba hozatali engedélykérelmének elbírálását, amelyet egy másik tagállamban már vizsgálnak, és el kell ismernie a másik tagállam által hozott döntést.
- (16) A belső piac létrehozását követően a harmadik országokból behozott gyógyszerek minőségének biztosítására kialakított különleges ellenőrzéstől csak akkor lehet eltekinteni, ha a Közösséggel megfelelő megállapodásokat kötöttek, amelyek biztosítják, hogy az exportáló ország elvégezte a szükséges ellenőrzéseket.
- (17) Az immunológiai gyógyszerek, a homeopátiás gyógyszerek, az izotóppal jelzett gyógyszerek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítmények esetében különleges rendelkezéseket kell elfogadni.
- (18) Az izotóppal jelzett gyógyszerre vonatkozó szabályoknak figyelembe kell venniük az orvosi vizsgálaton részt vevő vagy orvosi kezelésben részesülő személyek sugárvédelmét biztosító alapvető intézkedések megállapításáról szóló, 1984. szeptember 3-i 84/466/Euratom, tanácsi irányelv rendelkezéseit ⁽²⁾. Figyelembe kell venni a lakosság és a munkavállalók egészségének az ionizáló sugárzás veszélyével szembeni védelmét szolgáló alapvető biztonsági előírások megállapításáról szóló irányelvek módosításáról szóló, 1980. július 15-i 80/836/Euratom, tanácsi irányelvet ⁽³⁾

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

⁽²⁾ HL L 265., 1984.10.5., 1. o. A 97/43/Euratom irányelvvel (HL L 180., 1997.7.9., 22. o.) 2000. május 13-tól kezdődően hatályon kívül helyezett irányelv.

⁽³⁾ HL L 246., 1980.9.17., 1. o. A 84/467/Euratom irányelvvel (HL L 265., 1984.10.5., 4. o.) módosított és a 96/29/Euratom irányelvvel (HL L 314., 1996.12.4., 20. o.) 2000. május 13-tól kezdődően hatályon kívül helyezett irányelv.

is, amelynek célkitűzése annak megakadályozása, hogy betegek és a munkavállalók túlzott vagy szükségtelenül magas szintű ionizáló sugárzásnak legyenek kitéve, valamint különösen ezen irányelv 5. cikk c) pontját, amely előzetes engedélyezést ír elő, amikor a gyógyszerekhez radioaktív anyagokat adnak, illetve a radioaktív anyagokat tartalmazó gyógyszerek behozatalára.

- (19) A Közösség teljes mértékben támogatja az Európa Tanácsnak az önkéntes, ingyenes vér- és vérplazmaadás elősegítésére irányuló törekvését annak érdekében, hogy a vérkészítmények tekintetében megvalósítsák a teljes önellátást a Közösség egész területén, és hogy biztosítsák az etikai elvek tiszteletben tartását az emberi eredetű gyógyászati anyagok kereskedelmében.
- (20) Az emberi vér- és vérplazmakészítmények minőségét, biztonságosságát és hatásosságát biztosító szabályokat mind a közintézményekben, mind a magánlétesítményekben, mind pedig a harmadik országokból behozott vér és vérplazma esetében alkalmazni kell.
- (21) Tekintettel a homeopátiás gyógyszerek különleges jellemzőire, mint például a rendkívül alacsony hatóanyag-tartalom, illetve az, hogy a klinikai vizsgálatok során nehéz alkalmazni rájuk a hagyományos statisztikai módszereket, kívánatosnak tűnik egy különleges, egyszerűsített törzskönyvezési eljárás kialakítása azoknak a homeopátiás gyógyszereknek az esetében, amelyeket terápiás javallat nélkül olyan gyógyszerformában és adagolásban hoznak forgalomba, amelyek nem jelentenek veszélyt a betegekre.
- (22) A hivatalos gyógyszerkönyvekben leírt, homeopátiás módszerekkel készített antropozófikus gyógyszereket a törzskönyvezés és a forgalomba hozatali engedély szempontjából homeopátiás gyógyszernek kell tekinteni.
- (23) Mindenekelőtt szükséges, hogy a homeopátiás gyógyszerek felhasználóinak egyértelmű tájékoztatást adjanak a készítmény homeopátiás jellegéről, és szavatolják azok minőségét és ártalmatlanságát.
- (24) A homeopátiás gyógyszerek gyártására, ellenőrzésére és felügyeletére vonatkozó szabályokat össze kell hangolni annak érdekében, hogy a Közösség egész területén lehetővé váljon a biztonságos és jó minőségű gyógyszerek forgalmazása.
- (25) A gyógyszerek forgalmazására vonatkozó általános szabályokat kell alkalmazni azokra a homeopátiás gyógyszerekre, amelyeket terápiás javallattal, vagy olyan gyógyszerformában hoznak forgalomba, amely a kívánt terápiás hatással szemben mérlegelendő kockázatot jelent. Különösen a homeopátia terén nagy hagyománnyal rendelkező

tagállamok különleges szabályokat alkalmazhatnak a gyógyszerek biztonságosságának és hatásosságának megállapítására szolgáló vizsgálatok és kísérletek eredményeinek értékelésekor, feltéve hogy ezekről értesítik a Bizottságot.

- (26) A gyógyszerek szabad mozgásának megkönnyítésére és annak elkerülésére, hogy az egyik tagállamban lefolytatott vizsgálatot egy másik tagállamban meg kelljen ismételni, meg kell határozni a gyógyszerek gyártására, harmadik országból való behozatalára, valamint az engedélyezésükre vonatkozó minimumkövetelményeket.
- (27) Biztosítani kell, hogy a tagállamokban a gyógyszerek gyártásának ellenőrzését és felügyeletét olyan személy végezze, aki rendelkezik az ehhez szükséges alapvető képességgel.
- (28) Mielőtt egy immunológiai gyógyszerre, illetve emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítményre kiadják a forgalomba hozatali engedélyt, a gyártónak igazolnia kell, hogy biztosítani tudja az egyes gyártási tételek állandóságát. Mielőtt az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítményre kiadják a forgalomba hozatali engedélyt, a gyártónak azt is igazolnia kell, hogy készítménye – a technológia jelenlegi állásának lehetőségei szerint – nem fertőződött meg bizonyos vírusokkal.
- (29) A lakossági felhasználásra szánt gyógyszerek forgalmazását szabályozó feltételeket is harmonizálni kell.
- (30) A Közösségen belül utazó személyek ésszerű mennyiségben magukkal vihetik a személyes felhasználás céljából jogszerűen beszerzett gyógyszereket. Azt is lehetővé kell tenni, hogy az egyik tagállamban letelepedett személy személyes felhasználás céljából ésszerű mennyiségben beszerezhesse a gyógyszert egy másik tagállamból.
- (31) Ezenkívül egyes gyógyszerek a 2309/93/EGK rendelet értelmében közösségi forgalomba hozatali engedélyezés hatálya alá tartoznak. Ebben az összefüggésben létre kell hozni a közösségi forgalomba hozatali engedélyezés alá tartozó gyógyszerek forgalmazására vonatkozó osztályozási rendszert. Ezért fontos, hogy meghatározzák azokat a szempontokat, amelyek alapján a közösségi döntéseket meghozzák.
- (32) Ezért helyénvaló, hogy első lépésként a Közösségben vagy az érintett tagállamban összehangolják a gyógyszerek forgalmazásának osztályozására alkalmazandó alapelveket, amelyek során kiindulásként figyelembe veszik az Európa Tanács által e tárgyban már megállapított alapelveket, valamint az Egyesült Nemzetek keretében a kábítószerrel és pszichotróp anyagokkal kapcsolatosan már elvégzett harmonizáció eredményeit.

- (33) A gyógyszerforgalmazás céljából a gyógyszerek osztályozásával foglalkozó rendelkezések nem sértik a rendvényre rendelt gyógyszerek árának fizetésére, illetve visszatérítésére vonatkozó nemzeti egészségbiztosítási intézkedéseket.
- (34) Számos, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazásával kapcsolatos művelet gyógyszerre több tagállamot is érinthet.
- (35) Szükséges, hogy az ellenőrzés a gyógyszerek teljes értékesítési láncára kiterjedjen, azaz a gyártástól vagy a Közösségbe való behozattaltól a lakossági ellátásig, annak biztosítása érdekében, hogy a termékek tárolása, szállítása és kezelése megfelelő körülmények között történjen. Az e célból elfogadandó követelmények megkönnyítik a hibás termékek forgalomból történő kivonását, és lehetővé teszik, hogy hatékonyabban lépjenek fel a hamisított termékekkel szemben.
- (36) A gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazásában részt vevő személynek külön engedéllyel kell rendelkeznie. Ezen engedély alól mentesülnek a gyógyszerészek és a lakossági ellátásra engedéllyel rendelkező személyek, valamint azok, akik tevékenységüket csupán a lakossági ellátásra korlátozzák. Azonban a gyógyszerek értékesítési láncának teljes ellenőrzése érdekében a gyógyszerészeknek és a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező személyeknek nyilvántartást kell vezetniük a kapott termékekkel kapcsolatos tranzakciókról.
- (37) Az engedélyezést bizonyos lényegi feltételekhez kell kötni, amelyek betartását az érintett tagállamnak kell biztosítania; minden tagállamnak el kell ismernie a többi tagállam által kiállított engedélyt.
- (38) Egyes tagállamok bizonyos közszolgálati feladatokat állapítanak meg a gyógyszerészeket kiszolgáló nagykereskedők és a lakossági gyógyszerellátási engedéllyel rendelkező személyek vonatkozásában. E tagállamok számára biztosítani kell, hogy fenntarthatják ezeket a kötelezettségeket a területükön letelepedett nagykereskedőkre. Lehetővé kell tenni számukra azt is, hogy ezeket a kötelezettségeket más tagállamok nagykereskedőire is alkalmazzák, amennyiben nem írnak elő szigorúbb kötelezettségeket, mint amilyeneket a saját nagykereskedőikre alkalmaznak, és e kötelezettségek a közegészségügy védelme érdekében indokoltnak tekinthetők, és arányosak e védelemre vonatkozó célkitűzésekkel.
- (39) Meg kell határozni a címkézésre és a betegájékoztató kialakítására vonatkozó szabályokat.
- (40) A felhasználók tájékoztatását szabályozó rendelkezéseknek biztosítaniuk kell a magas szintű fogyasztóvédelmet annak érdekében, hogy a gyógyszert a teljes körű és érthető tájékoztatás alapján helyesen használhassák fel.
- (41) Azoknak a gyógyszerek esetében, amelyek címkézése és betegájékoztatója megfelel ezen irányelvkövetelményeinek, a címkézés vagy a betegájékoztató alapján nem lehet megtiltani vagy megakadályozni a forgalomba hozatalát.
- (42) Ez az irányelv nem sérti a megtévesztő reklámra vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1984. szeptember 10-i 84/450/EGK tanácsi irányelv⁽¹⁾ alapján elfogadott intézkedések alkalmazását.
- (43) A tagállamok továbbá különleges intézkedéseket fogadtak el a gyógyszerek reklámozásával kapcsolatban. Ezen intézkedések között eltérések vannak. Ezek az eltérések befolyásolják a belső piac működését, mivel az egyik tagállamban terjesztett reklámnak valószínűleg hatása van a többi tagállamban is.
- (44) A tagállamok törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított, televíziós műsorszolgáltató tevékenységre vonatkozó egyes rendelkezéseinek összehangolásáról szóló, 1989. október 3-i 89/552/EGK tanácsi irányelv⁽²⁾ megtiltja azoknak a gyógyszereknek a televíziós reklámozását, amelyek abban a tagállamban, amelyben a televíziós műsorszolgáltató működik csak orvosi rendvényre kaphatók. Ezt az alapelvet általánosan alkalmazni kell, kiterjesztve a többi tömegtájékoztató eszközre.
- (45) A lakosság számára történő reklámozás, még akkor is, ha csak rendvény nélkül kapható termékekre vonatkozik, hatást gyakorolhat a közegészségügyre, amennyiben a reklámozás túlzott és nem átgondolt. Ezért a lakosságnak szóló gyógyszerreklámozásnak, amennyiben megengedett, meg kell felelnie bizonyos lényegi kritériumoknak, amelyeket meg kell határozni.
- (46) Ezenkívül meg kell tiltani a lakosság körében promóciós célból forgalmazott ingyenes minták terjesztését.
- (47) A gyógyszerek rendelésére és forgalmazására jogosult személyeknél a reklám kiegészíti az e személyek rendelkezésére álló információkat. Mindazonáltal e reklámokat szigorú feltételekhez kell kötni, és hatékony ellenőrzésnek kell alávetni, különös tekintettel az Európa Tanács keretében végzett munkára.
- (48) A gyógyszerek reklámozását hatékonyan és megfelelően ellenőrizni kell. Ezzel kapcsolatban figyelembe kell venni a 84/450/EGK irányelvvel létrehozott ellenőrzési rendszert.
- (49) A gyógyszerismertetést végző személyeknek fontos szerepük van a gyógyszerek reklámozásában. Ezért számukra bizonyos kötelezettségeket kell meghatározni, különösen azt, hogy a meglátogatott személynek át kell adniuk az alkalmazási előírást.

(1) HL L 250., 1984.9.19., 17. o. A 97/55/EK irányelvvel (HL L 290., 1997.10.23., 18. o.) módosított irányelv.

(2) HL L 298., 1989.10.17., 23. o. A 97/36/EK irányelvvel (HL L 202., 1997.7.30., 60. o.) módosított irányelv.

- (50) A gyógyszerek rendelésére jogosult személyeknek minden elfoglaltság nélkül kell tudniuk ellátni ezeket a feladatokat anélkül, hogy közvetlen vagy közvetett pénzügyi érdekelt-séggel befolyásolni lehetne őket.
- (51) Bizonyos korlátozó feltételek mellett lehetővé kell tenni, hogy a gyógyszerek rendelésére vagy forgalmazására jogosult személyek ingyenes mintát kapjanak a gyógyszerekből annak érdekében, hogy ezek a személyek megismerkedhes-senek az új termékekkel, és tapasztalatot szerezhessenek alkalmazásukról.
- (52) A gyógyszerek rendelésére vagy forgalmazására jogosult személyeknek a piacon forgalmazott termékekről objektív és semleges információkkal kell rendelkezniük. Azonban a tagállamok feladata, hogy e célból a saját helyzetüknek megfelelően meghozzák a szükséges intézkedéseket.
- (53) Az összes, a gyógyszerek gyártásával vagy behozatalával foglalkozó vállalkozásnak létre kell hoznia azt a mechaniz-must, amely biztosítja, hogy a gyógyszerekről nyújtott információk megfeleljenek a jóváhagyott felhasználási felté-teleknek.
- (54) A forgalomba hozott gyógyszerek biztonságosságának folyamatos biztosítása érdekében a közösségi farmakovigilancia-rendszereket a tudományos és műszaki fejlődés eredményeinek figyelembevételével folyamatosan módosítani kell.
- (55) A farmakovigilancia területén figyelembe kell venni a meg-határozások és a terminológia nemzetközi harmonizálásá-ból, valamint a műszaki fejlődés eredményeiből eredő vál-tozásokat.
- (56) A Közösség területén forgalmazott gyógyszerek mellékha-tásaira vonatkozó információ átadása egyre inkább elekt-ronikus hálózatokon keresztül történik annak érdekében, hogy az illetékes hatóságok egyszerre kapják meg az infor-mációt.
- (57) A Közösség érdekében áll, hogy biztosítsa a központilag engedélyezett gyógyszerekre és a más eljárás alapján enge-délyezett gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilancia-rendszerek összeegyeztethetőségét.
- (58) A forgalomba hozatali engedély jogosultjai felelősséggel tartoznak az általuk forgalmazott gyógyszerekre vonat-kozó folyamatos farmakovigilanciáért.
- (59) Az ezen irányelv végrehajtásához szükséges intézkedéseket a Bizottságra ruházott végrehajtási hatáskörök gyakorlá-sára vonatkozó eljárások megállapításáról szóló, 1999. június 28-i 1999/468/EK tanácsi határozatnak ⁽¹⁾ megfelelően kell elfogadni.

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

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

ELFOGADTA EZT AZ IRÁNYELVET:

I. CÍM

FOGALOMMEGHATÁROZÁSOK

1. cikk

Ennek az irányelvnek az alkalmazásában:

1. Törzkönyvezett gyógyszerkészítmény:

a piacon késztermék formájában, egyedi névvel és külön csomagolásban forgalomba hozott gyógyszer.

2. Gyógyszer:

az emberi betegségek kezelésére vagy megelőzésére szolgáló anyagok vagy azok kombinációi.

Azok az anyagok vagy anyagok kombinációi, amelyek embe-
reken az orvosi diagnózis megállapításának érdekében, illetve
valamely élettani funkció fenntartása, helyreállítása, javítása
vagy módosítása érdekében alkalmazhatók, szintén gyógy-
szernek minősülnek.

3. Hatóanyag:

eredetétől függetlenül bármely olyan anyag, amely:

– emberi, mint például

emberi vér és vérkészítmények,

– állati, mint például

mikroorganizmusok, egész állatok, állatok szervrészei,
állati váladékok, mérgeanyagok, kivonatok, vérkészítmé-
nyek,

– növényi, mint például

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

– vegyi, mint például

elemek, természetes körülmények között előforduló vegyi
anyagok és kémiai reakciókkal, illetve szintézissel előállít-
ott vegyi anyagok.

⁽¹⁾ HL L 184., 1999.7.17., 23. o.

4. *Immunológiai gyógyszerek:*

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

- a) a vakcinák, toxinok és szérumok közé különösen a következők tartoznak:
 - i. aktív immunitás kialakítására használt ágensek, például kolera elleni vakcina, BCG-oltás, gyermekbénulás elleni vakcina, himlőoltás;
 - ii. a védettség állapotának ellenőrzésére alkalmas ágensek, különösen a tuberkulin és tisztított PPD-, Schick- és Dick-próbákban használt toxinok és a brucellin;
 - iii. passzív immunitás kialakítására használt ágensek, például a diftéria antitoxin, a himlő elleni globulin vagy az anti-limfocita globulin;
- b) „allergén” az a gyógyszer, amely az allergiát kiváltó anyagokkal szembeni immunválasz specifikusan szerzett megváltozásának azonosítására vagy kiváltására szolgál.

5. *Homeopátiás gyógyszer:*

az Európai gyógyszerkönyvben, illetve ennek hiányában a tagállamokban jelenleg hivatalosan használatban lévő gyógyszerkönyvekben leírt homeopátiás gyártási eljárásnak megfelelően készült, homeopátiás törzsoldatnak nevezett termékéből, anyagból vagy keverékből előállított gyógyszer.

Egy homeopátiás gyógyszer több alkotóelemet is tartalmazhat.

6. *Izotóppal jelzett gyógyszer:*

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

7. *Izotópgenerátor:*

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

8. *Radioaktív készlet:*

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

9. *Izotópprekurzor:*

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

10. *Emberi vérből vagy plazmából származó gyógyszerek:*

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

11. *Mellékhatás:*

a gyógyszerek által kiváltott káros, nem kívánt hatás, amely az emberen történő alkalmazáskor a megelőzéshez, a felismeréshez vagy a betegségek kezeléséhez, illetve az élettani funkciók helyreállítása, javítása vagy módosítása érdekében használt szokásos adag mellett lép fel.

12. *Súlyos mellékhatás:*

halállal végződő, életveszélyes, a beteg kórházi ápolását vagy annak meghosszabbítását szükségessé tevő, állandó vagy súlyos fogyatékossgal vagy rokkantsággal járó, valamint veleszületett rendellenességet vagy születési hibát okozó mellékhatás.

13. *Nem várt mellékhatás:*

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

14. *Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések:*

a 104. cikkben említett adatokat tartalmazó időszakos jelentések.

15. *Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat:*

a forgalomba hozatali engedélyben foglalt feltételeknek megfelelően végzett farmako-epidemiológiai tanulmány vagy klinikai vizsgálat, amelynek célja, hogy meghatározza, illetve elemezze a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerkészítménnyel kapcsolatos biztonsági kockázat mértékét.

16. *Gyógyszerekkel való visszaélés:*

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

17. Gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazása:

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

18. Közszolgálati kötelezettség:

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

19. Orvosi rendelvénnyel:

az erre jogosult szakember által kiadott orvosi rendelvénnyel.

20. A gyógyszer neve:

elnevezés, amely lehet fantázianév, közönséges vagy tudományos név, amelyet a védjeggyel vagy a gyártó nevével együtt adnak meg; a megadott fantázianév nem lehet összekeverhető a közönséges névvel.

21. Közönséges név:

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

22. A gyógyszerek hatásereősége:

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

23. Közvetlen csomagolás:

a gyógyszerkészítménnyel közvetlen érintkezésben álló tárolóedény vagy egyéb csomagolási forma.

24. Külső csomagolás:

az a csomagolás, amelybe a közvetlen csomagolást helyezik.

25. Címke:

a közvetlen vagy a külső csomagoláson feltüntetett tájékoztatás.

26. Betegtájékoztató:

a gyógyszerekhez mellékelte, a felhasználó tájékoztatását tartalmazó nyomtatvány.

27. Ügynökség:

a 2309/93/EGK rendelettel létrehozott Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség.

28. Közegészségügyi kockázatok:

a gyógyszer minőségével, biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos kockázatok.

II. CÍM

AZ IRÁNYELV HATÁLYA

2. cikk

Ennek az irányelvnek a rendelkezéseit a tagállamokban történő forgalmazásra szánt, iparilag előállított, emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre kell alkalmazni.

3. cikk

Ez az irányelv nem alkalmazható:

1. azokra a gyógyszerekre, amelyeket egy adott beteg számára a gyógyszerértékelőben, orvosi rendelvénnyel készítenek el (közönséges néven magisztrális gyógyszer);
2. azokra a gyógyszerekre, amelyeket a gyógyszerértékelőben, a gyógyszerkönyvi előírásoknak megfelelően készítenek el, és a szóban forgó gyógyszerértékelőben közvetlenül a betegeknek kívánják értékesíteni (közönséges néven gyógyszerértékelő készítmény);
3. a kutatási és fejlesztési kísérletekre szánt gyógyszerekre;
4. azokra a köztitermékekre, amelyeket engedéllyel rendelkező gyártó általi további feldolgozásra szánunk;
5. a lezárt forrás formájában forgalmazott radioizotópokra;
6. az emberi eredetű teljes vérre, plazmára vagy vérésejtekre.

4. cikk

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

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

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

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

5. cikk

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

III. CÍM

FORGALOMBA HOZATAL

1. FEJEZET

Forgalomba hozatali engedély

6. cikk

(1) A tagállamokban egyetlen gyógyszert sem lehet forgalomba hozni addig, amíg nem rendelkezik az adott tagállam illetékes hatóságai által ennek az irányelvnek megfelelően kiadott vagy a 2309/93/EGK rendeletnek megfelelően kiadott forgalomba hozatali engedéllyel.

(2) Az (1) bekezdésben említett engedély kötelező az izotópgenerátorok, az izotópkészletek, az izotópprekurzor izotóppal jelzett gyógyszerek, valamint az iparilag gyártott izotóppal jelzett gyógyszerek esetében is.

7. cikk

Nem szükséges a forgalomba hozatali engedély kiállítása azoknak az izotóppal jelzett gyógyszereknek az esetében, amelyeket a

felhasználással egyidejűleg a gyártó utasításai szerint, engedéllyel rendelkező egészségügyi létesítményben kizárólag az engedélyezett izotópgenerátorok, izotópkészletek, izotópprekurzorok felhasználásával olyan személy vagy intézmény állít elő, amely a nemzeti jogszabályok szerint jogosult e gyógyszerek használatára.

8. cikk

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

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

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

- a) a kérelmező, illetve adott esetben a gyártó neve vagy cégneve és állandó címe vagy székhelye;
- b) a gyógyszer neve;
- c) a gyógyszer összetevőinek minőségi és mennyiségi adatai a szokásos megnevezésekkel, az empirikus kémiai képletek nélkül és – amennyiben létezik – az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásában szereplő nemzetközi szabadnév megadásával;
- d) a gyártási módszer leírása;
- e) a terápiás javallatok, ellenjavallatok és a mellékhatások;
- f) adagolás, gyógyszerforma, a gyógyszer alkalmazásának módja és a feltételezett felhasználhatósági időtartam;
- g) szükség esetén a gyógyszer tárolásakor, alkalmazásakor vagy a keletkezett hulladékok ártalmatlanításakor meghozandó óv- és biztonsági intézkedések, valamint azok az esetleges veszélyek, amit a gyógyszer a környezetre jelent;
- h) a gyártó által alkalmazott ellenőrzési módszerek (az összetevők és a késztermékek mennyiségi és minőségi vizsgálata, különleges vizsgálatok, például sterilitási vizsgálatok, a pirogén anyagok jelenlétét vizsgáló kísérletek, nehézfémek kimutatása, stabilitási vizsgálatok, biológiai és toxicitásvizsgálatok, valamint a gyártás közben elvégzett ellenőrző vizsgálatok);
- i) a következő vizsgálatok eredményei:
 - fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai vizsgálatok,
 - toxikológiai és farmakológiai kísérletek,
 - klinikai vizsgálatok;

⁽¹⁾ HL L 207., 1986.7.30., 1. o.

- j) a 11. cikknek megfelelően az alkalmazási előírás, egy vagy több minta a gyógyszer külső és közvetlen csomagolásáról, valamint a betegtájékoztató;
- k) egy olyan dokumentum, amely igazolja, hogy a gyártó a saját országában engedéllyel rendelkezik a gyógyszerek gyártására.
- l) egy másik tagállamban vagy egy harmadik országban az adott gyógyszerre kiadott forgalomba hozatali engedély másolata és azoknak a tagállamoknak a felsorolása, ahol az ezen irányelvnek megfelelően benyújtott forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elbírálás alatt áll; a kérelmező által a 11. cikknek megfelelően javasolt, illetve a tagállam illetékes hatósága által a 21. cikknek megfelelően jóváhagyott alkalmazási előírásának a másolatai; az 59. cikknek megfelelően javasolt, vagy a tagállam illetékes hatósága által a 61. cikknek megfelelően engedélyezett betegtájékoztató; az engedélyt elutasító határozat részletei, akár a Közösségben, akár egy harmadik országban történt, valamint a döntés indoklása.

Ezt az információt rendszeresen frissíteni kell.

9. cikk

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

- a rendszer általános ismertetése és a rendszer azon összetevőinek részletes ismertetése, amelyek befolyásolják a leányizotóp-készítmény összetételét vagy minőségét,
- az eluátum vagy a szublimátum mennyiségi és minőségi jellemzői.

10. cikk

(1) A 8. cikk (3) bekezdésének i) pontjától eltérve, valamint az ipari és kereskedelmi tulajdonjog védelmére vonatkozó jogszabályok sérelme nélkül:

- a) a kérelmezőnek nem kell benyújtania a toxikológiai és farmakológiai kísérletek, valamint a klinikai vizsgálatok eredményeit, amennyiben bizonyítani tudja, hogy:
- i. a gyógyszer alapvetően hasonló az érintett tagállamban engedéllyel rendelkező másik gyógyszerhez és az eredeti gyógyszerre vonatkozó forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezését adta ahhoz, hogy az eredetileg engedélyezett gyógyszerre vonatkozó toxikológiai és farmakológiai és/vagy klinikai eredményeket az adott kérelem elbírálásakor felhasználják; vagy

- ii. részletes tudományos irodalomjegyzék alapján bizonyítható, hogy a gyógyszer összetevőjét vagy összetevőit a gyógyászatban széles körben alkalmazzák, hatása elismert, az alkalmazása pedig megfelelő szintű biztonsággal történik;
- iii. a gyógyszer alapvetően hasonló egy olyan gyógyszerhez, amely a hatályos közösségi rendelkezéseknek megfelelően legalább hat éve engedélyezett a Közösségben, és forgalmazzák abban a tagállamban, ahol a kérelmet benyújtották. Ez az időtartam a 87/22/EGK irányelv⁽¹⁾ 2. cikkének (5) bekezdésében megállapított eljárásnak megfelelően engedélyezett csúcstechnológiával gyártott gyógyszerek esetében 10 évre is meghosszabbítható. Továbbá egy tagállam ezt az időszakot egy, a területén forgalmazott összes gyógyszerre vonatkozó egységes határozattal is meghosszabbíthatja tíz évre, amennyiben közegészségügyi okokból ezt szükségesnek tartja. A tagállamok eltekinthetnek attól, hogy az eredeti gyógyszert védő szabadalom lejártá után alkalmazzák a hatéves időtartamot.

Be kell azonban mutatni a megfelelő toxikológiai és farmakológiai kísérletek és/vagy klinikai vizsgálatok eredményeit, ha a gyógyszert a forgalmazott másik készítménytől eltérő terápiás célra kívánják felhasználni, illetve más adagolással vagy eltérő beadási módban kívánják alkalmazni.

- b) Azoknak az új gyógyszereknek az esetében, amelyekben az ismert összetevők kombinációját eddig még nem alkalmazták terápiás célra, be kell mutatni az adott kombinációra vonatkozó toxikológiai és farmakológiai kísérletek és klinikai vizsgálatok eredményeit, azonban nem szükséges az egyes összetevőkre vonatkozó adatok megadása.

(2) Az I. mellékletet értelemszerűen kell alkalmazni, ha az (1) bekezdés a) pontjának ii. alpontja alapján a közölt adatokkal kapcsolatban irodalomjegyzéket nyújtanak be.

11. cikk

Az alkalmazási előírás a következő adatokat tartalmazza:

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

(1) HL L 15., 1987.1.17., 38. c. A 93/41/EGK irányelvvél (HL L 214., 1993.8.24., 40. o.) hatályon kívül helyezett irányelv.

3. gyógyszerforma; köztes készítmény, mint például az eluátum vagy a használatra kész gyógyszer, megfelel az előírásoknak.
4. gyógyszerészeti tulajdonságok és – amennyiben ezek az információk felhasználhatók terápiás célokra – a farmakokinetikai adatok;
5. klinikai adatok; 12. cikk
- 5.1. terápiás javallatok; (1) A tagállamok megteszik a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy a 8. cikk (3) bekezdésének h) és i) pontjában és a 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontjában felsorolt dokumentumokat és adatokat a szükséges műszaki vagy tudományos képzéssel rendelkező szakértők állítsák össze, mielőtt azokat benyújtják az illetékes hatósághoz. A szakértők aláírják ezeket a dokumentumokat és adatokat.
- 5.2. ellenjavallatok;
- 5.3. mellékhatások (gyakoriság és súlyosság); (2) A szakértők feladata képzésüknek megfelelően:
- 5.4. az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, az immunológiai gyógyszerek esetében pedig azok a különleges óvintézkedések, amelyeket a készítményt kezelő és azt a betegnek beadó személynek kell betartania, továbbá a betegek részéről megkívánt óvintézkedések;
- 5.5. alkalmazás a terhesség és a szoptatás alatt;
- 5.6. más gyógyszerekkel való kölcsönhatása és egyéb kölcsönhatási formák;
- 5.7. adagolás és a beadás módja felnőtteknél és adott esetben gyermekeknél;
- 5.8. túladagolás (tünetek, elsősegély, antidotum);
- 5.9. különleges figyelmeztetések;
- 5.10. a gépjárművezetésre és gépkezelési képességre gyakorolt hatások;
6. gyógyszerészeti adatok;
- 6.1. főbb inkompatibilitás;
- 6.2. felhasználhatósági időtartam a gyógyszer elkészülte, illetve a közvetlen csomagolás első felnyitása után;
- 6.3. különleges óvintézkedések a tárolás során;
- 6.4. a közvetlen csomagolás jellege és tartalma;
- 6.5. a fel nem használt gyógyszer és – adott esetben – a gyógyszerből származó hulladék ártalmatlanítására vonatkozó óvintézkedések;
7. a forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve vagy cégneve és állandó címe vagy székhelye;
8. izotóppal jelzett gyógyszereknél a belső sugárzási dozimetria részletes ismertetése;
9. izotóppal jelzett gyógyszerek esetében további részletes utasítások a rendeltetésre készült készítményekhez és ezek minőségellenőrzéséhez, és adott esetben a leghosszabb felhasználhatósági időtartam, amely alatt egy
- a) a szakterületükhöz tartozó feladatok elvégzése (analízis, farmakológia és hasonló kísérleti tudományágak, klinikai vizsgálatok) és a kapott (minőségi és mennyiségi) eredmények objektív leírása;
- b) a megfigyeléseik leírása az I. mellékletnek megfelelően, és különösen a következők megállapítása:
- az analitikus esetében annak megállapítása, hogy a gyógyszer megfelel-e a megadott összetételnek, a gyártó által alkalmazott ellenőrzési módszerek indokolásával,
 - a farmakológus vagy hasonló kísérleti gyakorlattal rendelkező szakember esetében a gyógyszer toxicitásának és a megfigyelt farmakológiai sajátosságoknak a megállapítása,
 - a klinikus esetében annak megállapítása, hogy észlelt-e a gyógyszerkészítménnyel kezelt személyeken olyan hatásokat, amelyek megfelelnek a kérelmező által a 8. és 10. cikknek megfelelően benyújtott adatoknak, hogy a beteg jól tűri-e a gyógyszert, milyen adagolást javasol, és milyen esetleges ellenjavallatokat és mellékhatásokat tapasztalt;
- c) szükség esetén a 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontjában említett irodalomjegyzék használatának indoklása.
- (3) A szakértők részletes jelentései is részét képezik annak az anyagnak, amelyet a kérelmező az illetékes hatóságoknak benyújtott kérelméhez mellékel.

2. FEJEZET

A homeopátiás gyógyszerekre alkalmazandó különös rendelkezések

13. cikk

- (1) A tagállamok biztosítják, hogy a Közösségben gyártott és forgalmazott homeopátiás gyógyszerek törzskönyvezése vagy engedélyezése a 14., 15. és 16. cikknek megfelelően történik, kivéve

azokat az eseteket, amikor a termékek a nemzeti jogszabályok alapján való törzskönyvezése vagy engedélyezése 1993. december 31-én, illetve azt megelőzően történt (függetlenül attól, hogy megújították-e a törzskönyvezést vagy engedélyt ezen időpontot követően). A tagállamok figyelembe veszik a korábban egy másik tagállam által kiállított törzskönyvezést vagy engedélyt.

(2) A tagállamok eltekinthetnek a 14. cikkben említett, a homeopátiás gyógyszerekre vonatkozó különleges, egyszerűsített törzskönyvezési eljárás kialakításától. A tagállamok ennek megfelelően tájékoztatják a Bizottságot. Az érintett tagállam engedélyezi a területén a többi tagállamban a 14. és 15. cikknek megfelelően törzskönyvezett homeopátiás gyógyszerek használatát.

14. cikk

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

- szájon át vagy külsőleg alkalmazható,
- a gyógyszer címkéjén nincs feltüntetve különleges terápiás javallat, illetve ezzel kapcsolatos információ,
- a gyógyszer hígítási foka biztosítja az ártalmatlanságot; azaz a gyógyszerben az őstinktúra aránya nem lehet több egy tízezrednél, illetve azoknak az aktív hatóanyagoknak az aránya nem lehet több egy századnál, amelyeket az allopatíás gyógymódban alkalmazott legkisebb adaghoz használnak, és amelyeknek az allopatíás gyógyszerekben való jelenléte miatt a készítmény vényköteles.

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

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

(3) Nem szükséges a terápiás hatás bizonyítása az e cikk (1) bekezdésének megfelelően törzskönyvezett, illetve – adott esetben – a 13. cikk (2) bekezdésének megfelelően elfogadott homeopátiás gyógyszerek esetében.

15. cikk

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

- homeopátiás törzsoldatnak vagy -oldatoknak a gyógyszerkönyvben megadott tudományos neve vagy egyéb neve egy nyilatkozattal az alkalmazás módjáról, valamint arról, hogy milyen gyógyszerformákban áll rendelkezésre, és milyen hígítási fokban kívánják törzskönyveztetni,
- a homeopátiás törzsoldat vagy -oldatok kinyerésének, ellenőrzésének a leírása, valamint megfelelő szakirodalom alapján a homeopátiás jelleg igazolása,
- az egyes gyógyszerformák gyártására és ellenőrzésére vonatkozó adatok, valamint a hígítás és potenciális módszerének ismertetése,
- az adott gyógyszerek gyártási engedélye,
- az ugyanarra a gyógyszerre egy másik tagállamban kiadott törzskönyvezés vagy engedély másolata,
- a törzskönyveztetni kívánt gyógyszer közvetlen és külső csomagolásának egy vagy több példánya, illetve mintája,
- a gyógyszer stabilitásával kapcsolatos adatok.

16. cikk

(1) A 14. cikk (1) bekezdésében nem említett homeopátiás gyógyszereket a 8., 10. és a 11. cikknek megfelelően engedélyezik és címkézik.

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

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

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

3. FEJEZET

A forgalomba hozatali engedéllyel kapcsolatos eljárás

17. cikk

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

(2) Amennyiben egy tagállam arról értesül, hogy egy gyógyszer forgalomba hozatali engedélye iránti kérelem elbírálása egy másik tagállamban folyamatban van, az érintett tagállam felfüggesztheti a kérelem részletes elbírálását annak érdekében, hogy megvárja a másik tagállam által a 21. cikk (4) bekezdésének megfelelően elkészített értékelő jelentés eredményét.

Az érintett tagállam értesíti a másik tagállamot és a kérelmezőt a szóban forgó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem részletes elbírálásának felfüggesztéséről. Amikor a másik tagállam befejezte a kérelem elbírálását, és meghozta döntését, az értékelő jelentés egy másolatát eljuttatja az érintett tagállamnak.

18. cikk

Amennyiben egy tagállamot a 8. cikk (3) bekezdésének 1) pontjának megfelelően arról értesítenek, hogy egy másik tagállam olyan gyógyszert engedélyezett, amelyre az érintett tagállamban forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtottak be, akkor a tagállam haladéktalanul felkéri az engedélyt kiadó tagállam illetékes hatóságát, hogy juttassa el hozzá a 21. cikk (4) bekezdésében említett értékelő jelentést.

Az érintett tagállam az értékelő jelentés kézhezvételét követő 90 napon belül vagy elismeri az első tagállam döntését és a jóváhagyott alkalmazási előírást, vagy pedig a 29–34. cikkben megállapított eljárást alkalmazza, amennyiben úgy ítéli meg, hogy a szóban forgó gyógyszer engedélyezése közegészségügyi kockázatot jelenthet.

19. cikk

A tagállam illetékes hatósága a 8. cikknek és a 10. cikk (1) bekezdésének megfelelően benyújtott kérelem elbírálásakor:

1. ellenőrzi, hogy a kérelemhez mellékelt adatok megfelelnek-e az említett 8. cikknek és a 10. cikk (1) bekezdésének, és megvizsgálja, hogy a gyógyszer forgalomba hozatalára vonatkozó engedély kiadásának feltételei teljesülnek-e;
2. vizsgálat céljából beküldheti a gyógyszert, annak kiindulási anyagait, illetve szükség esetén a köztitermékét vagy egyéb összetevőit egy állami laboratóriumba vagy egy, erre a célra kijelölt laboratóriumba annak biztosítása érdekében, hogy a gyártó által alkalmazott, a 8. cikk (3) bekezdése h) pontjának megfelelően a kérelemhez mellékelt anyagokban leírt ellenőrzési módszerek megfelelőek legyenek;
3. adott esetben felszólíthatja a kérelmezőt, hogy egészítse ki a kérelemhez mellékelt adatokat a 8. cikk (3) bekezdésében és a 10. cikk (1) bekezdésében felsorolt tételekkel. Amennyiben az illetékes hatóság él ezzel a lehetőséggel, akkor az előírt kiegészítő információk benyújtásáig felfüggesztik a 17. cikkben meghatározott határidőket. A határidőket arra az időtartamra

is felfüggesztik, amely adott esetben szóbeli vagy írásbeli nyilatkozattétel céljából a kérelmező rendelkezésére áll.

20. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy:

- a) az illetékes hatóságok felülvizsgálhassák, hogy a gyártók és a harmadik országokból származó gyógyszerek importőrei képesek-e a gyártást a 8. cikk (3) bekezdése d) pontjának megfelelően benyújtott adatok betartásával, és/vagy az ellenőrzést a kérelemhez a 8. cikk (3) bekezdése h) pontjának megfelelően mellékelt anyagokban leírt módszerekkel elvégezni;
- b) az illetékes hatóságok a gyártók és a harmadik országból származó gyógyszerek importőrei számára kivételes és indokolt esetben engedélyezhessék, hogy az a) pontban említett gyártás és ellenőrzés egyes szakaszait egy harmadik személlyel végeztessék; ebben az esetben az illetékes hatóságok által végzett ellenőrzést a kijelölt üzemben is végrehajtják.

21. cikk

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

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

(3) Az illetékes hatóságok továbbítják az Ügynökségnek az engedély másolatát és a gyógyszer alkalmazási előírását.

(4) Az illetékes hatóságok értékelő jelentést dolgoznak ki az érintett gyógyszer analitikai és farmako-toxicológiai vizsgálatáról, valamint klinikai vizsgálatok eredményei alapján összeállított dokumentációról, és megjegyzésekkel látják el azt. Az értékelő jelentést frissítik, ha az érintett gyógyszer minőségének, biztonságosságának vagy hatásosságának értékelésével kapcsolatban fontos új adat merül fel.

22. cikk

Kivételes körülmények között a kérelmezővel folytatott konzultációt követően az engedélyt csak bizonyos különös kötelezettségek alapján állíthatják ki, beleértve a következőket is:

- az engedély kiállítását követően további vizsgálatok elvégzése,
- a gyógyszer mellékhatásaival kapcsolatos tájékoztatás.

Ezeket a kivételes döntéseket, amelyek az I. melléklet 4. részének G. szakaszában említett okok egyikén alapulnak, csak objektív és igazolható indokok alapján lehet elfogadni.

23. cikk

Az engedély kiadását követően az engedély jogosultja figyelemmel kíséri a 8. cikk (3) bekezdésének d) és h) pontjában előírt gyártási és ellenőrzési módszerekben bekövetkező műszaki és tudományos haladást, és átvezeti a szükséges változtatásokat annak érdekében, hogy a gyógyszert az általánosan elfogadott tudományos módszerekkel gyártsák és ellenőrizzék.

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

24. cikk

Az engedély öt évig érvényes, és további öt évre megújítható, ha az engedély jogosultja az engedély lejártá előtt legalább három hónappal ezt kérelmezi, az illetékes hatóság pedig átvizsgálja azt a dokumentációt, amelyben különösen a farmakovigilanciára vonatkozó részletes adatok és a gyógyszer követésével kapcsolatos egyéb fontos információk szerepelnek.

25. cikk

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

26. cikk

A forgalomba hozatali engedélyt elutasítják, ha a 8. cikkben és a 10. cikk (1) bekezdésében felsorolt anyagok és dokumentumok felülvizsgálatát követően megállapítják, hogy:

- a) a gyógyszer a rendeltetésszerű használat során káros hatású; vagy
- b) nincs terápiás hatása, illetve a kérelmező azt nem bizonyította megfelelően; vagy
- c) mennyiségi és minőségi összetétele nem felel meg a megadott összetételnek.

Az engedélyt szintén elutasítják, ha a kérelem alátámasztására benyújtott adatok és dokumentumok nem felelnek meg a 8. cikknek és a 10. cikk (1) bekezdésének.

4. FEJEZET

Az engedélyek kölcsönös elismerése

27. cikk

(1) Annak érdekében, hogy elősegítsék a gyógyszerek engedélyezésére vonatkozó, a minőség, biztonságosság és a hatásosság

tudományos követelményein alapuló közös tagállami döntéseket, valamint ezáltal a gyógyszerek Közösségen belüli szabad forgalmát, létrehozzák a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények bizottságát (a továbbiakban: „bizottság”). A bizottság az Ügynökséghez tartozik.

(2) A közösségi jog alapján ráruházott egyéb feladatok mellett a bizottság vizsgálja az ezen irányelvnek megfelelően benyújtott forgalomba hozatali engedélyek kiállításával, módosításával, felfüggesztésével vagy visszavonásával kapcsolatos kérdéseket.

(3) A bizottság kidolgozza eljárási szabályzatát.

28. cikk

(1) A forgalomba hozatali engedély elismerése iránti kérelem benyújtása előtt az engedély jogosultja tájékoztatja azt a tagállamot, amely kiállította a kérelem alapjául szolgáló engedélyt (a továbbiakban: „referencia tagállam”), hogy ennek az irányelvnek megfelelően kérelmet nyújt be, továbbá tájékoztatja az eredeti dokumentáció esetleges kiegészítéseiről is; a benyújtott dokumentáció azonosságának ellenőrzése érdekében a tagállam megkövetelheti a kérelmezőtől az összes adat és dokumentum átadását.

Az engedély jogosultja a szóban forgó gyógyszerről értékelő jelentés elkészítésére, illetve szükség esetén a meglévő értékelő jelentés frissítésére is felkéri a referencia tagállamot. A tagállam a kérés kézhezvételétől számított 90 napon belül elkészíti az értékelő jelentést, illetve frissíti azt.

A (2) bekezdésnek megfelelően benyújtott kérelemmel egy időben a referencia tagállam eljuttatja az értékelő jelentést a kérelem által érintett tagállamnak vagy tagállamoknak.

(2) Annak érdekében, hogy az egyik tagállamban kiállított forgalomba hozatali engedélyt az e fejezetben meghatározott eljárásnak megfelelően egy vagy több másik tagállamban is elismerjék, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a 8. cikkben, a 10. cikk (1) bekezdésében, valamint a 11. cikkben említett információkkal és dokumentumokkal együtt kérelmet nyújt be az érintett tagállam vagy tagállamok illetékes hatóságaihoz. Igazolja, hogy a benyújtott dokumentáció megegyezik a referencia tagállam által elfogadottal, illetve bemutatja annak esetleges módosításait vagy kiegészítéseit. Az utóbbi esetben bizonyítja, hogy az általa a 11. cikknek megfelelően javasolt alkalmazási előírás azonos azzal az alkalmazási előírással, amelyet a referencia tagállam a 21. cikknek megfelelően elfogadott. Továbbá azt is bizonyítja, hogy az ezen eljárás keretében benyújtott összes dokumentáció azonos egymással.

(3) A forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékoztatja az Ügynökséget a kérelemről, az érintett tagállamokról, a kérelem benyújtásának időpontjáról, és elküldi a referencia tagállamban kiállított engedély másolatát. Eljuttatja az Ügynökséghez azoknak a forgalomba hozatali engedélyeknek a másolatát is, amelyeket az érintett gyógyszer tekintetében már kiállítottak a többi tagállamban, illetve jelzi, hogy egy másik tagállamban van-e elbírálás alatt engedély iránti kérelem.

(4) A 29. cikk (1) bekezdésben előírt különleges eset kivételével a tagállamok a kérelem és az értékelő jelentés kézhezvételétől számított 90 napon belül elismerik a referencia tagállam által kiállított forgalomba hozatali engedélyt. Erről értesítik az eredeti engedélyt kiállító referencia tagállamot, a kérelem által érintett tagállamokat, az Ügynökséget és a forgalomba hozatali engedély jogosultját.

29. cikk

(1) Amennyiben egy tagállam úgy ítéli meg, hogy a szóban forgó gyógyszer közegészségügyi kockázatot jelenthet, akkor erről haladéktalanul értesíti a kérelmezőt, az eredeti engedélyt kiállító referencia tagállamot, a kérelem által érintett tagállamokat és az Ügynökséget. A tagállam részletesen bemutatja az érveit, és megjelöli a kérelem hibáinak helyesbítéséhez szükséges intézkedéseket.

(2) Minden érintett tagállam törekszik arra, hogy megállapodjon a szóban forgó kérelemmel kapcsolatos intézkedésekről. Lehetőséget biztosítanak arra, hogy a kérelmező szóban vagy írásban ismertesse álláspontját. Amennyiben a tagállamok a 28. cikk (4) bekezdésében említett határidőn belül nem állapodnak meg, akkor haladéktalanul az Ügynökség elé utalják az ügyet annak érdekében, hogy a bizottság foglaljon állást a 32. cikkben megállapított eljárás alkalmazásáról.

(3) Az érintett tagállamok a 28. cikk (4) bekezdésében említett határidőn belül részletesen felsorolják a bizottságnak azokat a pontokat, amelyekkel kapcsolatban nem tudtak megállapodni, és ismertetik a nézeteltérés okait. Ezekről az információkról a kérelmező is kap egy másolatot.

(4) Miután tájékoztatták arról, hogy az ügyet a bizottság elé utalták, a kérelmező haladéktalanul eljuttatja a bizottsághoz a 28. cikk (2) bekezdésében említett információkat és dokumentumokat.

30. cikk

Amennyiben egy gyógyszer forgalomba hozatalára a 8. cikknek, a 10. cikk (1) bekezdésének és a 11. cikknek megfelelően több kérelmet is benyújtottak, a tagállamok pedig eltérő döntéseket hoztak a gyógyszer engedélyezéséről, felfüggesztéséről vagy visszavonásáról, akkor egy tagállam, a Bizottság vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja a 32. cikkben meghatározott eljárás alkalmazása érdekében a bizottsághoz fordulhat.

Az érintett tagállam, a forgalomba hozatali engedély jogosultja vagy a Bizottság egyértelműen meghatározza a bizottság elé állásfoglalásra utalt kérdést, és adott esetben tájékoztatja a jogosultat.

A tagállam és a forgalomba hozatali engedély jogosultja a vitatott kérdéssel kapcsolatos összes rendelkezésre álló információt továbbítja a bizottságnak.

31. cikk

A tagállamok, a Bizottság, a kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja különleges, a Közösség érdekeit érintő esetekben már akkor is a bizottság elé utalhatja a 32. cikkben megállapított eljárás alkalmazása érdekében az ügyet, amikor még nem határoztak a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemről, az engedély felfüggesztéséről vagy visszavonásáról, illetve a forgalomba hozatali engedély feltételeinek egyéb, különösen a IX. címnek megfelelően gyűjtött adatok figyelembevétele érdekében szükséges módosításáról.

Az érintett tagállam vagy a Bizottság egyértelműen meghatározza a bizottság elé állásfoglalásra utalt kérdést, és értesíti a forgalomba hozatali engedély jogosultját.

A tagállam és a forgalomba hozatali engedély jogosultja a vitatott kérdéssel kapcsolatos összes rendelkezésre álló információt továbbítja a bizottságnak.

32. cikk

(1) Amennyiben az ezen cikkben leírt eljárásra hivatkoznak, a bizottság tanácskozik a szóban forgó ügyről, és annak kézhezvételétől számított 90 napon belül indoklással ellátott véleményt ad ki.

Azokban az esetekben azonban, amelyeket a 30. és 31. cikknek megfelelően nyújtanak be a bizottsághoz, kilencven nappal meg lehet hosszabbítani ezt az időszakot.

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

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

(3) A 29. és 30. cikkben említett esetekben a bizottság véleményének kiadása előtt lehetőséget biztosít a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, hogy szóban vagy írásban ismertesse álláspontját.

A 31. cikkben említett esetben a forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérhetik álláspontjának szóbeli vagy írásbeli ismertetésére.

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

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

(4) Az Ügynökség haladéktalanul értesíti a forgalomba hozatali engedély jogosultját, ha a bizottság véleménye szerint:

- a kérelem nem felel meg az engedélyezés követelményeinek, vagy
- a kérelmező által a 11. cikknek megfelelően javasolt alkalmazási előírást módosítani kell, vagy
- az engedélyt a gyógyszer biztonságos és hatékony használata szempontjából alapvető fontosságú feltételek megléte alapján lehet kiállítani, beleértve a farmakovigilancia kérdését is, vagy
- a forgalomba hozatali engedélyt fel kell függeszteni, módosítani kell, illetve vissza kell vonni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a vélemény kézhezvételét követő 15 napon belül írásban értesítheti az Ügynökséget fellebbezési szándékáról. Ebben az esetben a vélemény kézhezvételét követő 60 napon belül benyújtja fellebbezésének részletes indoklását. Az indoklás kézhezvételét követő 60 napon belül a bizottság megvizsgálja, hogy módosítsa-e véleményét; a fellebbezéssel kapcsolatos következtetéseit az (5) bekezdésben említett értékelő jelentéshez mellékeli.

(5) A bizottság végső véleményének elfogadását követő 30 napon belül az Ügynökség eljuttatja azt a tagállamoknak, a Bizottságnak és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, és mellékeli hozzá a gyógyszer értékelését és a következtetéseinek indoklását tartalmazó jelentést.

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

- a) az alkalmazási előírás tervezetét a 11. cikknek megfelelően;
- b) az engedélyezést a (4) bekezdés értelmében befolyásoló feltételeket.

33. cikk

A Bizottság a közösségi jog figyelembevételével a vélemény kézhezvételét követő 30 napon belül elkészíti a kérelemmel kapcsolatos határozattervezetét.

Azokhoz a határozattervezetekhez, amelyek a forgalomba hozatali engedély megadását helyezik kilátásba, a 32. cikk (5) bekezdésének a) és b) pontjában említett dokumentumokat mellékelik.

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

A határozattervezetet eljuttatják a tagállamoknak és a kérelmezőnek.

34. cikk

(1) A kérelemre vonatkozó végleges határozatot a 121. cikk (2) bekezdésében említett eljárásnak megfelelően fogadják el.

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

Ezek a következőket tartalmazzák:

- a 33. cikk (3) bekezdésében említett esetek kivételével az állandó bizottság írásban adja ki véleményét,
- a tagállamoknak legfeljebb 28 nap áll a rendelkezésükre, hogy eljuttassák a Bizottságnak a határozattervezettel kapcsolatos írásbeli észrevételeiket,
- a tagállamok – részletes indoklással – írásban kérhetik, hogy az állandó bizottság vitassa meg a határozattervezetet.

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

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

(3) Az (1) bekezdésben említett határozat címzettjei az ügyben érintett tagállamok és a forgalomba hozatali engedély jogosultja. A tagállamok az értesítéstől számított 30 napon belül kiállítják vagy visszavonják a forgalomba hozatali engedélyt, illetve módosítják a forgalomba hozatali engedély feltételeit annak érdekében, hogy azok megfeleljenek a határozatnak. Erről tájékoztatják a Bizottságot és az Ügynökséget.

35. cikk

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

A Bizottság az Ügynökséggel való konzultációt követően elfogadja a forgalomba hozatali engedély módosított feltételeinek vizsgálatához szükséges megfelelő rendelkezéseket.

Ezek a rendelkezések magukban foglalják a kismértékű módosításokkal kapcsolatos értesítési rendszert vagy közigazgatási eljárást, és pontosan meghatározzák a „kismértékű módosítás” fogalmát.

Ezeket a rendelkezéseket a Bizottság a 121. cikk (2) bekezdésében említett eljárásnak megfelelően végrehajtási rendelet formájában fogadja el.

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

36. cikk

(1) Amennyiben egy tagállam úgy ítéli meg, hogy a közegészségügy védelme érdekében az e fejezet rendelkezéseinek megfelelően kiállított forgalomba hozatali engedély módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása szükséges, akkor az érintett tagállam a 32., 33. és a 34. cikkben megállapított eljárás alkalmazása céljából haladéktalanul az Ügynökség elé utalja az ügyet.

(2) A 31. cikk rendelkezéseinek sérelme nélkül azokban a kivételes esetekben, amikor a közegészségügy védelme érdekében sürgősen cselekedni kell, a végleges határozat elfogadásáig a tagállamok felfüggeszthetik az érintett gyógyszer forgalmazását és alkalmazását a saját területükön. A intézkedésük okairól legkésőbb a következő munkanapon tájékoztatják a Bizottságot és a többi tagállamot.

37. cikk

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

38. cikk

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

(2) A Bizottság 2001. január 1-jeig részletes jelentést tesz közzé az e fejezetben megállapított eljárások alkalmazásáról, és javaslatot tesz az eljárások javítása érdekében szükséges módosításokra.

A Tanács a Szerződésben előírt feltételek alapján a benyújtástól számított egy éven belül határoz a Bizottság javaslatáról.

39. cikk

A 27–34. cikkben említett rendelkezéseket nem kell alkalmazni a 16. cikk (2) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerekre.

IV. CÍM

GYÁRTÁS ÉS BEHOZATAL

40. cikk

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

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

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

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

41. cikk

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

- meghatározza a gyártandó és a behozni kívánt gyógyszereket és gyógyszerformákat, valamint azt a helyet, ahol a gyártás, illetve ellenőrzés történik;
- rendelkezik a gyógyszerek gyártásához vagy behozatalához szükséges megfelelő telephelyekkel, műszaki felszereléssel és ellenőrző berendezésekkel, amelyek kielégítik az érintett tagállam által a gyógyszerek gyártásával, ellenőrzésével és raktározásával kapcsolatban a 20. cikknek megfelelően megállapított jogszabályi követelményeket;
- legalább egy, a 48. cikk értelmében vett, megfelelően képezett személlyel rendelkezik.

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

42. cikk

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

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

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

43. cikk

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

44. cikk

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

45. cikk

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

46. cikk

A gyártási engedély jogosultja megfelel legalább a következő kötelezettségeknek:

- olyan személyzet áll rendelkezésére, amely az érintett tagállamban megfelel mind a gyártásra, mind az ellenőrzésre vonatkozó meglévő jogszabályi követelményeknek;
- az engedélyezett gyógyszert kizárólag az érintett tagállam jogszabályainak megfelelően értékesíti;
- előzetesen értesíti az illetékes hatóságot azokról a változásokról, amelyeket a 41. cikk alapján benyújtott adatokkal kapcsolatban kíván végrehajtani; az illetékes hatóságot haladéktalanul értesíti, ha a 48. cikkben említett megfelelően képzett személyt váratlanul helyettesíteni kell;
- lehetővé teszi, hogy az érintett tagállam illetékes hatóságának megbízottjai bármikor megtekinthessék a telephelyeket;
- lehetővé teszi, hogy a 48. cikkben említett, megfelelően képzett személy elvégezze a feladatait, különösen azáltal, hogy biztosítja számára a szükséges eszközöket;
- betartja a közösségi jog által megállapított, a gyógyszerekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat elveit és iránymutatásait.

47. cikk

A 46. cikk f) pontjában említett, a gyógyszerekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat elveit és iránymutatásait a 121. cikk (2)

bekezdésében említett eljárásnak megfelelően irányelv formájában fogadják el.

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

48. cikk

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

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

49. cikk

(1) A tagállamok biztosítják, hogy a 48. cikkben említett, megfelelően képzett személy rendelkezzen a (2) és (3) bekezdésben előírt minimális szakképzéssel.

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

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

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

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

- alkalmazott fizika,
- általános és szerves kémia,

- szerves kémia,
- analitikai kémia,
- gyógyszerészeti kémia, beleértve a gyógyszerek analitikáját is,
- általános és alkalmazott (orvosi) biokémia,
- élettan,
- mikrobiológia,
- gyógyszerészet,
- gyógyszerészeti technológia,
- toxikológia,
- gyógyszerismeret (növényi és állati eredetű természetes hatóanyagok összetételének és hatásának tanulmányozása).

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

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

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

A gyakorlati időt egy évvel csökkenthetik, ha az egyetemi képzés legalább öt éves, illetve másfél évvel, ha a képzés legalább hat éves.

50. cikk

(1) Az a személy, aki a 75/319/EGK irányelv alkalmazása óta az egyik tagállamban a 48. cikkben említett személy tevékenységét végzi anélkül, hogy megfelelné a 49. cikk rendelkezéseinek, továbbra is jogosult az érintett tagállamban az említett tevékenységek folytatására.

(2) Az egyetemen vagy az érintett tagállamban azzal egyenértékűnek elismert egyéb képzésen olyan tudományterületen szerzett oklevéllel, bizonyítvánnyal vagy a képzés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítvánnyal rendelkező személy, amely alapján végezheti az érintett tagállam jogszabályainak megfelelően a 48. cikkben említett személy tevékenységét – amennyiben tanulmányait 1975. május 21-e előtt kezdte meg – az érintett államban a 48.

cikkben említett személy feladatainak elvégzésére megfelelően képezített személynek tekinthető, amennyiben 1985. május 21-e előtt, az ezen irányelvről szóló értesítést követően gyógyszerek gyártására engedéllyel rendelkező vállalatnál vagy vállalatoknál legalább két évig végezte a következő tevékenységek egyikét: a termelés ellenőrzése és/vagy a hatóanyagok mennyiségi és minőségi elemzése, valamint a gyógyszerek minőségének biztosításához szükséges vizsgálatok és ellenőrzések a 48. cikkben említett személy közvetlen felügyelete alatt.

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

51. cikk

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

- a) az érintett tagállamban gyártott gyógyszerek esetében minden gyógyszer-tételt az adott tagállam hatályos jogszabályainak betartásával és a forgalomba hozatali engedély követelményeinek megfelelően gyártsanak és ellenőrizzenek;
- b) harmadik országokból érkező gyógyszerek esetében az importáló tagállamban minden tétel menjen keresztül teljes körű minőségelemzésen, legalább a hatóanyagok tekintetében mennyiségi elemzésen, valamint az összes többi, a forgalomba hozatali engedély követelményeinek megfelelő gyógyszer minőségének biztosításához szükséges vizsgálaton és ellenőrzésen.

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

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

(3) Minden esetben és különösen akkor, amikor a gyógyszereket forgalomba bocsátják, a megfelelően képezített személy igazolja a nyilvántartásban vagy más, azzal egyenértékű, e célra használt dokumentumban, hogy minden egyes gyártási tétel megfelel a cikk rendelkezéseinek; a fent említett nyilvántartásba, illetve az azzal egyenértékű dokumentumba be kell jegyezni az egyes

műveleteket, és azt az érintett tagállam rendelkezéseiben meghatározott időtartamig, de legalább öt évig meg kell őrizni, és az illetékes hatóság megbízottjainak a rendelkezésére kell bocsátani.

52. cikk

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

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

53. cikk

E cím rendelkezéseit a homeopátiás gyógyszerekre is alkalmazni kell.

V. CÍM

CÍMKÉZÉS ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

54. cikk

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

- a) a gyógyszer neve, ezt követően a közönséges neve, amennyiben a termék csak egy hatóanyagot tartalmaz és a neve fantázianév; amennyiben a gyógyszer többféle gyógyszerformában és/vagy hatóanyag-tartalomban is létezik, a gyógyszerformát és/vagy a hatóanyag-tartalmat (csecsemőknek, gyermeknek vagy felnőttnek) is fel kell tüntetni a gyógyszer nevében;
- b) a hatóanyag-tartalom adagolási egységenként, mennyiségileg és minőségileg megadva, illetve az alkalmazás módjának megfelelően az adott térfogatra vagy tömegre is meghatározva, a hatóanyagok közönséges nevének feltüntetésével;
- c) gyógyszerforma és annak tartalmának tömege, térfogata vagy a termék adagjainak száma;
- d) azoknak az ismert hatású segédanyagoknak a felsorolása, amelyek szerepelnek a 65. cikk alapján közzétett útmutatásban. Az injekciós termékek, a helyileg alkalmazott készítmények vagy a szemcseppek esetében viszont az összes kötőanyagot megadják;
- e) az alkalmazás módja, és adott esetben az útja;
- f) különleges figyelmeztetés, hogy a gyógyszert a gyermekektől elzárva kell tartani;

- g) szükség esetén különleges figyelmeztetés;
- h) a lejárat idő (év/hónap) egyértelműen megadva;
- i) amennyiben szükséges, a különleges tárolási óvintézkedések;
- j) adott esetben a fel nem használt gyógyszer, vagy az abból származó hulladékanyag ártalmatlanítására vonatkozó különleges óvintézkedések;
- k) a gyógyszerre vonatkozó forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve és címe;
- l) a gyógyszerre vonatkozó forgalomba hozatali engedély száma;
- m) a gyártási tétel száma;
- n) önálló gyógykezelés esetén a gyógyszer felhasználására vonatkozó utasítások.

55. cikk

(1) A (2) és (3) bekezdésben említett közvetlen csomagolások kivételével az 54. és 62. cikkben meghatározott adatokat feltüntetik a közvetlen csomagoláson.

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

- a gyógyszer neve az 54. cikk a) pontjában meghatározottak szerint,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve,
- a lejárat idő,
- a gyártási tétel száma.

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

- a gyógyszer neve, szükség esetén az erőssége, valamint a beadás útja,
- az alkalmazás módja,
- a lejárat idő,
- a gyártási tétel száma,
- a tartalom tömegben, térfogatban vagy egységben megadva.

56. cikk

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

57. cikk

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

- a gyógyszer árát,
- a szociális biztonsági intézmények térítési feltételeit,
- a VI. címnek megfelelően a betegnek való kiadhatóság szabályozását,
- a gyógyszer azonosítását és eredetiségét.

58. cikk

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

59. cikk

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

- a) a gyógyszer azonosításához:
- a gyógyszer neve, ezt követően a közönséges neve, amennyiben a termék csak egy hatóanyagot tartalmaz, a neve pedig fantázianév; amennyiben egy gyógyszer többféle gyógyszerformában és/vagy hatóanyag-tartalomban is létezik, akkor a gyógyszerformát és/vagy a hatóanyag-tartalmat (például csecsemőnek, gyermeknek vagy felnőttnek) is feltüntetik a gyógyszer nevében,
 - az összes hatóanyag és segédanyag felsorolása minőségileg, a hatóanyagok mennyiségének megjelölése, amelyet minden egyes kizserelésen közönséges néven adnak meg,
 - gyógyszerforma és annak tartalmának tömege, térfogata vagy a termék adagjainak száma, amelyet minden egyes kizserelésen feltüntetnek,
 - a gyógyszer terápiás csoportja vagy hatása a beteg számára könnyen érthető formában,
 - a gyártó és a gyógyszerre kiállított forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve és címe;

b) terápiás javallatok;

c) a gyógyszer felhasználása előtt szükséges tájékoztatás:

- ellenjavallatok,
- a felhasználáskor szükséges óvintézkedések,
- más gyógyszerekkel való kölcsönhatása és a kölcsönhatás egyéb formái (pl. alkohol, dohány és élelmiszerek), amelyek befolyásolhatják a gyógyszer hatását,
- különleges figyelmeztetések;

ennek a listának:

- figyelembe kell vennie bizonyos felhasználói csoportok sajátosságait (pl. gyermekek, terhes vagy szoptató anyák, idősek, meghatározott betegségekben szenvedő személyek),
- szükség esetén meg kell említenie, hogy milyen hatással van a gyógyszer a járművezetői, illetve gépkezelői képességekre,
- részletesen meg kell határozni azokat a segédanyagokat, amelyeket a gyógyszer biztonságos és hatékony felhasználása érdekében fontos ismerni, és szerepelnek a 65. cikk alapján közzétett útmutatásban;

d) a helyes alkalmazáshoz szükséges szokásos utasítások, különösen:

- az adagolás,
- az alkalmazás módja és szükség esetén az útja,
- az alkalmazás gyakorisága szükség esetén annak az időpontnak a megjelölésével, amikor a gyógyszert be kell vagy be lehet adni,

és adott esetben a termék jellegétől függően:

- a kezelés időtartama, amennyiben azt korlátozni kell,
- a túladagolás esetén alkalmazandó eljárás (pl. tünetek, elsősegély),
- a teendők akkor, ha egy vagy több adagot nem vettek be,
- szükség esetén a megvonási tünetek feltüntetése;

e) a termék szokásos alkalmazása során fellépő nemkívánatos hatások, és adott esetben az ilyenkor szükséges teendők leírása; a betegek figyelmét kifejezetten fel kell hívni arra, hogy jelezzék orvosuknak vagy gyógyszerészükhöz az összes olyan

nemkívánatos hatást, amely nem szerepel a betegájékoztatóban;

- f) hivatkozás a csomagoláson szereplő lejáratú időre, amelyben szerepel:
- figyelmeztetés arra, hogy a jelzett időpont után a terméket nem szabad felhasználni,
 - szükség esetén a különleges tárolási óvintézkedések,
 - szükség esetén figyelmeztetés a megromlás látható jeleire;
- g) a betegájékoztató legutóbbi átdolgozásának időpontja.

(2) Az (1) bekezdés b) pontjától függetlenül az illetékes hatóság úgy dönthet, hogy bizonyos terápiás javallatok ne szerepeljenek a betegájékoztatóban, ha ezeknek az információknak a közzététele a beteget hátrányos helyzetbe hozhatja.

60. cikk

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

61. cikk

(1) A forgalmazás engedélyezésére illetékes hatósághoz a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem beadásával egyidejűleg benyújtják a gyógyszer külső csomagolásának és közvetlen csomagolásának, valamint a betegájékoztató tervezetének egy vagy több mintáját.

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

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

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

62. cikk

A külső csomagolás és a betegájékoztató olyan szimbólumokat és piktogramokat is tartalmazhat, amelyeket annak érdekében

tüntetnek fel, hogy egyértelműbbé tegyék az 54. cikkben és az 59. cikk (1) bekezdésében említett információkat, illetve az egészségügyi nevelés szempontjából hasznos, az alkalmazási előírással összeegyeztethető egyéb információkat, és amelyek nem tartalmazhatnak reklám jellegű elemeket.

63. cikk

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

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

(2) A betegájékoztató szövegének egyértelműnek és világosan érthetőnek kell lennie a felhasználó számára, és jól olvashatóan kell feltüntetni annak a tagállamnak a hivatalos nyelvén vagy nyelvein, ahol a terméket forgalmazzák.

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

(3) Az illetékes hatóságok bizonyos speciális gyógyszerek címkéi és betegájékoztatói tekintetében eltekinthetnek attól a kötelezettségtől, hogy egyes adatokat feltüntessenek, és a betegájékoztatót annak a tagállamnak a hivatalos nyelvén vagy nyelvein kiadják, ahol a terméket forgalmazzák, amennyiben a gyógyszert nem öngyógyezés céljából adják a betegnek.

64. cikk

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

65. cikk

Szükség esetén a Bizottság útmutatást tesz közzé, különösen a következőkről:

- a gyógyszerek bizonyos csoportjaira vonatkozó különleges figyelmeztetések megfogalmazásának elvei,
- az öngyógyezéshez szükséges különleges információk,
- a címkén és a betegájékoztatón szereplő adatok olvashatósága,

- a gyógyszerek azonosításának és eredetvizsgálatának módszerei,
- azoknak a segédanyagoknak a felsorolása, amelyeknek szerepelniük kell a gyógyszer címkéjén, és az a mód, ahogyan ezeket a segédanyagokat jelezni kell.

Ezen útmutatásokat a 121. cikk (2) bekezdésben említett eljárásnak megfelelően, irányelv formájában fogadják el.

66. cikk

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

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

(3) A fiolán a következő információkat tüntetik fel:

- a gyógyszer neve vagy kódja, beleértve a radioizotóp nevét vagy vegyjelét is,
- a gyártási tétel azonosítója és a lejárat idő,
- a radioaktivitás nemzetközi szimbóluma,
- a gyártó neve,
- a radioaktivitás mértéke a (2) bekezdésben meghatározottak szerint.

67. cikk

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

68. cikk

A 69. cikk rendelkezéseinek sérelme nélkül a homeopátiás gyógyszereket e cím rendelkezéseinek megfelelően címkézik, a

címkén pedig egyértelműen és jól olvashatóan utalnak azok homeopátiás jellegére.

69. cikk

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

- a törzsoldat vagy törzsoldatok tudományos neve és a hígítás foka, amelyeknél az 1. cikk (5) bekezdésének megfelelően a gyógyszerkönyvek vegyjeleit használják,
- a törzskönyvi bejegyzés jogosultjának és adott esetben a gyártónak a neve és címe,
- az alkalmazás módja és szükség esetén útja,
- a lejárat idő (év, hónap), egyértelműen megadva,
- gyógyszerforma,
- az értékesítésre szánt kiszereles tartalma,
- adott esetben a különleges tárolási óvintézkedések,
- adott esetben különleges figyelmeztetés,
- a gyártási tétel száma,
- a törzskönyvi bejegyzés száma,
- „homeopátiás gyógyszer jóváhagyott terápiás javallat nélkül”,
- figyelmeztetés, amely azt tanácsolja a felhasználónak, hogy keresse fel orvosát, ha a gyógyszer használata során a tünetek nem múlnak el.

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

- a gyógyszer árát,
- a szociális biztonsági intézmények térítési feltételeit.

VI. CÍM

A GYÓGYSZEREK BESOROLÁSA

70. cikk

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

- orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer,
- orvosi rendelvény nélkül kiadható gyógyszer.

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

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

- a) megújítható, illetve meg nem újítható orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerek;
- b) gyógyszerek különleges orvosi rendelvény alapján;
- c) kizárólag egyes specializált területeken felhasználható, korlátozott orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerek.

71. cikk

(1) A gyógyszer vényköteles, ha:

- közvetlenül vagy közvetve veszélyt jelenthet még akkor is, ha helyesen, de orvosi felügyelet nélkül alkalmazzák, vagy
- gyakran és igen széles körben használják helytelenül, amelynek következtében az emberi egészség közvetlenül vagy közvetve veszélybe kerülhet, vagy
- olyan anyagokat, illetve azok olyan készítményeit tartalmazza, amelyek hatásmechanizmusa és/vagy mellékhatása még további vizsgálatokat igényel, vagy
- általában az orvos rendeli parenterális alkalmazásra.

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

- a gyógyszer a hatályos nemzetközi egyezmények értelmében, mint például az Egyesült Nemzetek 1961-es és 1971-es egyezménye, kábítószerként vagy pszichotróp anyagként besorolt anyagokat vényköteles mennyiségben tartalmaz, vagy
- a gyógyszer helytelen használata esetén a gyógyszerrel való visszaélés veszélye merülhet fel, és gyógyszerfüggőséghez vagy illegális célok érdekében visszaéléshez vezethet, vagy
- a gyógyszer olyan anyagot tartalmaz, amely újszerűsége vagy jellemzői miatt óvintézkedésként a második francia bekezdésben említett csoporthoz tartozónak tekinthető.

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

- a gyógyszer gyógyszerészeti jellemzői, újszerűsége vagy közegészségügyi jelentősége miatt csak olyan kezelés során alkalmazható, amelyet csak kórházi környezetben lehet elvégezni,
- a gyógyszert olyan betegségek kezelésére használják, amelyet kórházi környezetben vagy intézményekben kell diagnosztizálni, ahol megfelelő diagnosztikai eszközök állnak rendelkezésre, bár az alkalmazást és megfigyelést máshol is el lehet végezni, vagy
- a gyógyszer ambuláns betegek számára készült, de használata olyan súlyos mellékhatásokkal járhat, amely adott esetben szükségessé teszi, hogy a készítményt szakorvos rendelje meg, a kezelés során pedig különleges ellenőrzésnek vessék alá a beteget.

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

- a) a legnagyobb egyszeri adagra, a legnagyobb napi adagra, a gyógyszer hatáserősségére, a gyógyszerformára, bizonyos csomagolási formákra; és/vagy
- b) a felhasználás egyéb meghatározott körülményeire.

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

72. cikk

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

73. cikk

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

74. cikk

A forgalomba hozatali engedély öt évente történő megújításakor, illetve amikor új tényekről értesülnek, az illetékes hatóságok felülvizsgálják, szükség esetén pedig a 71. cikkben felsorolt szempontok alkalmazásával módosítják a gyógyszerek besorolását.

75. cikk

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

VII. CÍM

GYÓGYSZEREK NAGYKERESKEDELMI FORGALMAZÁSA

76. cikk

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

77. cikk

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

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

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

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

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

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

(7) Amennyiben egy tagállam úgy ítéli meg, hogy egy olyan személy tekintetében, aki az (1) bekezdés feltételei alapján egy másik tagállam által kiállított engedéllyel rendelkezik, az engedélyezés

feltételei nem, illetve már nem teljesülnek, akkor erről haladéktalanul tájékoztatja a Bizottságot és az érintett tagállamot. Az utóbbi meghozza a szükséges intézkedéseket, és a döntéseiről és azok indokairól tájékoztatja az első tagállamot és a Bizottságot.

78. cikk

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

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

79. cikk

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

- a) alkalmas, megfelelő telephely, létesítmény és berendezés áll rendelkezésére a gyógyszerek helyes tárolásának és forgalmazásának biztosítása érdekében;
- b) az érintett tagállam jogszabályi feltételeinek megfelelő személyzettel és különösen egy felelős, megfelelően képesített személlyel kell rendelkeznie;
- c) vállalnia kell a 80. cikk feltételei alapján a rá háruló kötelezettségek teljesítését.

80. cikk

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

- a) a 79. cikk a) pontjában említett helyiségeket, létesítményeket és berendezéseket az ellenőrzésükkel megbízott személyek számára bármikor hozzáférhetővé teszik;
- b) csak olyan személyektől szerezhetnek be gyógyszerkészletet, akik maguk is rendelkeznek nagykereskedelmi forgalmazási engedéllyel, illetve a 77. cikk (3) bekezdésének feltételei alapján mentesülnek ezen engedély megszerzése alól;
- c) csak olyan személyeknek szállíthatnak gyógyszert, akik maguk is rendelkeznek nagykereskedelmi forgalmazási engedéllyel, illetve az érintett tagállamban engedéllyel rendelkeznek a lakossági gyógyszerellátásra, vagy arra jogosultak;

- d) rendelkeznek vészhelyzeti tervvel, amely biztosítja a termék hatékony visszavonását a piacról, amit az illetékes hatóságok rendelkeznek el, illetve az érintett gyógyszer gyártójával vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultjával közösen hajtanak végre;
- e) a vételi és eladási számlák formájában vagy elektronikus formában, illetve egyéb módon megőrzik a kapott és elszállított gyógyszerekkel kapcsolatos ügyletek nyilvántartását, amely legalább a következő információkat tartalmazza:
- időpont,
 - a gyógyszer neve,
 - a beérkezett vagy elszállított mennyiség,
 - a beszállító vagy a címzett neve és címe;
- f) az e) pontban említett nyilvántartást öt éven keresztül megőrzik, és ellenőrzési célból az illetékes hatóságok rendelkezésére bocsátják;
- g) megfelelnek a gyógyszerekre vonatkozó, a 84. cikkben meghatározott helyes forgalmazási gyakorlat elveinek és iránymutatásainak.

81. cikk

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

Ezenkívül az említett kötelezettségnek a Szerződéssel összhangban a közegészségügy védelme alapján indokoltnak kell lennie, és arányosnak kell lennie az ilyen jellegű védelem célkitűzéseivel.

82. cikk

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

- időpont,
- a gyógyszer neve és gyógyszerformája,
- szállított mennyiség,
- a beszállító és feladó neve és címe.

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel

rendelkező vagy arra jogosult személyek meg tudják adni azokat az adatokat, amelyek alapján figyelemmel lehet kísérni a gyógyszerek forgalmazását.

83. cikk

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

- saját területükön a kábítószeres és pszichotróp anyagok forgalmazása,
- vérből származó gyógyszerkészítmények,
- immunológiai gyógyszerek,
- izotóppal jelzett gyógyszerek.

84. cikk

A Bizottság közlésezi a helyes forgalmazási gyakorlatra vonatkozó iránymutatásokat. E célból konzultál a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények bizottságával és a 75/320/EGK tanácsi határozattal ⁽¹⁾ létrehozott gyógyszerészeti bizottsággal.

85. cikk

E cím rendelkezéseit kell alkalmazni a 14. cikk (1) bekezdésében említettek kivételével a homeopátiás gyógyszerekre is.

VIII. CÍM

REKLÁMOZÁS

86. cikk

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

- gyógyszerek nyilvános reklámozása,
- gyógyszerek reklámozása a rendelésükre vagy kiadásukra jogosult személyeknek,
- gyógyszerismertetést végző személyek találkozási a gyógyszerek rendelésére és kiadására jogosult személyekkel,
- ellátás gyógyszermintákkal,

⁽¹⁾ HL L 187., 1975.6.9., 23. o.

- pénzbeli vagy természetbeni előny nyújtásával, felajánlásával vagy ígéretével ösztönzés a gyógyszerek rendelésére vagy kiadására, kivéve azokat az eseteket, amikor ezeknek az értékcsekély,
- gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyek által látogatott reklámrendezvények támogatása,
- gyógyszerek rendelésére vagy kiadására jogosult személyek által látogatott tudományos kongresszusok támogatása, különösen az ezzel kapcsolatos utazási és szállásköltségeik megtérítése.

(2) Ez a cím nem vonatkozik a következőkre:

- az V. cím rendelkezéseiben szabályozott címkézés, és az ahhoz mellékelte betegtájékoztató,
- levelezés és az ahhoz mellékelte, nem reklámcélból küldött anyagok, amelyek egy gyógyszerrel kapcsolatos különleges kérdés megválaszolása érdekében szükségesek,
- tényszerű, tájékoztató jellegű bejelentések és referenciaanyagok, amelyek például a csomagolás módjának megváltozására, az általános gyógyszerhasználati óvintézkedések keretében a mellékhatásokra való figyelmeztetésekre, kereskedelmi katalógusokra és árjegyzékekre vonatkoznak, amennyiben nem tartalmaznak utalásokat a gyógyszerre,
- emberi egészségre vagy betegségekre vonatkozó kijelentések, amennyiben azok még közvetetten sem hivatkoznak a gyógyszerekre.

87. cikk

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

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

(3) A gyógyszerek reklámzására:

- a gyógyszer ésszerű felhasználását segíti elő azáltal, hogy tárgyilagosan és túlzások nélkül mutatja be a gyógyszer tulajdonságait,
- nem lehet félrevezető.

88. cikk

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

- a VI. címnek megfelelően csak orvosi rendelőre kaphatók,
- az Egyesült Nemzetek 1961-es és 1971-es egyezménye értelmében pszichotróp anyagként vagy kábítószerként besorolt anyagot tartalmaznak,
- a (2) bekezdés második albekezdésének megfelelően nyilvánosan nem reklámzhatnak.

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

A tagállamok megtiltják a következő terápiás javallatok említését a nyilvános reklámzásban:

- gümőkór,
- nemi úton terjedő betegségek,
- egyéb súlyos fertőző betegség,
- rák és egyéb daganatos betegségek,
- krónikus álmatlanság,
- cukorbetegség és más anyagcsere-betegségek.

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

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

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

(6) A tagállamok megtiltják, hogy a gyógyszeripar reklámzásai céllal közvetlenül lássa el a lakosságot gyógyszerekkel; más célok érdekében azonban, különleges esetekben, engedélyezhetik a közvetlen terjesztést.

89. cikk

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

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

b) legalább a következő információkat tartalmazza:

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

- a gyógyszer helyes használatához szükséges információk,
- kifejezett és jól olvasható felszólítás a betegtájékoztatón vagy a külső csomagoláson található használati utasítás gondos áttanulmányozására.

(2) A tagállamok dönthetnek arról, hogy az (1) bekezdéstől függetlenül a gyógyszerek nyilvános reklámozása csak a gyógyszer nevét tartalmazza, amennyiben azt csupán emlékeztetőnek szánják.

90. cikk

A nyilvános gyógyszerhirdetés nem tartalmazhat olyan elemeket, amelyek:

- a) azt a benyomást keltik, hogy nincs szükség orvosi konzultációra vagy sebészeti műtétre, különösen azáltal, hogy diagnózist vagy postai úton történő kezelést ajánl;
- b) azt állítják, hogy a gyógyszer hatása garantált, nincs mellékhatása, illetve hogy hatása kedvezőbb egy másik kezelésnél vagy gyógyszernél, vagy azokkal egyenértékű;
- c) azt állítják, hogy az alany általános egészségi állapota a gyógyszer bevitelével javul;
- d) azt állítják, hogy az alany egészségi állapotát befolyásolhatja, ha nem veszi be a gyógyszert; ezt a tilalmat nem kell alkalmazni a 88. cikk (4) bekezdésében említett védőoltási kampányokra;
- e) kizárólag vagy főként gyermekeknek szólnak;
- f) tudósok, egészségügyi szakemberek vagy olyan személyek ajánlására hivatkoznak, akik nem tudósok vagy egészségügyi szakemberek, de népszerűségük révén elősegíthetik a gyógyszer fogyasztását;
- g) azt állítják, hogy a gyógyszer élelmiszer, kozmetikum vagy más fogyasztói termék;
- h) azt állítják, hogy a gyógyszer biztonságossága vagy hatásossága annak köszönhető, hogy természetes anyag;
- i) egy körelőzmény leírásával vagy részletes bemutatásával téves öndiagnózishoz vezethetnek;
- j) helytelen, riasztó vagy félrevezető módon utalnak a gyógyulás tüneteire;
- k) helytelen, riasztó vagy félrevezető módon, képszerűen mutatják be az emberi testnek a betegség vagy a sérülés okozta elváltozásait, illetve a gyógyszernek az emberi testre vagy annak egy részére gyakorolt hatását;

- l) megemlítik, hogy a gyógyszer rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel.

91. cikk

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

- az alkalmazási előírásban található adatokkal megegyező alapvető információkat,
- a gyógyszer besorolása az ellátás tekintetében.

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

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

92. cikk

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

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

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

93. cikk

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

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

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

94. cikk

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

(2) Az értékesítési bemutató során a vendégszeretet mindig ésszerű keretek között kell, hogy maradjon, és a találkozó fő céljához képest mindig másodlagos, továbbá csak az egészségügyben dolgozó személyekre vonatkozhat.

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

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

95. cikk

A 94. cikk (1) bekezdésének rendelkezései nem érintik a tisztán szakmai és tudományos célból szervezett rendezvényeken közvetlenül vagy közvetve nyújtott vendéglátást; ez a vendéglátás mindig ésszerű keretek között kell, hogy maradjon; mindig alá van rendelve a találkozó fő tudományos célkitűzéseinek; továbbá csak az egészségügyben dolgozó személyekre terjedhet ki.

96. cikk

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

- a) a vényköteles gyógyszerekből évente adható ingyenes termékminták száma korlátozott;
- b) a termékmintát csak írásos, a vényt kiállító személy által aláírt és dátumozott kérésre szabad kiadni;

- c) a termékminta szállítói lehetővé teszik a megfelelő ellenőrzést és a felelősség megállapítását;
- d) a termékminták azonosak a legkisebb forgalmazott kiszereléssel;
- e) minden termékmintát a következő, illetve azzal azonos jelentésű szöveggel látják el: „ingyenes gyógyszerminta, nem értékesíthető”;
- f) minden termékmintához mellékelik az alkalmazási előírás egy másolatát;
- g) az Egyesült Nemzetek 1961-es és 1971-es egyezménye értelmében pszichotróp anyagként vagy kábítószerként besorolt anyagot tartalmazó gyógyszerekből nem adható termékminta.

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

97. cikk

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

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

- elrendelik a félvezető hirdetés megszüntetését, illetve e célból megfelelő bírósági eljárást indítanak, vagy
- amennyiben a félvezető hirdetés még nem jelent meg, de a megjelenése hamarosan bekövetkezik, akkor megtiltják a közzétételét, illetve e célból megfelelő bírósági eljárást indítanak,

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

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

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

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

- előírják, hogy az említett határozatot a megfelelőnek tartott formában, részben vagy teljes egészében közzétegyék,
- továbbá előírják, hogy helyreigazító nyilatkozatot is közzétegyenek.

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

98. cikk

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

(2) A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

- a gyógyszerek reklámozásának felügyeletéért felelős hatóságok és testületek rendelkezésére bocsátja vagy átadja a vállalkozása által terjesztett reklámanyagok egy mintáját és azt a nyilatkozatot, amely megadja, hogy ki a reklám címezte, milyen módszerrel terjesztik, valamint a terjesztés első időpontját,
- biztosítja, hogy a gyógyszerek hirdetését vállalkozása e cím követelményeinek megfelelően végzi,
- meggyőződik arról, hogy az alkalmazott gyógyszerismertetést végző személyek megfelelő képzésben részesültek, és megfelelnek a 93. cikk (2) és (3) bekezdése alapján rájuk háruló kötelezettségeknek,
- a gyógyszerek reklámozásának felügyeletéért felelős hatóságoknak vagy testületeknek biztosítja a feladatuk ellátásához szükséges kért információkat és segítséget,
- biztosítja, hogy a gyógyszerek reklámozásának felügyeletéért és ellenőrzéséért felelős hatóságok vagy testületek határozatait teljes mértékben haladéktalanul végrehajtsák.

99. cikk

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

100. cikk

A 13. cikk (2) bekezdésében és a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek reklámozására is – a 87. cikk (1) bekezdése kivételével – e cím rendelkezéseit kell alkalmazni.

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

Ezenkívül a saját területén minden tagállam megtilthatja a 13. cikk (2) bekezdésében és a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek reklámozását.

IX. CÍM

FARMAKOVIGILANCIA

101. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy ösztönözzék az orvosokat és az egészségügyi szakembereket arra, hogy jelentsék a gyógyszerek feltételezett mellékhatásait az illetékes hatóságoknál.

A tagállamok a feltételezett súlyos vagy nem várt mellékhatások jelentésével kapcsolatban különös követelményeket írhatnak elő az orvosokra és az egészségügyi szakemberekre, különösen akkor, ha ez a jelentés feltétele a forgalomba hozatali engedélynek.

102. cikk

A Közösségben engedélyezett gyógyszerekre vonatkozó megfelelő végrehajtási határozatok elfogadásának biztosítása érdekében a tagállamok, tekintettel a gyógyszerek rendeltetésszerű használata során fellépő mellékhatásokkal kapcsolatos információkra, farmakovigilancia-rendszert hoznak létre. A rendszert a gyógyszerek felügyeletével kapcsolatos hasznos információk összegyűjtésére, különös tekintettel az emberen észlelt mellékhatásokra és ezek tudományos értékelésére használják fel.

Ezen információkat összevetik a gyógyszerek fogyasztására vonatkozó információkkal.

Ez a rendszer emellett figyelembe veszi az összes olyan rendelkezésre álló információt a gyógyszerek helytelen használatáról, illetve a velük való visszaélésekről, amely befolyásolhatja a gyógyszer előnyeinek és kockázatainak az értékelését.

103. cikk

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának folyamatosan a rendelkezésére áll egy, a farmakovigilanciáért felelős, megfelelően képezett személy.

A megfelelően képezett személy feladata a következő:

- a) olyan rendszer létrehozása és fenntartása, amely összegyűjti és rendszerezi azokat az információkat, amelyeket a feltételezett mellékhatásokkal kapcsolatosan jelentettek a vállalat személyzetének és gyógyszerismertetőt végző személyeknek, hogy azok a Közösségben legalább egy helyen rendelkezésre álljanak;
- b) a 104. cikkben említett jelentés elkészítése az illetékes hatóságok számára olyan formában, amelyet az említett illetékes hatóság határozhat meg a 106. cikk (1) bekezdésében említett iránymutatásnak megfelelően;
- c) biztosítja, hogy az illetékes hatóságoktól érkező, a gyógyszerek előnyeinek és kockázatainak értékeléséhez szükséges kiegészítő információra vonatkozó kérést haladéktalanul és kimerítően megválaszolják, beleértve a szóban forgó gyógyszer értékesítési vagy rendelési volumenével kapcsolatos információkat is;
- d) az illetékes hatóságok rendelkezésére bocsátja az összes olyan információt, amelyek szükségesek egy gyógyszer előnyeinek és kockázatainak az értékeléséhez, beleértve az engedélyezés után végzett, a termék biztonságosságával kapcsolatos vizsgálatokra vonatkozó információkat is.

104. cikk

(1) A forgalomba hozatali engedély jogosultja részletes nyilvántartást vezet az összes, a Közösségben és a harmadik országokban fellépő feltételezett mellékhatásról.

(2) A forgalomba hozatali engedély jogosultja nyilvántartja azokat a feltételezett súlyos mellékhatásokat, amelyekre az egészségügyi szakemberek felhívták a figyelmét, és haladéktalanul, minden esetben legkésőbb az információ kézhezvételét követő 15 napon belül értesíti annak a tagállamnak az illetékes hatóságát, ahol az említett eset előfordult.

(3) A forgalomba hozatali engedély jogosultja nyilvántartja azokat a feltételezett súlyos mellékhatásokat, amelyek kimerítik a 106. cikk (1) bekezdésében említett iránymutatásnak megfelelő bejelentési követelményt, és amelyekről feltételezhetően tudomása van, valamint haladéktalanul, minden esetben legkésőbb az információ kézhezvételétől számított 15 napon belül értesíti annak a tagállamnak az illetékes hatóságát, ahol az eset előfordult.

(4) A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy az összes, harmadik országokban előforduló, egészségügyi szakember által tudomására hozott súlyos vagy feltételezett nem várt mellékhatást a 106. cikk (1) bekezdésében említett iránymutatásnak megfelelően azonnal, minden esetben legkésőbb az információ kézhezvételétől számított 15 napon belül jelentse, annak érdekében, hogy az információk az Ügynökség és annak a tagállamnak az illetékes hatóságainak a rendelkezésére álljanak, ahol a gyógyszert engedélyezték.

(5) Azon gyógyszereknek az esetében, amelyeket a 87/22/EGK irányelv keretében bíráltak el, illetve amelyeket az ezen irányelv 17. és 18. cikkében, valamint 28. cikkének (4) bekezdésében előírt kölcsönös elismerési eljárás alapján engedélyeztek, valamint azoknak a gyógyszereknek az esetében, amelyeknél utaltak az ezen irányelv 32., 33. és 34. cikkében előírt eljárásra, a forgalomba hozatali engedély jogosultja arról is gondoskodik, hogy az összes, Közösségben előforduló feltételezett súlyos mellékhatást a referencia tagállammal vagy a referencia tagállam képviselőjében eljáró illetékes hatósággal együtt megállapított módon és időközönként jelentse, hogy az információk a referencia-tagállam rendelkezésére álljanak.

(6) Amennyiben nem állapítanak meg egyéb feltételeket az engedélyezés kiállításával kapcsolatban vagy az engedély kiállítását követően a 106. cikk (1) bekezdésben említett iránymutatásban megadottak szerint, a mellékhatásokra vonatkozó feljegyzéseket rendszeresen frissített biztonsági jelentés formájában adják át az illetékes hatóságoknak, kérés esetén haladéktalanul, egyébként pedig a következő rendszerességgel: az engedély kiállítását követő első két év során hathavonta, az ezt követő két év során évente, majd az első megújítás alkalmával. Ezt követően a rendszeresen frissített biztonsági jelentést ötévente adják át az engedély megújítása iránti kérelemmel együtt. A rendszeresen frissített biztonsági jelentés tartalmazza a gyógyszer előnyeinek és kockázatainak tudományos értékelését.

(7) A forgalomba hozatali engedély kiállítását követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az 541/95/EK bizottsági rendeletben ⁽¹⁾ megállapított eljárásnak megfelelően kérheti az ezen cikkben említett időszakok módosítását.

105. cikk

(1) A tagállamokkal és a Bizottsággal együttműködve az Ügynökség adatfeldolgozó hálózatot hoz létre a Közösségben forgalmazott gyógyszerekre vonatkozó mellékhatásokra vonatkozó információk cseréjének elősegítése érdekében, hogy az illetékes hatóságok egyidejűleg le tudják hívni ugyanazokat az adatokat.

(2) Az (1) bekezdésben említett hálózat felhasználásával a tagállamok gondoskodnak arról, hogy a területükön előforduló feltételezett súlyos mellékhatásokról szóló jelentés haladéktalanul, minden esetben az értesítésüktől számított, legkésőbb 15 napon belül az Ügynökség és a többi tagállam rendelkezésére álljon.

(3) A tagállamok biztosítják, hogy a területükön előforduló feltételezett súlyos mellékhatásokról szóló jelentés haladéktalanul, minden esetben az értesítésüktől számított, legkésőbb 15 napon belül a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a rendelkezésére álljon.

(1) HL L 55., 1995.3.11., 7. o. A 1146/98/EK rendelettel (HL L 159., 1998.6.3., 31. o.) módosított rendelet.

106. cikk

(1) A farmakovigilanciával kapcsolatos közösségi információcseré elősegítése érdekében a Bizottság az Ügynökséggel, a tagállamokkal és az érdekelt felekkel konzultálva iránymutatást állít össze a mellékhatásokra vonatkozó jelentések összegyűjtéséről, felülvizsgálatáról és bemutatásáról, beleértve a gyógyszerek mellékhatásaival kapcsolatos információknak a nemzetközileg elfogadott formátumnak megfelelő elektronikus adatcseréjére vonatkozó műszaki követelményeket is, és hivatkozást tesz közzé a nemzetközileg elfogadott orvosi terminológiáról.

Ez az iránymutatás *A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben* című kiadvány 9. kötetében jelenik meg, és figyelembe veszi a farmakovigilancia területén végzett nemzetközi harmonizációt is.

(2) Az 1. cikk 11–16. pontjában említett meghatározások, valamint az e címben meghatározott elvek értelmezésekor a forgalomba hozatali engedély jogosultja és az illetékes hatóságok hivatkoznak az (1) bekezdésben említett iránymutatásra.

107. cikk

(1) Amennyiben a farmakovigilanciára vonatkozó adatok értékelésekor egy tagállam úgy ítéli meg, hogy a forgalomba hozatali engedélyt fel kell függeszteni, vissza kell vonni, illetve a 106. cikk (1) bekezdésben említett iránymutatásnak megfelelően módosítani kell, akkor erről haladéktalanul értesíti az Ügynökséget, a többi tagállamot és a forgalomba hozatali engedély jogosultját.

(2) Sürgős esetben az érintett tagállam felfüggesztheti egy gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét, amennyiben legkésőbb a következő munkanapon tájékoztatja erről az Ügynökséget, a Bizottságot és a többi tagállamot.

108. cikk

A tudományos és műszaki fejlődés figyelembevétele érdekében a 101–107. cikk rendelkezéseinek frissítéséhez szükséges módosításokat a 121. cikk (2) bekezdésében említett eljárásnak megfelelően fogadják el.

X. CÍM

AZ EMBERI VÉRŐL ÉS VÉRPLAZMÁBÓL SZÁRMAZÓ GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ KÜLÖNÖS RENDELKEZÉSEK

109. cikk

(1) Az emberi vérnek vagy vérplazmának a gyógyszerek kiindulási anyagaként történő felhasználásával kapcsolatban a tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy megakadályozzák a fertőző betegségek átvitelét. Amennyiben ezeket figyelembe veszik a 121. cikk (1) bekezdésében említett módosításokban és az Európai gyógyszerkönyvnek a vére és

a vérplazmára vonatkozó monográfiáinak alkalmazása során, akkor ezek az intézkedések magukban foglalják az Európa Tanács és az Egészségügyi Világszervezet ajánlásainak intézkedéseit is, különösen a vér- és vérplazmaadók kiválasztásának és vizsgálatának szempontjait.

(2) A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy az emberi vért és vérplazmát adók, valamint a véradó állomások mindig egyértelműen azonosíthatóak legyenek.

(3) Az (1) és (2) bekezdésben említett biztonsági garanciákat azoknak az importőröknek is biztosítani kell, akik harmadik országokból hozzák be az emberi vért vagy vérplazmát.

110. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy elősegítsék a Közösség önellátását emberi vér és vérplazma tekintetében. Ezért ösztönzik az önkéntes és ingyenes véradást, és meghozzák a szükséges intézkedéseket az önkéntes és ingyenes véradásból származó emberi vérből és emberi vérplazmából származó készítmények előállításának és alkalmazásának kifejlesztése érdekében. Ezekről az intézkedésekről tájékoztatják a Bizottságot.

XI. CÍM

FELÜGYELET ÉS SZANKCIÓK

111. cikk

(1) Az érintett tagállam illetékes hatósága ismétlődő ellenőrzésekkel biztosítja, hogy betartsák a gyógyszereket szabályozó jogszabályi követelményeket.

Ezeket az ellenőrzéseket az illetékes hatóságot képviselő tisztviselők hajtják végre, akik hatáskörrel rendelkeznek:

a) a gyártó vagy kereskedelmi létesítmények és azoknak a laboratóriumoknak az ellenőrzésére, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja bízott meg a 20. cikk alapján az ellenőrzési feladatok elvégzésére;

b) mintavételre;

c) az ellenőrzés tárgyával kapcsolatos dokumentumok megismerésére, a tagállamokban 1975. május 21-én hatályban lévő rendelkezésekre is figyelemmel, amelyek az elkészítési módszer leírása tekintetében korlátozzák ezt a lehetőséget.

(2) A tagállamok megteszik a megfelelő lépéseket annak érdekében, hogy az immunológiai gyógyszerek előállításakor alkalmazott gyártási folyamatok validáltak legyenek, és hogy biztosítsák az egyes gyártási tételek állandóságát.

(3) Az (1) bekezdésben említett ellenőrzések után az illetékes hatóságot képviselő tisztviselő jelentést tesz arról, hogy a gyártó betartja-e a 47. cikkben meghatározott helyesgyártási gyakorlat

alapelveit és iránymutatásait. A jelentés tartalmát közli azzal a gyártóval is, akinél az ellenőrzés történt.

112. cikk

A tagállamok meghozzák a megfelelő intézkedéseket annak biztosítására, hogy a gyógyszer-forgalombahozatali engedély és adott esetben a gyártási engedély jogosultja bizonyítékokat szolgáltatson arról, hogy 8. cikk (3) bekezdése h) pontjában meghatározott módszereknek megfelelően elvégezték a gyógyszer és/vagy azok összetevőinek ellenőrzését, valamint a szükséges gyártásközi ellenőrzést.

113. cikk

A 112. cikk végrehajtása céljából a tagállamok előírhatják, hogy az immunológiai gyógyszer gyártója adja át az illetékes hatóságnak a megfelelően képesített személy által, az 51. cikknek megfelelően aláírt ellenőrző jelentések másolatát.

114. cikk

(1) Közegészségügyi érdekből a tagállamok előírhatják, hogy:

- az élő kórokozót tartalmazó vakcinák,
- a gyermekek és veszélyeztetett csoportok primer immunizálására használt immunológiai gyógyszerek,
- a közegészségügyi immunizálási programokban használt immunológiai gyógyszerek,
- rendszerint a forgalomba hozatali engedélyben meghatározott átmeneti időszak során az új immunológiai gyógyszerek, illetve új vagy módosított technológiával, vagy egyes gyártók számára új technológiával készülő immunológiai gyógyszerek

forgalomba hozatali engedélyének jogosultja a forgalomba hozatal előtt az ömlesztett áru és/vagy a gyógyszer minden egyes tételéből egy mintát adjon át az állami laboratóriumnak vagy az e célra kijelölt laboratóriumnak, kivéve ha egy másik tagállamban gyártott tételt az adott tagállam illetékes hatósága előzetesen már megvizsgált, és úgy ítélte meg, hogy az megfelel a jóváhagyott előírásoknak. A tagállamok gondoskodnak arról, hogy ezeket a vizsgálatokat a minták kézhezvételét követően 60 napon belül elvégezzék.

(2) Amennyiben közegészségügyi érdekből egy tagállam jogszabályai alapján szükséges, az illetékes hatóságok előírhatják, hogy az emberi vérből vagy emberi vérplazmából származó gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének jogosultja a forgalomba hozatal előtt az ömlesztett áru és/vagy a gyógyszer minden egyes tételéből egy mintát adjon át az állami laboratóriumnak vagy az e

célra kijelölt laboratóriumnak, kivéve ha egy másik tagállamban gyártott tételt az adott tagállam illetékes hatósága előzetesen már megvizsgálta, és úgy ítélte meg, hogy az megfelel a jóváhagyott előírásoknak. A tagállamok gondoskodnak arról, hogy ezeket a vizsgálatokat a minták kézhezvételét követően 60 napon belül elvégezzék.

115. cikk

A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy az emberi vérből és vérplazmából származó gyógyszerek elkészítése során alkalmazott gyártási és tisztítási folyamatok validáltak legyenek, az egyes gyártási tételek minősége azonos legyen, és a technológiai fejlettségétől függően ne tartalmazzanak vírusos fertőzést. Ennek érdekében a gyártók értesítik az illetékes hatóságokat az emberi vérből és vérplazmából származó, a kórokozó vírusok terjesztésére alkalmas gyógyszerek eltávolítására vagy csökkentésére alkalmazott módszerről. A kérelemnek a 19. cikk alapján történő elbírálása során, illetve a forgalomba hozatali engedély kiállítását követően az illetékes hatóság az ömlesztett áru és/vagy a gyógyszer minden egyes tételéből egy mintát adhat át az állami laboratóriumnak vagy az e célra kijelölt laboratóriumnak.

116. cikk

A tagállamok illetékes hatóságai felfüggesztik vagy visszavonják a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét, ha a termék rendes használat esetén károsnak bizonyul, terápiás hatása nincs, illetve mennyiségi és minőségi összetétele nem felel meg a megadottaknak. A terápiás hatás akkor hiányzik, ha megállapítják, hogy a gyógyszerrel nem érhető el terápiás eredmény.

Az engedélyt akkor is felfüggesztik vagy visszavonják, ha a 8. cikkben, a 10. cikk (1) bekezdésében és a 11. cikkben előírt, a kérelem alátámasztására benyújtott adatok pontatlanok, vagy nem módosították őket a 23. cikknek megfelelően, illetve ha nem végezték el a 112. cikkben említett ellenőrzést.

117. cikk

(1) A 116. cikkben előírt intézkedésektől függetlenül a tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak érdekében, hogy megtiltsák a gyógyszer szállítását, és kivonják a gyógyszert a forgalomból, ha:

- a) a gyógyszerrel megállapítják, hogy rendeltetészerű használat esetén is káros hatása van; vagy
- b) nincs terápiás hatása; vagy
- c) mennyiségi és minőségi összetétele nem felel meg a megadottaknak; vagy

d) a gyógyszer és/vagy annak összetevőinek ellenőrzését, illetve a gyártási folyamat közbeni fázisában szükséges ellenőrzést nem végezték el, vagy ha nem felel meg az egyéb, a gyártási engedély kiállításával kapcsolatos követelményeknek vagy kötelezettségeknek.

(2) Az illetékes hatóság csak a vitatott tételekre vonatkozóan alkalmazhatja a termék szállításának tilalmát és forgalomból történő kivonását.

118. cikk

(1) Az illetékes hatóság felfüggeszti vagy visszavonja a készítmények egy típusára vagy az összes készítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyt, ha a 41. cikkben megállapított követelmények bármelyike már nem teljesül.

(2) A 117. cikkben meghatározott intézkedéseken kívül az illetékes hatóságok felfüggeszthetik a gyógyszerek gyártását vagy a harmadik országból származó gyógyszerek behozatalát, illetve felfüggeszthetik vagy visszavonhatják a készítmények egy típusára vagy az összes készítményre vonatkozó gyártási engedélyt, ha a 42., 46., 51., illetve 112. cikket nem tartják be.

119. cikk

E cím rendelkezéseit kell alkalmazni a 14. cikk (3) bekezdésében szabályozott homeopátiás gyógyszerekre is.

XII. CÍM

ÁLLANDÓ BIZOTTSÁG

120. cikk

Az I. mellékletnek a tudományos és műszaki fejlődés eredményeinek figyelembevételével történő módosításához szükséges változtatásokat a 121. cikk (2) bekezdésében említett eljárásnak megfelelően fogadják el.

121. cikk

(1) A Bizottság munkáját a gyógyszerkészítmények ágazatában a kereskedelem technikai akadályainak felszámolásáról szóló irányelveknek a műszaki fejlődéshez történő hozzáigazításával foglalkozó állandó bizottság (emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények) (a továbbiakban: „állandó bizottság”) segíti.

(2) Az e bekezdésre történő hivatkozás esetén az 1999/468/EK határozat 5. és 7. cikkét kell alkalmazni, tekintettel annak 8. cikke rendelkezéseire.

Az 1999/468/EK határozat 5. cikkének (6) bekezdésében előírt időszak három hónap.

(3) Az állandó bizottság elfogadja eljárási szabályzatát.

XIII. CÍM

ÁLTALÁNOS RENDELKEZÉSEK

122. cikk

A tagállamok meghozzák a megfelelő intézkedéseket annak biztosítására, hogy az illetékes hatóságok közöljék egymással azokat az információkat, amelyek a gyártási vagy forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó követelmények betartásának biztosításához szükségesek.

Indokolt kérésre a tagállamok haladéktalanul továbbítják a 111. cikk (3) bekezdésében említett jelentéseket a másik tagállam illetékes hatóságainak. Amennyiben a jelentés áttanulmányozását követően a jelentést átvevő tagállam úgy ítéli meg, hogy nem fogadja el annak a tagállamnak az illetékes hatóságai által levont következtetéseket, amelyik a jelentést elkészítette, akkor döntésének indokairól értesíti az érintett illetékes hatóságokat, és további információkat kérhet. Az érintett tagállamok törekednek arra, hogy megegyezésre jussanak. Szükség esetén, amennyiben véleményeik jelentősen eltérnek, az érintett tagállamok valamelyike tájékoztatja a Bizottságot.

123. cikk

(1) A tagállamok meghozzák a megfelelő intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy a forgalomba hozatali engedély kiállítására, elutasítására vagy visszavonására, illetve a forgalomba hozatali engedély visszavonásáról vagy visszautasításáról szóló döntéseik módosítására, egy termék szállításának tilalmára, vagy a termék piaci forgalomból való kivonására vonatkozó döntéseiket azok indoklásával együtt haladéktalanul az Ügynökség tudomására hozzák.

(2) A forgalomba hozatali engedély jogosultját kötelezik arra, hogy haladéktalanul értesítse az érintett tagállamokat azokról a lépésekről, amelyeket egy gyógyszer forgalmazásának felfüggesztése vagy a piaci forgalomból való kivonása érdekében tett, és megadja azok indoklását is, ha az intézkedések a gyógyszer hatásával vagy a közegészségügy védelmével kapcsolatosak. A tagállamok gondoskodnak arról, hogy ezekről az információkról az Ügynökség értesüljön.

(3) A tagállamok gondoskodnak arról, hogy az (1) és (2) bekezdés alapján hozott azon intézkedésekről, amelyek befolyásolhatják a közegészségügy védelmét harmadik országokban, haladéktalanul értesítsék az Egészségügyi Világszervezetet, és ezeket az információkat közöljék az Ügynökséggel.

(4) A Bizottság évente közzéteszi a Közösségben betiltott gyógyszerek listáját.

124. cikk

A tagállamok közlik egymással azokat az információkat, amelyek a Közösségben gyártott és forgalmazott homeopátiás gyógyszerek minőségének és ártalmatlanságának biztosításához szükségesek, és különösen a 122. és a 123. cikkben említett információkat.

125. cikk

A tagállamok illetékes hatóságai részletesen megindokolják az ezen irányelv alapján hozott döntéseiket.

Döntéseikről a hatályban lévő jogszabályok alapján előírt jogorvoslat, valamint a jogorvoslat benyújtására vonatkozó határidő megadásával tájékoztatják az érintett felet.

A forgalomba hozatali engedélyeket és az engedélyek visszavonására vonatkozó döntéseket a tagállamok közléseikkel a megfelelő hivatalos kiadványban.

126. cikk

Egy gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét az ebben az irányelvben meghatározott indokok kivételével nem lehet elutasítani, felfüggeszteni vagy visszavonni.

A 117. és a 118. cikkben meghatározott indokok kivételével nem lehet felfüggeszteni a gyógyszerek gyártását vagy harmadik országból származó gyógyszerek behozatalát, nem lehet betiltani a gyógyszerek szállítását, illetve nem lehet azokat kivonni a forgalomból.

127. cikk

(1) A gyártó, az exportőr vagy egy importáló harmadik ország hatóságainak kérésére a tagállamok igazolják, hogy a gyógyszer gyártója gyártási engedéllyel rendelkezik. Az igazolások kiállításakor a tagállamok betartják a következő feltételeket:

a) figyelembe veszik az Egészségügyi Világszervezet érvényes közigazgatási intézkedéseit;

b) a területükön már engedélyezett, kivételre szánt gyógyszerek esetében rendelkezésre bocsátják a 21. cikknek megfelelően jóváhagyott alkalmazási előírást.

(2) Amennyiben a gyártó nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, akkor az (1) bekezdésben említett igazolás kiállításáért felelős hatóságoknak átad egy nyilatkozatot arról, miért nem áll a rendelkezésére forgalomba hozatali engedély.

XIV. CÍM

ZÁRÓ RENDELKEZÉSEK

128. cikk

A II. melléklet A. részében felsorolt irányelvekkel módosított 65/65/EGK, 75/318/EGK, 75/319/EGK, 89/342/EGK, 89/343/EGK, 89/381/EGK, 92/25/EGK, 92/26/EGK, 92/27/EGK, 92/28/EGK és a 92/73/EGK irányelvek a végrehajtásukra megállapított, a II. melléklet B. részében található határidőkkel kapcsolatos tagállami kötelezettségek sérelme nélkül hatályukat veszítik.

A hatályát veszített irányelvekre való hivatkozásokat az erre az irányelvre való hivatkozásnak tekintik, és a III. melléklet megfelelési táblázatának megfelelően értelmezik.

129. cikk

Ez az irányelv az *Európai Közösségek Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

130. cikk

Ennek az irányelvnek a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 2001. november 6-án.

az Európai Parlament részéről

a Tanács részéről

az elnök

az elnök

N. FONTAINE

D. REYNERS

I. MELLÉKLET

**GYÓGYSZEREK VIZSGÁLATÁRA VONATKOZÓ ANALITIKAI, FARMAKOTOXIKOLÓGIAI ÉS
KLINIKAI ELŐÍRÁSOK ÉS JEGYZŐKÖNYVEK**

BEVEZETÉS

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk és a 10. cikk (1) bekezdése alapján mellékelt adatok és dokumentumok benyújtása az e mellékletben meghatározott követelményeknek megfelelően és a Bizottságnak *A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben, II. kötet: Az Európai Közösség tagállamaiban az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek kérelmezőinek szóló közlemények* című kiadványában közzétett iránymutatás figyelembevételével, négy részben történik.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dokumentáció összeállításakor a kérelmező figyelembe veszi a Bizottság által *A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben, III. kötet* című kiadványban és annak *Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek minőségére, ártalmatlanságára és hatására vonatkozó iránymutatások* című kiegészítéseiben közzétett, a gyógyszerek minőségére, ártalmatlanságára és hatására vonatkozó közösségi iránymutatásokat.

A kérelem tartalmazza az összes, a szóban forgó gyógyszer értékeléséhez szükséges információt, függetlenül attól, hogy az előnyös-e a termék szempontjából. Különösen meg kell adni a gyógyszerrel kapcsolatos nem teljes vagy félbehagyott farmakotoxikológiai vagy klinikai vizsgálatok vagy kísérletek részleteit. Továbbá annak érdekében, hogy a haszon- és kockázatértékelést a forgalomba hozatali engedély kiállítása után is követni lehessen, a dokumentáció adatainak módosításait, az eredeti kérelemben nem szereplő új információkat és az összes farmakovigilanciára vonatkozó jelentést átadják az illetékes hatóságoknak.

E melléklet általános részei a gyógyszerek minden egyes kategóriájára meghatározzák a követelményeket; ezeket az izotóppal jelzett gyógyszerekre és a biológiai gyógyszerekre, például az emberi vérből és vérplazmából származó immunológiai gyógyszerekre vonatkozó további különös követelményeket tartalmazó részek egészítik ki. A biológiai gyógyszerekre vonatkozó további különös követelményeket a 2309/93/EGK rendelet mellékletének A. részében és B. részének első francia bekezdésében említett folyamatok segítségével nyert gyógyszerekre is alkalmazni kell.

A tagállamok biztosítják, hogy az állatokon végzett kísérleteket a kísérleti és egyéb tudományos célokra felhasznált állatok védelmére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1986. november 24-i 86/609/EGK tanácsi irányelvnek ⁽¹⁾ megfelelően hajtsák végre.

I. RÉSZ

A DOKUMENTÁCIÓ ÖSSZEFOGLALÁSA**A. Adminisztratív adatok**

A kérelem tárgyát képező gyógyszerkészítményt a nevével és a hatóanyag(ok) nevével azonosítják, továbbá megadják a gyógyszerformát, az alkalmazás módját, a hatáserősségét és a végső kiszerelést, beleértve a csomagolást is.

Meg kell adni a kérelmező nevét és címét, a gyártó nevét és címét, valamint a gyártási folyamat egyes szakasza-inak helyét (beleértve a késztermék gyártóját és a hatóanyag(ok) gyártóját vagy gyártóit, valamint adott esetben az importőr nevét és címét is).

A kérelmező megadja a kérelem alátámasztására benyújtott dokumentumok számát és adott esetben a mellékelt mintákat.

Az adminisztratív adatokhoz mellékelik a 40. cikkben meghatározott gyártási engedélyt, valamint azoknak az országoknak a listáját, ahol az engedélyt már kiállították, továbbá a 11. cikknek megfelelően a tagállamok által jóváhagyott formában az alkalmazási előírás másolatait és azoknak az országoknak a listáját, ahol már benyújtották a kérelmet.

B. Az alkalmazási előírás

A kérelmező az alkalmazási előírást a 11. cikknek megfelelően javasolja.

(¹) HL L 358., 1986.12.18., 1. o.

Ezenkívül a kérelmező a szóban forgó gyógyszer csomagolásának, címkéjének és betegtájékoztatójának a min-táit is benyújtja.

C. Szakértői jelentések

A 12. cikk (2) bekezdésének megfelelően szakértői jelentéseket kell benyújtani a kémiai, gyógyszerészeti és biológiai dokumentációról, valamint a farmakotoxikológiai és klinikai dokumentációról.

A szakértői jelentés a gyógyszer minőségének és az állatokon és embereken végzett vizsgálatoknak a kritikus értékelését, valamint az értékelés szempontjából lényeges adatokat tartalmazza. A szakértői jelentést úgy kell megfogalmazni, hogy az olvasó megérthesse a gyógyszerkészítmény tulajdonságait, minőségét, a javasolt alkalmazási előírásokat és az ellenőrzési módszereket, a termék biztonságosságát, hatásosságát, előnyeit és hátrányait.

A szakértői jelentéshez mellékelt függelékben összesítik az összes fontos adatot, és a jelentéseket lehetőség szerint táblázatos vagy grafikus formában is bemutatják. A szakértői jelentés és az összefoglalás pontos keresztthivatkozásokat tartalmaz a fő dokumentáció összes információjára.

A szakértői jelentést megfelelően képzett és tapasztalt személy készítheti el. A szakértő aláírja és keltezéssel látja el a jelentést, amelyhez mellékeli tanulmányainak, képzettségének és szakmai tapasztalatainak rövid ismertetését is. A szakértő és a kérelmező szakmai kapcsolatáról is nyilatkozni kell.

2. RÉSZ

A GYÓGYSZEREK KÉMIAI, GYÓGYSZERÉSZETI ÉS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

Minden vizsgálati eljárásnak meg kell felelnie a tudomány aktuális állásának és validált eljárásnak kell lennie; a validálási vizsgálatok eredményeit is be kell nyújtani.

A vizsgálati eljárásokat kellő részletességgel kell leírni annak érdekében, hogy az illetékes hatóságok kérésére végzett ellenőrző vizsgálatok során megismételhetők legyen; az alkalmazott különleges műszereket és berendezéseket részletesen le kell írni, és lehetőség szerint ábrát is mellékelni kell hozzá. A laboratóriumi reagensek összetételét szükség esetén a gyártásuk módjával is ki kell egészíteni. Az Európai gyógyszerkönyvben vagy valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében megtalálható vizsgálatok esetében ezt a leírást az adott gyógyszerkönyvre való részletes utalás helyettesítheti.

A. Az összetevők mennyiségi és minőségi adatai

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk (3) bekezdése c) pontjának 3. alpontja alapján mellékelt adatokat és dokumentumokat a következő követelményeknek megfelelően nyújtják be.

1. A minőségi adatok

1.1. A gyógyszerek összes összetevőjének „minőségi adatai” a következők megnevezését vagy leírását jelenti:

- hatóanyag(ok),
- a segédanyag(ok) összetevői függetlenül azok természetétől és a felhasznált mennyiségtől, beleértve a színezőanyagokat, tartósítószerkeket, kiegészítő, stabilizáló, sűrítő, emulziós, ízjavító és aromaanyagokat stb. is,
- a betegek által bevitelre vagy egyéb alkalmazásra kerülő összetevők, mint például a gyógyszerkészítmények külső bevonatának összetevői – kapszulák, zselatin kapszulák, végbélkapszulák stb.

Ezeket az adatokat ki kell egészíteni a tárolóedényre, és adott esetben annak lezárási módjára, valamint azokra az eszközökre vonatkozó lényegesebb információkkal, amelyek szükségesek a gyógyszer beviteléhez vagy alkalmazásához, és amelyek a gyógyszerrel együtt kerülnek kiszerezésre.

1.2. Radioizotópos gyógyszerkészletnél, amelyet izotóppal kell jelezni, miután azt a gyártó leszállította, a hatóanyagot az összetétel azon részének tekintik, amely megköti vagy hordozza a radioizotópot. A radioizotóp forrását is részletesen meg kell adni. Ezenkívül meg kell határozni az izotópos jelzés szempontjából alapvető fontosságú gyületeket.

A generátorok esetében mind az anyaizotóp, mind a leányizotóp hatóanyagoknak tekintendő.

2. A gyógyszerek összetevőinek leírásához használandó „szokásos terminológia” a 8. cikk (3) bekezdése c) pontja alkalmazásának sérelme nélkül a következőket jelenti:
- az *Európai gyógyszerkönyvben*, illetve annak hiányában az egyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében szereplő anyagok esetében az adott monográfia főcíme, amely hivatkozik az érintett gyógyszerkönyvre,
 - egyéb anyagok esetén az Egészségügyi Világszervezet által ajánlott nemzetközi szabadnév, amelyhez egy másik, nem védett nevet is lehet fűzni, illetve ennek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azoknál az anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, adott esetben kiegészítve minden egyéb szükséges adattal,
 - színezékek esetén a gyógyszerekhez hozzáadható színezőanyagokra vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló, 1977. december 12-i 78/25/EGK tanácsi irányelvnek ⁽¹⁾ megfelelő „E” szám.

3. Mennyiségi adatok

- 3.1. A gyógyszerekben található hatóanyagok „mennyiségi adatainak” megállapításához a kérdéses gyógyszerformától függően minden egyes hatóanyag tekintetében meg kell határozni a biológiai aktivitási egységek számát vagy tömegét adagolási egységenként, vagy tömeg-, illetve térfogat egységenként.

A kémiaiilag nem meghatározható anyagok esetében a biológiai aktivitás egységét kell használni. Amennyiben az Egészségügyi Világszervezet meghatározott nemzetközi biológiai aktivitási egységet, akkor ezt kell használni. Amennyiben nem létezik ilyen nemzetközi egység, a biológiai aktivitási egységet úgy fejezik ki, hogy az egyértelmű információt adjon az anyag aktivitásáról.

Lehetőség szerint a biológiai aktivitást tömegegységenként kell megadni.

Ezt az információt a következőkkel kell kiegészíteni:

- az injekciós készítmények esetében az egységnyi tartályban lévő egyes hatóanyagok tömegével vagy biológiai aktivitási egységeivel, adott esetben figyelembe véve a termék hasznos térfogatát az elkészítés után,
 - a cseppekben alkalmazásra kerülő gyógyszerek esetében a készítmény 1 ml-ének vagy 1 g-jának megfelelő számú cseppben lévő egyes hatóanyagok tömegével vagy biológiai aktivitási egységeivel,
 - kimért mennyiségben alkalmazásra kerülő szirupok, emulziók és granulátumok, valamint egyéb gyógyszerformák esetében a kimért mennyiségben lévő egyes hatóanyagok tömegével vagy biológiai aktivitási egységeivel.
- 3.2. A vegyületek vagy származékok formájában jelen lévő hatóanyagok mennyiségét a teljes tömegükkel, szükség esetén a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömegével kell megadni.
- 3.3. Azoknak a gyógyszereknek az esetében, amelyek hatóanyagára az egyik tagállamban először nyújtottak be forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, a só vagy hidrát formájában előforduló hatóanyagok mennyiségét rendszeresen a molekula aktív elemének vagy elemeinek a tömegében fejezik ki. A tagállamokban az ezt követően engedélyezett gyógyszerek esetén ezeknek a hatóanyagoknak a mennyiségi összetételét a továbbiakban így adják meg.
- 3.4. Az allergén készítmények esetében a mennyiségi adatokat biológiai aktivitási egységekben fejezik ki, kivéve azokat a jól meghatározott allergén készítményeket, amelyek koncentrációját tömeg- vagy térfogategységben is meg lehet adni.
- 3.5. A fenti 3.3. pontban említett követelményt, amely szerint a hatóanyag-tartalmat az aktív elemek tömege alapján kell kifejezni, nem szükséges alkalmazni az izotóppal jelzett gyógyszerekre. A radioizotópok esetében a radioaktivitást egy adott időpontra vonatkozóan becquerelben fejezik ki, szükség esetén pedig egy bizonyos időre vonatkozóan, ahol megadják az időzónát is. A sugárzás típusát is meg kell adni.

4. Gyógyszerkészítmények kifejlesztése

- 4.1. Indoklást kell fűzni a késztermék összetételének, alkotórészeinek és tárolóedényének a kiválasztásához és a segédanyagok tervezett funkciójához. Ezt az indoklást a gyógyszerkészítmények kifejlesztésére vonatkozó tudományos adatokkal kell alátámasztani. Meg kell adni és indokolni kell a rá mérést is.

⁽¹⁾ HL L 11., 1978.1.14., 18. o. A legutóbb az 1985. évi csatlakozási okmánnyal módosított irányelv.

- 4.2. Az izotóppal jelzett gyógyszerek esetében ez a leírás tartalmazza a kémiai és radiokémiai tisztasági vizsgálatokat és azok biológia megoszláshoz való viszonyát is.

B. A gyártási technológia leírása

1. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk (3) bekezdésének d) pontja alapján mellékelt gyártási technológia leírásának kellő áttekintést kell adnia a gyártási folyamatokról.

Ennek érdekében legalább a következőket kell tartalmaznia:

- az egyes gyártási szakaszok, amelyek alapján meg lehet ítélni, hogy a gyógyszerforma előállításakor alkalmazott eljárások nem vezettek-e az összetevők káros változásához,
 - folyamatos gyártás esetén a késztermék homogenitásának biztosítása érdekében hozott óvintézkedések részletes ismertetése,
 - a tényleges gyártási előírás a felhasznált anyagok mennyiségi adataival; a felhasznált segédanyagok mennyiségét megközelítőleg is meg lehet adni, amennyiben a gyógyszerforma ezt szükségessé teszi; meg kell említeni minden olyan anyagot, amely eltűnhet a gyártás során; a rámerést fel kell tüntetni és meg kell indokolni,
 - a gyártási folyamat egyes szakaszainak meghatározása, amelyek során a gyártásközi ellenőrzés céljából mintákat vesznek, ha a kérelmet alátámasztó dokumentáció adatai alapján ezek a vizsgálatok szükségesek a késztermék minőségellenőrzéséhez,
 - a gyártási folyamatot validáló kísérleti vizsgálatok, amennyiben a gyártásnál nem szokványos módszert alkalmaznak, illetve ha ez a gyártási folyamat a termék szempontjából kritikus,
 - steril gyógyszerkészítmények esetében a sterilizálási folyamatok részletes leírása és/vagy az alkalmazott aszeptikus eljárások.
2. A radioizotópos gyógyszerkészletek esetében a gyártási folyamat leírása magában foglalja a készlet gyártásának részletes leírását, valamint a radioaktív gyógyszer gyártásához szükséges, javasolt végső feldolgozás részletes ismertetését is.

A radioizotópok esetében ismertetik az érintett nukleáris reakciókat is.

C. A kiindulási anyagok ellenőrzése

1. E szakasz alkalmazásában a „kiindulási anyag” a gyógyszer összes összetevőjét és adott esetben annak a fenti A.1. pontban említett tárolóedényét jelenti.

Azokban az esetekben:

- amikor a hatóanyag nem szerepel az *Európai gyógyszerkönyvben* vagy valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében, vagy
- amikor az *Európai gyógyszerkönyvben* vagy valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében szereplő hatóanyagot olyan módszerrel gyártják, amelyek eredményeként a gyógyszerkönyvi monográfiában nem szereplő szennyeződések maradhatnak vissza, és amelyeket a monográfia a minőség szempontjából nem tud megfelelően ellenőrizni,

és a hatóanyagot nem a kérelmező gyártja, akkor az utóbbi elrendelheti, hogy a gyártási eljárás, a gyártás során alkalmazott minőség-ellenőrzés és az eljárás validálásának részletes leírását a hatóanyag gyártója közvetlenül az illetékes hatóságnak nyújtsa be. Ebben az esetben azonban a gyártó a kérelmező rendelkezésére bocsátja az adatokat, amelyekre az utóbbinak szüksége lehet annak érdekében, hogy felelősséget vállaljon a gyógyszerért. A gyártó írásban igazolja a kérelmezőnek, hogy biztosítja az egyes gyártási tételek azonos minőségét, és a kérelmező értesítése nélkül nem módosítja a gyártási folyamatot, illetve a minőségi előíratot. Az ilyen módosítások iránti kérelmet alátámasztó dokumentumokat és adatokat az illetékes hatóságoknak nyújtják be.

A 8. cikk (3) bekezdésének h) és i) pontja, valamint a 10. cikk (1) bekezdése alapján a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt adatok és dokumentumok tartalmazzák a felhasznált összetevők minőség-ellenőrzésével kapcsolatos vizsgálati eredményeket és a gyártási tételek analízisének eredményeit is, különös tekintettel a hatóanyagokra. Ezeket a következő rendelkezéseknek megfelelően nyújtják be:

- 1.1. A gyógyszerkönyvekben felsorolt kiindulási anyagok

Az *Európai gyógyszerkönyv* monográfiáit kell alkalmazni az ott felsorolt összes anyagra.

A többi anyaggal kapcsolatban a tagállamok előírhatják, hogy a területükön gyártott termékeknel a nemzeti gyógyszerkönyveik követelményeit tartásák be.

Az *Európai gyógyszerkönyv* vagy az egyik tagállam gyógyszerkönyve követelményeinek megfelelő összetevőket a 8. cikk (3) bekezdésének h) pontját kielégítő összetevőknek tekintik. Ebben az esetben az analitikai módszer leírását a szóban forgó gyógyszerkönyvre való részletes utalás is helyettesítheti.

Azonban ha az *Európai gyógyszerkönyvben* vagy egy tagállam gyógyszerkönyvében szereplő kiindulási anyagot olyan módszerrel gyártják, amelynek eredményeként olyan szennyeződések maradhatnak vissza, amelyeket a gyógyszerkönyvi monográfia nem ellenőriz, akkor meg kell határozni ezeket a szennyeződések és legmagasabb megengedhető mennyiségüket, valamint meg kell adni a megfelelő vizsgálati eljárást.

A színezőanyagok minden esetben megfelelnek a 78/25/EGK irányelv követelményeinek.

A kiindulási anyagok minden egyes tételén elvégzett rutinvizsgálatokat fel kell tüntetni a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemben. Amennyiben a gyógyszerkönyvben nem említett vizsgálatokat végeznek, bizonyítani kell, hogy a kiindulási anyagok megfelelnek a gyógyszerkönyv minőségi követelményeinek.

Azokban az esetekben, amikor az *Európai gyógyszerkönyv* vagy a tagállamok gyógyszerkönyveinek monográfiájában szereplő minőségi előírat valószínűleg nem elégséges az anyag minőségének biztosításához, az illetékes hatóságok előírhatják, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja részletesebb minőségi előíratokat adjon meg.

Az illetékes hatóságok tájékoztatják a szóban forgó gyógyszerkönyvért felelős hatóságokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja részletesen tájékoztatja a gyógyszerkönyvi hatóságot a feltételezett hiányosságokról és az alkalmazott kiegészítő minőségi előíratokról.

Azokban az esetekben, amikor a kiindulási anyag nem szerepel sem az *Európai gyógyszerkönyvben*, sem a tagállamok gyógyszerkönyveiben, akkor elfogadható, ha a kiindulási anyag egy harmadik ország gyógyszerkönyvi monográfiájának felel meg; ebben az esetben a kérelmező benyújtja a monográfia egy másolatát, és adott esetben mellékeli hozzá a monográfiában szereplő vizsgálati eljárások validálását, valamint szükség esetén annak fordítását.

1.2. A gyógyszerkönyvben nem szereplő kiindulási anyagok

Azokat az összetevőket, amelyek egyetlen gyógyszerkönyvben sem szerepelnek, a következő pontok alapján összefoglalva egy monográfiában kell ismertetni:

- a) az A.2. pont követelményeinek megfelelően az anyag neve, amelyet kiegészítenek a kereskedelmi vagy tudományos szinonimáival;
- b) az anyag meghatározása az *Európai gyógyszerkönyvben* megadott formához hasonló módon, amelyhez mellékelik a szükséges indoklást, különösen a molekuláris szerkezettel kapcsolatban; ehhez mellékelni kell a szintézis módszerének megfelelő leírását is. Amennyiben az anyagot csak a gyártási módszer ismertetésével lehet meghatározni, akkor ennek a leírásnak elég részletesnek kell lennie ahhoz, hogy jellemezni tudjon egy állandó összetételű és hatású anyagot;
- c) az azonosítási módszereket az anyag gyártása során alkalmazott teljes eljárásban, valamint a rutinszerűen végrehajtandó vizsgálatokhoz hasonló formában lehet ismertetni;
- d) a tisztasági vizsgálatokat az összes várható szennyeződés alapján kell ismertetni, különös tekintettel azokra, amelyek káros hatásúak lehetnek, valamint adott esetben azokra, amelyek – figyelembe véve azoknak az anyagoknak az összetételét, amelyekre a kérelem vonatkozik – károsan befolyásolhatják a gyógyszer stabilitását, illetve torzíthatják az analitikai eredményeket;
- e) növényi, állati vagy emberi eredetű összetett anyagoknál meg kell különböztetni azokat az eseteket, amikor a többszörös farmakológiai hatás szükségessé teszi az alapvető alkotórészek kémiai, fizikai vagy biológiai ellenőrzését, és azokat, amikor az anyagok hasonló hatású alkotórészek egy vagy több csoportjából állnak, amelyekre vonatkozóan elfogadhatóak az általános becslési módszerek is;
- f) állati és emberi eredetű anyagok felhasználásakor ismertetni kell azokat az intézkedéseket, amelyek biztosítják, hogy az anyagok mentesek legyenek a kórokozóktól;
- g) radioizotópok esetében ismertetni kell a radioizotóp jellegét, az izotópot, a várható szennyeződések, a hordozót, valamint a felhasználás módját és a különleges aktivitást;
- h) ismertetni kell azokat a különleges óvintézkedéseket, amelyek a kiindulási anyag tárolásakor szükségesek lehetnek, valamint adott esetben azt a maximális felhasználhatósági időt, amely után újabb vizsgálatokat lehet elvégezni.

1.3. A biohasznosulást befolyásoló fizikai-kémiai jellemzők

Amennyiben a gyógyszer biohasznosulása a hatóanyagoktól függ, akkor a következő információkat kell megadni róluk függetlenül attól, hogy fel vannak-e sorolva a gyógyszerkönyvekben:

- kristályforma és oldhatósági együttható,
- szemcseméret, adott esetben a porítást követően,
- a szolvatáltság,
- olaj/víz megoszlási együttható ⁽¹⁾.

Az első három francia bekezdés nem alkalmazandó a kizárólag oldott formában használt anyagokra.

2. Biológiai gyógyszerek, azaz az immunológiai gyógyszerkészítmények vagy az emberi vérből vagy emberi vérplazmából származó gyógyszerkészítmények esetében ennek a bekezdésnek a követelményeit kell alkalmazni.

E bekezdés alkalmazásában kiindulási anyag a gyógyszer gyártása során felhasznált összes anyag; ez tartalmazza a gyógyszer összetevőit és adott esetben a fenti A.1. pontban említett tárolóedényt, valamint a forrásanyagokat, azaz a mikroorganizmusokat, növényi vagy állati eredetű szöveteket, állati vagy emberi eredetű sejteket vagy folyadékokat (beleértve a vért is) és a biotechnológiai sejtalkotókat. A kiindulási anyagok eredetét és előtörténetét ismertetni és dokumentálni kell.

A kiindulási anyag leírása tartalmazza a gyártási stratégiát, a tisztítási/inaktiválási folyamatokat és azok validálását, valamint az összes, a késztermék minőségét, biztonságosságát és az egyes tételek állandó minőségét biztosító gyártásközi ellenőrzési eljárást.

- 2.1. Sejtbankok alkalmazásakor igazolni kell, hogy a sejtek jellemzői a gyártáshoz használt átvitel során és azt követően változatlanok maradnak.
- 2.2. A kiindulási alaptenyészetet, sejtbankokat, szérum- vagy plazmakészletet, valamint a többi biológiai eredetű anyagot és adott esetben azokat a forrásanyagokat, amelyekből a fentiek származnak, az idegen anyagok jelenléte szempontjából ellenőrizni kell.

Amennyiben a potenciálisan patogén idegen anyagok jelenléte elkerülhetetlen, a megfelelő anyagot csak akkor szabad felhasználni, ha a további feldolgozással biztosítják e kórokozók eltávolítását és/vagy inaktiválását, és ezeket az eljárásokat validálják.

- 2.3. Lehetőség szerint a vakcina előállítását egy kiindulási tenyésztési rendszerre és elismert sejtbankokra kell alapozni; a szérumoknál meghatározott kiindulási anyagokat kell felhasználni.

Baktériumokból és vírusokból származó vakcináknál a fertőző kórokozó tulajdonságait be kell mutatni a kiindulási alaptenyészetben. Ezenkívül az élő ágenst tartalmazó vakcináknál a gyengítő tulajdonságok stabilitását is be kell mutatni a kiindulási alaptenyészetben; amennyiben ez a bizonyíték nem elégséges, a gyengítő tulajdonságokat a gyártás során is be kell mutatni.

- 2.4. Az allergén készítményeknél a minőségi előírásokat és az ellenőrzési módszereket a lehető legrészletesebben kell ismertetni. A leírás tartalmazza a begyűjtésre, az előkezelésre és a tárolásra vonatkozó adatokat is.
- 2.5. Az emberi vérből vagy plazmából származó gyógyszereknél ismertetni és dokumentálni kell az alapanyag eredetét, a begyűjtésének, szállításának és tárolásának kritériumait és az azokkal kapcsolatos eljárásokat.

Meghatározott forrásanyagok használhatók.

3. Izotóppal jelzett gyógyszereknél a kiindulási anyagok magukban foglalják a besugárzás célanyagait is.

D. Az állati szivacsos agyvelőbántalmak átvitelének megelőzésére vonatkozó különös intézkedések

A kérelmezőnek be kell mutatnia, hogy a gyógyszerkészítményt a Bizottság által *A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben* című kiadvány 3. kötetében közzétett, az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak gyógyszerek útján történő átvitele kockázatának csökkentéséről szóló iránymutatáshoz fűzött megjegyzéseknek és ezek frissítéseinek megfelelően gyártotta.

⁽¹⁾ Az illetékes hatóságok a pH- és a pK-értéket is előírhatják, ha úgy ítélik meg, hogy ez az információ lényeges.

E. A gyártási folyamat közbeni szakaszaiban elvégzett ellenőrzések

1. Az ezen irányelv 8. cikke (3) bekezdésének h) és i) pontja, valamint 10. cikkének (1) bekezdése alapján a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt adatok és dokumentumok tartalmazzák a gyártási folyamat közbeni szakaszában a gyártási folyamat és a termék műszaki jellemzői állandóságának biztosítása érdekében elvégezhető termékellenőrzési vizsgálatokra vonatkozó adatokat.

Ezek a vizsgálatok annak ellenőrzése szempontjából fontosak, hogy a gyógyszer megfelel-e az összetételének, amikor kivételes esetben a kérelmező egy olyan analitikai módszert javasol a késztermék vizsgálatára, amely nem foglalja magában az összes hatóanyag meghatározását (vagy az összes olyan segédanyagot a meghatározását, amelyeknek a hatóanyagokkal azonos követelményeknek kell megfelelniük).

Ugyanezt alkalmazzák, amikor a késztermék minőség-ellenőrzése a gyártásközi ellenőrző vizsgálatoktól függ, különösen ha a gyógyszert alapvetően ezek a módszerek, illetve a késztermék elkészítésének módja határozza meg.

2. A biológiai gyógyszerek, mint például az immunológiai gyógyszerek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítmények esetében az Egészségügyi Világszervezet ajánlásaiban (*A biológiai anyagokra vonatkozó követelmények*) közzétett kritériumok és eljárások szolgálnak iránymutatásként az összes, a gyártási folyamat során elvégzett, az *Európai gyógyszerkönyvben*, illetve ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében nem szereplő ellenőrzésekhez.

Inaktivált vagy detoxikált vakcinák esetében a hatékony inaktiválás vagy detoxikálás igazolását minden gyártási ciklusban el kell végezni, feltéve hogy az ellenőrzés nem olyan vizsgálatokon alapul, amelyekhez csak korlátozottan állnak rendelkezésre kellően érzékeny állatok. Ebben az esetben a vizsgálatot addig kell végezni, amíg a termelés állandóságát és a megfelelő gyártásközi ellenőrzésekkel való korrelációt megállapítják, ezt követően pedig az említett vizsgálatokat a megfelelő gyártásközi ellenőrzéssel pótolják.

3. Módosított vagy adszorbeált allergéneknél a termékek mennyiségi és minőségi jellemzését a gyártási folyamat közbeni szakaszában, a lehető legkésőbb végzik el.

F. A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok

1. A késztermék ellenőrzése céljából a gyógyszer gyártási tétele tartalmazza a gyógyszerforma összes olyan egységét, amelyeket azonos kiindulási anyagmennyiségből készítettek, és amelyeken ugyanazokat a gyártási és/vagy sterilizálási eljárásokat végeztek el, illetve – folyamatos gyártási eljárás esetén – azokat az egységeket, amelyeket egy adott időszakban gyártottak.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemben megadják a késztermék minden egyes gyártási tételénél rutinszerűen elvégzett vizsgálatokat. A nem rutinszerűen végrehajtott vizsgálatok gyakoriságát szintén meg kell adni. Fel kell tüntetni a kibocsátási határértéket.

Az ezen irányelv 8. cikke (3) bekezdésének h) és i) pontja, valamint 10. cikkének (1) bekezdése alapján a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt adatok és dokumentumok tartalmazzák a késztermék kiadásakor végzett ellenőrző vizsgálatokra vonatkozó adatokat. Ezeket a következő követelményeknek megfelelően nyújtják be.

Az *Európai gyógyszerkönyvben*, illetve ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében szereplő, a gyógyszerformákra, immunológiai szérumokra, vakcinákra és izotóppal jelzett gyógyszerekre vonatkozó monográfiák rendelkezéseit kell alkalmazni az ott meghatározott termékekre. A biológiai gyógyszerek, mint például az immunológiai gyógyszerek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítmények esetében az Egészségügyi Világszervezet ajánlásaiban (*A biológiai anyagokra vonatkozó követelmények*) közzétett kritériumok és eljárások szolgálnak iránymutatásként az összes, a gyártási folyamat során elvégzett, az *Európai gyógyszerkönyvben*, illetve ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében nem szereplő ellenőrzésekhez.

Amennyiben az *Európai gyógyszerkönyvnek*, illetve ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvének a monográfiáiban nem szereplő vizsgálati eljárásokat és határértéket alkalmaznak, bizonyítani kell, hogy a késztermék, amennyiben ezeknek a monográfiáknak megfelelően vizsgálják, megfelel-e a gyógyszerkönyvnek az adott gyógyszerformára vonatkozó követelményeinek.

1.1. A késztermék általános jellemzői

A késztermékre vonatkozó vizsgálatok során mindig elvégzik azokat a vizsgálatokat, amelyek a termék általános jellemzőit ellenőrzik. Ezek a vizsgálatok adott esetben a gyógyszer átlagos tömegével és az ettől való maximális eltérésekkel, a mechanikai, fizikai vagy mikrobiológiai vizsgálatokkal, az organoleptikus jellemzőkkel, olyan fizikai jellemzőkkel, mint a sűrűség, pH-érték, refraktív index stb. kapcsolatosak. A kérelmező az összes ilyen jellemző tekintetében minden esetben meghatározza a szabványokat és a határértékeket.

A vizsgálatok feltételeit és adott esetben az alkalmazott műszereket/készülékeket és szabványokat részletesen ismertetik minden olyan esetben, amikor azok nem szerepelnek az *Európai gyógyszerkönyvben* vagy valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében; ugyanezt az eljárást kell alkalmazni azokban az esetekben, amikor a gyógyszerkönyvekben előírt módszerek nem alkalmazhatók.

Ezenkívül a szájon át beadandó szilárd gyógyszerformák esetében *in vitro* vizsgálatokat kell végezni a bennük lévő hatóanyagok, illetve a hatóanyagok felszabadulási és oldódási sebességének meghatározása érdekében; ezeket a vizsgálatokat az egyéb módon alkalmazandó gyógyszerek esetében is el kell végezni, ha az érintett tagállam illetékes hatósága ezt szükségesnek tartja.

1.2. A hatóanyagok azonosítása és kimutatása

A hatóanyagok azonosítását és kimutatását vagy a gyártási tételből vett reprezentatív minta alapján, vagy meghatározott számú, egyedileg elemzett adagolási egységen kell elvégezni.

Amennyiben nem indokolt, a késztermék hatóanyagtartalmának elfogadható maximális eltérése a gyártás idején nem haladhatja meg a $\pm 5\%$ -ot.

A stabilitási vizsgálatok alapján a gyártónak a javasolt megengedett felhasználhatósági időtartam lejártáig javasolnia és igazolnia kell a késztermék hatóanyagának elfogadható maximális tűréshatárát.

Kivételes esetekben, azoknál a különlegesen összetett keverékeknél, amelyekben a hatóanyagok nagyon nagy számban, illetve nagyon kis mennyiségben vannak jelen, és ezért vizsgálatuk során nehezen kivitelezhető bonyolult kimutatási módszerekre lenne szükség minden egyes gyártási tételnél, megengedhető, hogy a késztermék egy vagy több hatóanyagát ne mutassák ki, azzal a kifejezett feltétellel, hogy ezeket a kimutatásokat elvégzik a gyártási folyamat közbeni szakaszaiban. Ezt a kivételt nem terjesztik ki az érintett anyag jellemzésére. Ezt az egyszerűsített módszert egy mennyiségi értékelési módszerrel kell kiegészíteni, amely az illetékes hatóságok számára lehetővé teszi annak megítélését, hogy a gyógyszer a forgalomba hozatal után is megfelelő a minőségi előíratoknak.

Kötelező az *in vivo* vagy *in vitro* biológiai kimutatás, ha a fizikai-kémiai módszerek nem adnak kielégítő információkat a termék minőségéről. Ez a kimutatás lehetőség szerint tartalmazza a referenciaanyagokat és a megbízhatósági határértékek kiszámításához használt statisztikai elemzéseket. Amennyiben ezeket a készterméken nem lehet elvégezni, akkor a gyártási folyamat közbeni szakaszaiban, a lehető legkésőbb is végrehajthatók.

Amennyiben a B. szakaszban megadott adatok azt mutatják, hogy a gyógyszer gyártása során a hatóanyag jelentős rámerése fordult elő, akkor a készterméken végzett ellenőrzés ismertetése tartalmazza az anyagon végzett módosításoknak a kémiai és adott esetben toxikofarmakológiai vizsgálatát és lehetőség szerint a bomlás-termékek jellemzését vagy meghatározását.

1.3. A segédanyagok összetevőinek azonosítása és meghatározása

Szükség esetén a segédanyagokon is elvégeznek legalább egy azonosítási vizsgálatot.

A színezőanyagok azonosítására javasolt vizsgálati eljárásnak lehetővé kell tennie annak igazolását, hogy azok szerepelnek a 78/25/EGK irányelvhez mellékelte felsorolásban.

A tartósítószeres esetekben kötelező az alsó és felső határérték vizsgálata, azoknak a segédanyag-összetevőknek az esetében pedig, amelyek károsíthatják az élettani funkciókat, a felső határérték vizsgálata kötelező; kötelező az alsó és felső határérték vizsgálata azoknak a segédanyagoknak az esetében, amelyek hátrányosan érinthetik a hatóanyag biológiai hasznosulását, amennyiben a biológiai hasznosulás nem biztosítható egyéb megfelelő módszerrel.

1.4. Ártalmatlansági vizsgálatok

1. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemmel együtt benyújtott farmakotoxikológiai vizsgálatokon kívül az analitikai adatok tartalmazzák az ártalmatlansági vizsgálatok, mint például a sterilitásra, a bakteriális endotoxinra, a pirogenitásra vonatkozó vizsgálatok és az állatokon végzett lokális tolerancia vizsgálatok adatait, amikor ezeket a vizsgálatokat a termék minőség-ellenőrzése érdekében rutinszerűen végzik.
2. Azoknak a biológiai gyógyszereknek, mint például az immunológiai gyógyszereknek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítményeknek az ellenőrzése esetében, amelyek nem szerepelnek az *Európai gyógyszerkönyvben*, illetve ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében, az Egészségügyi Világszervezet ajánlásaiban (*A biológiai anyagokra vonatkozó követelmények*) közzétett kritériumok és eljárások szolgálnak iránymutatóként.

- Izotóppal jelzett gyógyszerek esetében a radioizotóp tisztaságát, a radiokémiai tisztaságot és a fajlagos aktivitást kell megadni. A radioaktív tartalom tekintetében a címkén jelzett aktivitástól való eltérés legfeljebb $\pm 10\%$.

A generátorok esetében részletesen ismertetni kell az anya- és leány-radioizotóp vizsgálatát. A generátoreluátumoknál ismertetni kell az anya-radioizotópok és a generátorrendszer egyéb összetevőinek vizsgálatait is.

A készleteknél a késztermék minőségi előíratai tartalmazzák a termék teljesítményének az izotópos megjelölés után végzett ellenőrzését. Ismertetni kell az izotóppal megjelölt vegyület radiokémiai és radioizotóp tisztaságának a megfelelő ellenőrzését. A radioizotópos jelöléshez szükséges anyagokat azonosítani kell, és ki kell mutatni.

G. Stabilitási vizsgálatok

- A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk (3) bekezdésének g) és h) pontja alapján mellékelt adatokat és dokumentumokat a következő követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

Ismertetni kell azokat vizsgálatokat, amelyek alapján meghatározták a kérelmező által javasolt felhasználhatósági időtartamot, az ajánlott tárolási körülményeket, valamint a felhasználhatósági idő végén a minőségi előíratot.

Amennyiben a késztermék esetében bomlástermékek keletkezhetnek, a kérelmezőnek nyilatkoznia kell ezekről, és ismertetnie kell a jellemzési módszereket és a vizsgálati eljárásokat.

A következtetések tartalmazzák az analízisek eredményét, és megindokolják a javasolt megengedett felhasználhatósági időt az ajánlott tárolási körülmények mellett, valamint a megengedett felhasználhatósági idő eltéréssel az ajánlott tárolási körülmények mellett a késztermék minőségi előíratát.

Meg kell adni a bomlástermékek elfogadható legmagasabb szintjét a felhasználhatósági időtartam végén.

Be kell mutatni a termék és tárolóedénye közötti kölcsönhatásra vonatkozó vizsgálat eredményét, ha fennáll ennek a kölcsönhatásnak a kockázata, különös tekintettel az injekciós vagy belső alkalmazásra szolgáló aeroszolkészítményekre.

- Amennyiben a biológiai gyógyszerek, mint például az immunológiai gyógyszerek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítmények esetében a készterméken nem lehet elvégezni a stabilitási vizsgálatokat, elfogadható, hogy stabilitást jelző vizsgálatokat végeznek a gyártási folyamat egy közbelső szakaszában, a lehető legkésőbb. Ezenkívül egyéb másodlagos vizsgálatokkal értékelni kell a késztermék stabilitását.
- Az izotóppal jelzett gyógyszerek esetében meg kell adni a radioizotóp-generátorra, a radioizotóp készletekre és a radioizotóppal jelzett termékekre vonatkozó stabilitási információkat. Dokumentálni kell a több adagot tartalmazó ampullában az izotóppal jelzett gyógyszerek alkalmazása alatti stabilitást is.

3. RÉSZ

TOXIKOLÓGIAI ÉS FARMAKOLÓGIAI KÍSÉRLETEK

I. Bevezetés

- A 8. cikk (3) bekezdésének i) pontja és a 10. cikkének (1) bekezdése alapján a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt adatokat és dokumentumokat az alábbi követelményeknek megfelelően kell megadni.

A tagállamok biztosítják, hogy az ártalmatlansági vizsgálatokat a 87/18/EGK ⁽¹⁾ és a 88/320/EGK tanácsi irányelvben ⁽²⁾ meghatározott helyes laboratóriumi gyakorlat rendelkezéseivel összhangban végzik el.

A toxikológiai és farmakológiai kísérleteknek a következőket kell kimutatniuk:

- a termék lehetséges toxicitását és egyéb, nem kívánatos vagy veszélyes mérgező hatását, amely javasolt alkalmazási körülmények mellett az embereknél előfordulhat; ezeket a patológiás állapottal összefüggésben kell értékelni;

⁽¹⁾ HL L 15., 1987.1.17., 29. o.

⁽²⁾ HL L 145., 1988.6.11., 35. o. A 90/18/EGK irányelvvel (HL L 11., 1990.1.13., 37. o.) módosított irányelv.

- b) a termék gyógyszeres jellemeit, azok mennyiségi és minőségi viszonyát az embereknek javasolt alkalmazáshoz. Az eredményeknek megbízhatónak és általánosan alkalmazhatónak kell lennie. Adott esetben a vizsgálati módszerek megtervezésekor és az eredmények értékelésekor matematikai és statisztikai módszereket kell alkalmazni.

Ezenkívül szükséges a klinikusokat tájékoztatni a gyógyszer alkalmazásának terápiás lehetőségeiről.

2. Amennyiben a gyógyszer lokális alkalmazásra javasolt, a szisztémás felszívódást is vizsgálni kell, és figyelembe kell venni, hogy a készítmény használható-e a sérült bőrfelületen, illetve felszívódik-e ezzel összefüggésben más bőrfelületeken. Az ismételt alkalmazásra vonatkozó szisztémás toxicitási, a magzati toxicitási és a reprodukciós funkciók vizsgálatoktól csak akkor lehet eltekinteni, ha a szisztémás felszívódás e feltételek mellett bizonyíthatóan elhanyagolható.

Amennyiben a terápiás vizsgálatok során a szisztémás felszívódás bizonyítható, toxicitás-vizsgálatokat kell végezni állatokon, szükség esetén pedig magzati toxicitási vizsgálatot is.

Minden esetben gondosan el kell végezni az ismételt alkalmazás utáni lokális toleranciára vonatkozó vizsgálatot, amely szövettani vizsgálatokat is tartalmaz; ellenőrizni kell a szenibilizáció lehetőségét, valamint az e rész II. E. szakaszában említett esetekben vizsgált lehetséges karcinogénitást is.

3. A biológiai gyógyszerek, mint például az immunológiai gyógyszerek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerkészítmények esetében előfordulhat, hogy e rész követelményeit az egyedi termékhez kell igazítani; ezért az elvégzett vizsgálati programot a kérelmezőnek meg kell indokolnia.

A vizsgálati program összeállításakor a következőket kell figyelembe venni:

- a termék ismételt alkalmazását igénylő vizsgálatok esetében figyelembe kell venni az ellenanyagok esetleges indukcióját vagy interferenciáját,
 - a reprodukciós funkciók és/vagy az embrionális/magzati, valamint a perinatális toxicitás, a mutagenitás és a karcinogénitást is figyelembe kell venni. Amennyiben nem a hatóanyag(ok), hanem más összetevők hatását feltételezik, azok kihagyásának validálása helyettesítheti a vizsgálatokat.
4. Izotóppal jelzett gyógyszerek esetében úgy ítélik meg, hogy a toxicitás a sugárdózissal lehet összefüggésben. A diagnózisban ez az izotóppal jelzett gyógyszerek alkalmazásának következménye; a terápiában ez egy kívánatos tulajdonság. Ezért az izotóppal jelzett gyógyszerek ártalmatlanságának és hatásosságának értékelése során ki kell térni a gyógyszerkészítménnyel szemben támasztott követelményekre és a sugárzási dozimetriára is. Dokumentálni kell, hogy a szervek és a szövetek milyen mértékben vannak kitéve a sugárzásnak. A becsült abszorbeált sugárdózist az adott alkalmazási módnak és a meghatározott, nemzetközileg elfogadott rendszernek megfelelően kell kiszámítani.
5. A gyógyszeriparban első alkalommal felhasznált segédanyag toxikológiai és farmakokinetikai tulajdonságait vizsgálatnak kell alávetni.
6. Amennyiben a tárolás során a gyógyszer jelentős mértékű bomlása következhet be, a bomlástermékek toxicitását is figyelembe kell venni.

II. VIZSGÁLATOK VÉGZÉSE

A. Toxicitás

1. Egyszeri dózis toxicitása

Az akut vizsgálat azoknak a toxikus reakcióknak a mennyiségi és minőségi vizsgálata, amelyek a gyógyszerben található hatóanyag vagy hatóanyagok (a gyógyszerkészítményben jelen lévő arányainak és fizikai-kémiai állapotának megfelelő) egyszeri alkalmazásának a következményei.

Az akut toxicitási vizsgálatot két vagy több emlős állatfaj ismert törzsén kell elvégezni, amennyiben nem indokolható az egyetlen fajon végzett vizsgálat. Általában legalább két különböző beadási módot kell alkalmazni, amelyek közül az egyik megfelel a szokásos körülmények között javasolt alkalmazásnak vagy ahhoz hasonló, a másik pedig biztosítja az anyag által kiváltott rendszeres bejutást.

Ez a vizsgálat leírja az észlelt tüneteket, beleértve a lokális reakciókat is. A kísérleti állatok megfigyelésének az időtartamát a kísérletvezető határozza meg úgy, hogy meg lehessen állapítani a szövetek vagy szervek károsodását vagy gyógyulását, általában 14 napos, de 7 napnál nem rövidebb időtartam alatt, és el kell kerülni, hogy az állatokat hosszantartó szenvedésnek tegyék ki.

A megfigyelési időszak alatt elhullott állatokat, ahogy az összes, a megfigyelési időszak végéig életben maradt egyedeket is, boncolni kell. Azokon a szerveken, amelyeken a boncolás során makroszkópos elváltozásokat tapasztalnak, kórszövettani vizsgálatot kell végezni. A lehető legtöbb információt kell megszerezni a kísérletben felhasznált állatokról.

Az egyszeri dózis toxicitásának vizsgálatait úgy kell elvégezni, hogy az akut toxicitás tünetei kiderüljenek, a halál körülményeit pedig a lehető legteljesebb mértékben értékelni lehessen. Az erre alkalmas fajokon a megközelítőleg halálos dózis mennyiségi értékelését kell elvégezni, és a dózis-hatás összefüggést is meg kell határozni, de nincs szükség nagyfokú pontosságra.

Ezek a vizsgálatok utalhatnak a emberek esetében az akut túladagolás várható következményeire, és hasznosak lehetnek az arra alkalmas állatfajokon az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok tervezése során.

A hatóanyag-összetételeknél a vizsgálatot úgy kell elvégezni, hogy ellenőrizhessék, növelte-e az összetétel a toxicitást, illetve előfordult-e újabb toxicitás.

2. *Ismételt dózis toxicitása (szubakut vagy krónikus toxicitás)*

Az ismételt dózisú toxicitásvizsgálatok célja, hogy megállapítsa a vizsgált hatóanyagok vagy azok összetételének ismételt alkalmazása miatt bekövetkező élettani és/vagy anatómiai, patológiai elváltozásokat, valamint hogy meghatározza, hogy ezek az elváltozások hogyan viszonyulnak az adagoláshoz.

Általában két vizsgálatot szükséges elvégezni: egy rövid távút, rendszerint kettő vagy négy hétig tartót, valamint egy hosszú távút. Az utóbbinak az időtartama a klinikai alkalmazás feltételeitől függ. Célja kísérleti úton meghatározni a vizsgált gyógyszerkészítmények nem mérgező dózistartományát, és rendszerint háromtól hat hónapig tart.

Azoknál a gyógyszereknél, amelyeket az embereknek csak egyszer adnak be, egyetlen, kettőtől négy hétig tartó vizsgálatot végeznek el.

Amennyiben az emberen történő alkalmazás javasolt időtartamát figyelembe véve a kísérletvezető a fent említettnél hosszabb vagy rövidebb vizsgálatok elvégzését tartja indokoltnak, ezt megfelelő érvekkel kell alátámasztania.

A kísérletvezető megindokolja a választott adagolást.

Az ismételt dózisú toxicitásvizsgálatokat két emlős állatfajon kell elvégezni, amelyek közül az egyik nem lehet rágcsáló. A kiválasztott beadási mód a javasolt terápiás használattól és a lehetséges szisztémás felszívódástól függ. Egyértelműen meg kell adni az adagolás módját és gyakoriságát.

A legnagyobb dózist úgy kell megválasztani, hogy annak következtében fellépjenek a káros hatások. Ezután a kisebb adagokkal meg lehet határozni az állat készítménnyel szembeni toleranciáját.

Lehetőség szerint, a kistrágcsálókon végzett kísérleteknél viszont minden esetben, a kísérletet és az ellenőrző eljárásokat a megoldandó problémának megfelelően kell megtervezni, és lehetővé kell tenni a kísérletek megbízhatósága határértékeinek meghatározását.

A mérgező hatások értékelése a viselkedés és a növekedés megfigyelése, a hematológiai és biokémiai, valamint különösen a kiválasztó rendszerrel kapcsolatos vizsgálatok, a boncolási jegyzőkönyv és az ahhoz mellékelt szövettani adatok alapján történik. A vizsgálati csoport megválasztása és nagysága a használt állatfajtól és a tudományos ismeretek aktuális állásától függ.

Az ezen irányelv rendelkezéseinek megfelelően vizsgált ismert anyagok új kombinációi esetében a kísérletvezető megfelelően módosíthatja a hosszú távú vizsgálatokat azoknak az eseteknek a kivételével, ahol az akut és szubakut toxicitásvizsgálatok a toxicitás növekedését, illetve újabb toxicitás megjelenését mutatták ki.

B. **A reprodukciós funkciók vizsgálata**

Amennyiben a többi vizsgálat eredménye az utódokra gyakorolt káros hatás, vagy a hím, vagy a női reprodukciós funkciók károsodásának lehetőségét mutatja ki, akkor ezt megfelelő vizsgálatokkal ellenőrizni kell.

C. Embrionális/magzati és perinatális toxicitás

Ennek a vizsgálatnak a célja a magzatnál megfigyelhető toxikus, és különösen a teratogén hatások vizsgálata azokban az esetekben, amikor a vizsgált gyógyszerrel a vemhesség ideje alatt kezelték a nőt.

Bár e vizsgálatok eredményeinek emberekre való alkalmazásáról napjainkban is csupán feltételes megállapításokat lehet tenni, mégis fontos információforrásnak tekintik őket, amennyiben az eredmények felszívódást vagy egyéb rendellenességet kiváltó hatást mutatnak.

Ezeknek a vizsgálatoknak az elhagyását részletesen meg kell indokolni, függetlenül attól, hogy amiatt tekintettek el tőlük, hogy a gyógyszert általában nem adják fogamzóképes korban lévő nőknek, vagy egyéb okokból.

Az embrionális és magzati toxicitásvizsgálatokat rendszerint két emlős állatfajon végzik el, amelyek közül az egyik egy rágcsálótól eltérő faj. A perinatális és postnatális vizsgálatokat legalább egy fajon el kell végezni. Amennyiben ismert, hogy egy gyógyszer metabolizmusa egy bizonyos fajon hasonló az emberéhez, ezt a fajt érdemes bevonni a vizsgálatba. Az egyik vizsgálandó fajként érdemes az ismételt dózisú toxicitásvizsgálatokban használt fajok egyikét választani.

A kísérletek részleteinek meghatározásakor (az állatok száma, a beadott mennyiség, a beadás ideje és az eredmények értékelésének kritériumai) figyelembe kell venni a kérelem benyújtásakor ismert tudományos eredményeket és a vizsgálati eredmények szükséges statisztikai jelentőségét.

D. Mutagén hatás

A mutagén hatásra vonatkozó vizsgálat célja annak megállapítása, hogy milyen elváltozást okozhat az anyag az egyedek vagy a sejtek genetikai állapotában, és melyek azok az anyagok, amelyek az utódokban az elődökhöz képest végleges és örökletes változást idéznek elő. Ezt a vizsgálatot minden új anyagnál el kell végezni.

Az eredmények gyakorisága, típusa és értékelésük feltételei a kérelem benyújtásakor ismert tudományos eredményektől függenek.

E. Karcinogén hatás

A karcinogén hatást kimutató vizsgálatokat általában a következő esetekben kell elvégezni:

- ismert karcinogén vagy ko-karcinogén hatással rendelkező anyagokkal nagyon hasonló kémiai analógiát mutató anyagoknál;
- olyan anyagoknál, amelyek a hosszú távú toxikológiai vizsgálatok során gyanús elváltozásokat mutattak;
- olyan anyagoknál, amelyek a mutagenitás-vizsgálatok vagy egyéb rövid távú karcinogenitási vizsgálatok során gyanús elváltozásokat mutattak.

Ezeket a vizsgálatokat olyan anyagok esetében is előírhatják, amelyeket az a gyógyszer is tartalmaz, amellyel valószínűleg életének egy hosszabb szakaszán át kezelik a beteget.

A vizsgálatok részleteinek meghatározásakor figyelembe kell venni a kérelem benyújtásakor ismert tudományos eredményeket.

F. Farmakodinámia

A farmakodinámia a gyógyszer által az élettani rendszerek rendes vagy vizsgálati úton módosított funkcióiban okozott változásokkal foglalkozik.

Ezt a vizsgálatot két különböző megközelítési mód alapján végzik el.

Egyrészt megfelelően ismertetni kell azokat a hatásokat, amelyek miatt a terápiás gyakorlatban való alkalmazás ajánlott. Az eredményt mennyiségileg fejezik ki (pl. dózis-hatás görbék, idő-hatás görbék stb. felhasználásával), és lehetőség szerint egybevetik ezeket az ismert hatású anyagokra vonatkozó adatokkal. Amennyiben egy anyagra vonatkozóan nagyobb terápiás hatékonyságot adnak meg, akkor e különbséget be kell mutatni, és bizonyítani kell, hogy az statisztikailag szignifikáns.

Másrészt a kísérletvezető elvégzi az anyag általános farmakológiai jellemzését, különös tekintettel annak mellékhatásaira. Általában az élettani rendszerek fő funkcióit kell vizsgálni. A vizsgálatot alaposabban kell elvégezni, ha az esetleges mellékhatást kiváltó dózisok nagysága megközelíti azt a dózist, amelynél jelentkezik az anyagnak az a terápiás hatása, amely miatt az alkalmazását ajánlják.

A vizsgálati eljárásokat, amennyiben azok nem szabványos eljárások, a megismételhetőség érdekében részletesen ismertetni kell, a kísérletvezetőnek pedig meg kell állapítania a validálásukat. A vizsgálati eredményeket egyértelműen meg kell fogalmazni, amennyiben pedig az a vizsgálatok szempontjából fontos, meg kell adni a statisztikai jelentőségét.

Hacsak nincs kellően indokolva, meg kell vizsgálni az anyag ismételt beadásából származó hatás mennyiségi változásait.

A hatóanyag-kombináció vizsgálatát a farmakológiai megfontolások, illetve a terápiás javallatok indokolhatják.

Az első esetben a farmakodinámiás vizsgálat bemutatja azokat a kölcsönhatásokat, amelyek alapján az adott kombináció terápiás alkalmazása javasolt.

A második esetben, amikor a kombináció tudományos igazolása érdekében terápiás vizsgálatokat végeznek, azt vizsgálják, hogy az állatokon kimutatható-e az anyagkombinációtól várt hatás, továbbá ellenőrizni kell legalább az ezzel együtt járó hatások jelentőségét.

Amennyiben egy kombináció új hatóanyagot tartalmaz, azt előzetesen alapos vizsgálatoknak kell alávetni.

G. Farmakokinetika

A farmakokinetika a hatóanyag szervezetben belüli viselkedését vizsgálja, és magában foglalja az anyag felszívódását, megoszlását, biológiai átalakulását és kiválasztódását.

Ezeknek a különböző szakaszoknak a tanulmányozása fizikai, kémiai vagy biológiai módszerekkel, valamint az anyag tényleges farmakodinámiás aktivitásának megfigyelésével is történhet.

A megoszlásra és eliminációra (azaz biotranszformációra és kiválasztódásra) vonatkozó információ minden olyan esetben szükséges, amikor ezek az adatok elengedhetetlenek az embereknek beadható dózis meghatározásához, valamint a kemoterápiás anyagok (antibiotikumok stb.) és azoknak az anyagoknak a tekintetében, amelyek felhasználása nem a farmakodinámiás hatásukon alapul (pl. számos diagnosztikum stb.).

A farmakológiai hatóanyagok farmakokinetikai vizsgálatát el kell végezni.

Az ezen irányelv rendelkezéseinek megfelelően vizsgált, ismert anyagok új kombinációi esetében el lehet tekinteni a farmakokinetikai vizsgálatoktól, amennyiben az elhagyásukat a toxicitási vizsgálatok és terápiás vizsgálatok alátámasztják.

H. Lokális tolerancia

A lokális toleranciavizsgálatok célja annak megállapítása, hogy a gyógyszerkészítményeket (mind a hatóanyagait, mind pedig a segédanyagait) elviseli-e a szervezet azokon a helyeken, amelyekkel a gyógyszer a klinikai alkalmazás során történő beadásakor kapcsolatba kerülhet. A vizsgálati stratégiát úgy kell kialakítani, hogy elkülöníthetők legyenek az alkalmazás következtében fellépő mechanikai hatások, illetve a termék tisztán fizikai-kémiai hatásai a toxikológiai vagy farmakodinámiás hatásoktól.

I. Jól megalapozott gyógyászati felhasználás

A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontja alapján, annak bizonyítása érdekében, hogy egy gyógyszer összetevői megalapozott gyógyászati felhasználással és elfogadható biztonságossággal rendelkeznek, a következő különös szabályokat kell alkalmazni:

- a) A tényezők, amelyeket annak megállapítása érdekében kell figyelembe venni, hogy egy gyógyszer összetevői „megalapozott gyógyászati felhasználással” rendelkeznek-e: az az időtartam, amíg az anyagot felhasználták, az anyag felhasználásának mennyiségi szempontjai, az anyag felhasználásához fűződő tudományos érdekek (amelyek a közzétett tudományos szakirodalomban tükröződnek), valamint a tudományos értékelések következetessége. Ezért a különböző anyagok „megalapozott felhasználásának” bizonyításához szükséges időtartam eltérő lehet. Azonban egy adott gyógyszer összetevője „megalapozott gyógyászati felhasználásának” megállapításához szükséges időtartam nem lehet rövidebb egy évtizednél az anyagnak a Közösségben gyógyszerként történő első rendszeres és dokumentált felhasználásától számítva.

- b) A kérelmező által benyújtott dokumentációnak ki kell terjednie a biztonságossági értékelés összes szempontjára, és tartalmaznia kell az ezzel kapcsolatos irodalom áttekintését, illetve az ezekre való hivatkozást, figyelembe véve a forgalomba hozatal előtti és utáni vizsgálatokat és a járványügyi vizsgálatokat, különösen az összehasonlító járványügyi vizsgálatok során nyert tapasztalatokra vonatkozó szakirodalmat. A teljes dokumentációt közölni kell, függetlenül attól, hogy eredményei előnyösek-e.
- c) Különös figyelmet kell fordítani a hiányzó információkra, és meg kell indokolni, hogy a hiányzó vizsgálatok ellenére miért állapítható meg mégis az, hogy az összetevők biztonságossága elfogadható.
- d) A szakértőnek meg kell magyaráznia azoknak a benyújtott adatoknak a fontosságát, amelyek nem a forgalmazni kívánt termékkel, hanem egy másik gyógyszerkészítménnyel kapcsolatosak. Meg kell ítélni, hogy a vizsgált termék a különbségek ellenére hasonlónak tekinthető-e ahhoz a termékhez, amelyre kiállítják a forgalomba hozatali engedélyt.
- e) Különösen fontos a forgalomba hozataluk után tapasztalatokat gyűjteni azokról a termékekről, amelyek ugyanazokat az összetevőket tartalmazzák, és a kérelmezőnek különös hangsúlyt kell fektetnie erre a kérdésre.

4. RÉSZ

KLINIKAI DOKUMENTÁCIÓ

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez ezen irányelv 8. cikke (3) bekezdésének i) pontja és a 10. cikkének (1) bekezdése alapján mellékelt adatokat és dokumentációt a következő rendelkezéseknek megfelelően kell benyújtani.

A klinikai vizsgálat a gyógyszernek embereken, betegeken vagy egészséges önkénteseken végzett rendszerezett vizsgálata, amelyet annak érdekében folytatnak, hogy megállapítsák vagy igazolják a vizsgált készítmények hatását és/vagy mellékhatását, és/vagy ellenőrizzék a felszívódásukat, a szervezetben belüli eloszlásukat, a metabolizmusukat és a kiválasztódásukat, és ezáltal biztosítsák a termék hatását és biztonságos használatát.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmeket a gyógyszer rendes körülmények közötti felhasználása során fennálló ártalmatlanság és hatásosság meghatározása érdekében – az emberi felhasználás terápiás javallatainak figyelembevételével – megtervezett klinikai farmakológiai vizsgálatokat is tartalmazó klinikai vizsgálatok alapján kell értékelni. A terápiás előnyöknek meg kell haladniuk az esetleges kockázatokat.

A. Általános követelmények

A 8. cikk (3) bekezdésének i) pontja és a 10. cikkének (1) bekezdése alapján benyújtott klinikai adatoknak alkalmazniuk kell lenniük arra, hogy egy megalapozott és tudományosan alátámasztott véleményt lehessen kialakítani arról, hogy a gyógyszerkészítmény megfelel-e a forgalomba hozatali engedély kiadása követelményeinek. Ezért alapvető követelmény, hogy a klinikai vizsgálatok eredményét közöljék, függetlenül attól, hogy az kedvező-e.

A klinikai vizsgálatok előtt mindig el kell végezni a szükséges farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokat, amelyeket e melléklet 3. részének megfelelően állatokon végeznek. A vizsgálatot végzőnek tájékozódnia kell a farmakológiai és toxikológiai kísérletekből levont következtetésekről, e célból a kérelmező átadja az összeállított brosúrát, amely tartalmazza az összes, a klinikai vizsgálat megkezdése előtt ismert lényeges információt, beleértve a kémiai, biológiai és gyógyszerészeti adatokat, az állatokra vonatkozó toxikológiai, farmakokinetikai és farmakodinámiai adatokat és a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeit is, valamint a javasolt klinikai vizsgálat jellegét, mértékét és időtartamát igazoló megfelelő adatokat; a teljes farmakológiai és toxikológiai jelentést kérésre át kell adni. Emberi vagy állati eredetű anyagok esetében az összes rendelkezésre álló eszközzel biztosítani kell, hogy a klinikai vizsgálat megkezdése előtt megakadályozzák a fertőző ágensek átvitelét.

B. A vizsgálat lefolytatása

1. A helyes klinikai gyakorlat

- 1.1. A klinikai vizsgálatok minden egyes szakaszát, beleértve a biohasznosulást és a biológiai egyenértékűséget igazoló vizsgálatokat is, a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően kell megtervezni, lefolytatni és jelenteni.
- 1.2. Az összes klinikai vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat hatályos változatában megfogalmazott etikai elveknek megfelelően kell végrehajtani. Általában be kell szerezni és dokumentálni kell minden egyes vizsgálati alany beleegyezését, hogy szabad elhatározásból és megfelelő felvilágosítást követően vesz részt a vizsgálatban.

A kísérleti vizsgálati tervet (beleértve annak statisztikai felépítését is), a technikai alkalmazást és a dokumentációt a megbízónak és/vagy a vizsgálatot végzőnek a megfelelő etikai bizottsághoz kell benyújtania véleményezésre. A vizsgálat nem kezdődhet el, amíg a bizottság írásos véleményét nem kapják meg.

- 1.3. Előre meghatározott, szisztematikus írásban foglalt utasítások szükségesek a klinikai vizsgálat megszervezéséhez, lebonyolításához, az adatgyűjtéshez, a dokumentációhoz és a vizsgálat igazolásához.
- 1.4. Izotóppal jelzett gyógyszerek esetében a klinikai vizsgálatokat csak olyan orvos irányítása alatt lehet elvégezni, aki jogosult a radioizotópok orvosi célú felhasználására.

2. Archiválás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik a dokumentáció archiválásáról.

- a) A vizsgálatot végző gondoskodik arról, hogy a vizsgálat befejezését vagy megszakítását követően legalább 15 évig megőrizze a betegek azonosító kódjait.
- b) A beteglapokat és a többi eredeti adatot a kórház, az intézmény vagy a magánpraxis által engedélyezett lehető leghosszabb ideig kell megőrizni.
- c) Az adatok tulajdonosa vagy a megbízó megőrzi a vizsgálattal kapcsolatos összes dokumentációt, amíg a termék engedélye érvényes. Ez a következőket tartalmazza:
 - a vizsgálat indoklását, célkitűzéseit, statisztikai felépítését és módszereit tartalmazó vizsgálati terv, amely felsorolja a vizsgálat végrehajtásának és irányításának feltételeit, valamint a vizsgált termékre, a referencia-gyógyszerre és/vagy a használt placebóra vonatkozó adatokat,
 - szabványos működési eljárások,
 - a vizsgálati tervről és az eljárásokról készült írásos vélemények,
 - a vizsgálatot végző részére készített ismertető,
 - a vizsgálati alanyok vizsgálati adatlapjai,
 - zárójelentés,
 - adott esetben az audit bizonyítvány.
- d) A megbízónak vagy a következő engedélyjogosultnak a gyógyszer engedélyének lejártát követő öt évig meg kell őriznie a zárójelentést.

Az adatok tulajdonjogában bekövetkezett változásokat dokumentálni kell.

Kérésre az összes adatot és dokumentumot az illetékes hatóságok rendelkezésére kell bocsátani.

C. Az eredmények bemutatása

1. A klinikai vizsgálatok adatainak elegendő információt kell tartalmaznia ahhoz, hogy objektíven meg lehessen ítélni:
 - a vizsgálat indoklását, célkitűzéseit, statisztikai felépítését és módszereit tartalmazó vizsgálati tervet, amely felsorolja a vizsgálat végrehajtásának és irányításának feltételeit, valamint a vizsgálati készítményre vonatkozó részletes adatokat,
 - adott esetben az audit bizonyítványt,
 - a vizsgálatot végző(k) felsorolását; minden vizsgálatot végző megadja a nevét, címét, beosztását, szakképzettségét és a klinikai feladatait, a vizsgálat helyét, és minden egyes betegről összeállítja a szükséges információkat, beleértve a vizsgálatba vont személyek vizsgálati adatlapját is,
 - a vizsgálatot végző által aláírt zárójelentést, amelyet több központban végzett vizsgálatok esetében az összes vizsgálatot végző vagy a koordinálást végző vizsgálatvezető aláír.
2. A klinikai vizsgálatok fent említett adatait továbbítják az illetékes hatóságoknak. Az illetékes hatóságokkal egyetértésben azonban a kérelmező ezeknek az adatoknak egyes részeit elhagyhatja. Kérésre azonban haladéktalanul át kell adni a teljes dokumentációt.

3. A vizsgálatok során végzett klinikai megfigyelések összefoglalásában meg kell adni:
 - a) a kezelt betegek száma és neme;
 - b) a betegek kiválasztása és korcsoportonkénti megoszlása, valamint az összehasonlító vizsgálatok;
 - c) azoknak a betegeknek a száma, akiket a vizsgálat befejezése előtt kivontak a vizsgálatból, és ennek oka;
 - d) a fent említett körülmények között végzett, ellenőrzött vizsgálatok esetében azt, hogy a kontrollcsoport:
 - nem kapott kezelést,
 - placebó kezelést kapott,
 - egy másik, ismert hatású gyógyszert kapott,
 - egyéb, nem gyógyszeres kezelést kapott;
 - e) a megfigyelt mellékhatások gyakorisága;
 - f) a fokozott kockázatnak kitett betegekre vonatkozó adatok, pl. idősek, gyermekek, terhes vagy menstruáló nők, vagy akiknek az élettani, illetve kóros állapota különös figyelmet érdemel;
 - g) a hatásosság paraméterei vagy értékelési kritériumai és az eredmények e paraméterek alapján;
 - h) az eredmények statisztikai értékelése, ha ezt a vizsgálati terv vagy annak változó tényezői szükségessé teszik.
4. A vizsgálatvezető a vizsgálati bizonyítékok alapján levont következtetéseiben véleményt nyilvánít a gyógyszer szokásos körülmények közötti használata során jellemző ártalmatlanságáról, toleranciájáról, hatásosságáról és a javallatokkal és ellenjavallatokkal kapcsolatos hasznos információkról, az adagolásról, a kezelés átlagos időtartamáról, valamint a kezelés alatt szükséges óvintézkedésekről és a túladagolás klinikai tüneteiről. A több központban végzett vizsgálatokról szóló jelentésben a vizsgálatvezető a következtetéseiben az összes részt vevő központ nevében véleményt nyilvánít a vizsgált gyógyszer ártalmatlanságáról és hatásosságáról.
5. Ezenkívül a vizsgálatvezető minden esetben közli megfigyeléseit a:
 - a) hozzászokásra, toxikomániára és a megvonással kapcsolatos nehézségekre utaló jelekről;
 - b) azokról a kölcsönhatásokról, amelyet a más, együtt adott gyógyszerekkel kapcsolatosan figyeltek meg;
 - c) azokról a kritériumokról, amelyek alapján egyes betegeket ki lehet zárni a vizsgálatból;
 - d) a vizsgálat vagy az utókövetési időszak során bekövetkezett halálesetekről.
6. A gyógyszeranyagok új kombinációjával kapcsolatos adatoknak meg kell felelniük az új gyógyszereknél szükséges adatoknak, és igazolni kell az összetétel hatásosságát és ártalmatlanságát.
7. Meg kell indokolni, ha egyes adatok részben vagy teljesen hiányoznak. Amennyiben a vizsgálat váratlan eredményekhez vezet, további preklinikai toxikológiai és farmakológiai kísérleteket kell elvégezni, majd azokat felül kell vizsgálni.

Amennyiben a gyógyszert hosszú ideig kívánják alkalmazni, akkor meg kell adni az ismételt alkalmazás esetén a farmakológiai hatásban bekövetkező esetleges változások adatait, és ki kell alakítani a hosszú ideig tartó adagolás módszerét.

D. Klinikai farmakológia

1. Farmakodinámia

Be kell mutatni a hatásossággal kapcsolatos farmakodinámiás hatást, beleértve:

- a dózis-hatás összefüggést és annak időbeli alakulását,
- az adagolás és a beadás feltételeinek indoklását,
- lehetőség szerint a hatás módját.

A gyógyszer hatásosságával nem kapcsolatos farmakodinámiás hatást ismertetni kell.

Farmakodinámiás hatások kimutatása emberen önmagában még nem elegendő arra, hogy egy esetleges terápiás hatással kapcsolatos következtetést igazoljon.

2. *Farmakokinetika*

A következő farmakokinetikai jellemzőket kell ismertetni:

- felszívódás (sebessége és mértéke),
- megoszlás,
- metabolizmus,
- kiválasztódás.

A klinikailag fontos jellemzőket ismertetni kell, beleértve az adagolási rendszerrel kapcsolatos kinetikai adatokat a nagyobb kockázatnak kitett betegekénél, valamint az ember és a preklinikai vizsgálatokban használt állatfajok közötti különbségeket.

3. *Kölcsönhatások*

Amennyiben a gyógyszert általában más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, akkor meg kell adni a gyógyszerek együttes alkalmazásával kapcsolatosan végzett vizsgálatokra vonatkozó adatokat, amelyeket a farmakológiai hatás lehetséges módosulásának kimutatására végeztek.

Amennyiben az anyag és a vele valószínűleg együttesen alkalmazott gyógyszerek vagy anyagok, mint például az alkohol, koffein, dohány vagy nikotin között farmakodinámiás vagy farmakokinetikai kölcsönhatás áll fenn, illetve ha egy ilyen kölcsönhatás valószínű, akkor azt ismertetni kell, és különösen a klinikai jelentősége, valamint a 11. cikk 5.6. pontjának megfelelően bemutatott alkalmazási előírásban ismertetett kölcsönhatásokra vonatkozó nyilatkozat szempontjából meg kell vitatni.

E. **Biohasznosulás/biológiai egyenértékűség**

A biohasznosulást minden szükséges esetben értékelni kell, például ha a terápiás adag és a mérgező adag közötti eltérés kicsi, illetve a korábbi vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a farmakodinámiás jellemzőkkel, például a nem egyenletes felszívódással összefüggő rendellenességek léphetnek fel.

Ezenkívül akkor is értékelni kell a biohasznosulást, ha az szükséges a 10. cikk (1) bekezdésének a) pontjában említett gyógyszerek biológiai egyenértékűségének bemutatásához.

F. **Klinikai hatásosság és ártalmatlanság**

1. A klinikai vizsgálatok általában „ellenőrzött klinikai vizsgálatok”, amelyeket lehetőség szerint véletlenszerűen hajtanak végre; az ettől eltérő terveket meg kell indokolni. A kontrollcsoportok kezelése esetenként változik, és etikai megfontolásoktól is függ; így bizonyos esetekben eredményesebb lehet, ha egy új gyógyszer hatását nem egy placebóval, hanem egy bizonyított terápiás hatással rendelkező, már bevezetett gyógyszer hatásával hasonlítják össze.

Különösen azoknak a vizsgálatoknak az esetében, amelyeknél a termék hatását nem lehet objektíven mérni, meg kell tenni a lehetséges lépéseket a részrehajló megítélés elkerülése érdekében, beleértve a véletlenszerű és vakpróba módszereket is.

2. A vizsgálati tervnek részletesen ismertetnie kell az alkalmazott statisztikai módszereket, a vizsgálatba bevont betegek számát és bevonásuk indoklását (beleértve a vizsgálat megállapításainak érvényességére vonatkozó számításokat is), az alkalmazandó szignifikancia szintjét és a statisztikai egység leírását. Dokumentálni kell a részrehajló megítélés elkerülése érdekében hozott intézkedéseket, különösen a randomizálás módszereit. A megfelelően ellenőrzött vizsgálatot nem helyettesítheti az, ha sok alanyt vonnak be a vizsgálatba.
3. A gyógyszer szokásos alkalmazási körülmények közötti hatásosságára és ártalmatlanságára vonatkozó klinikai megállapítások nem tekinthetők érvényes bizonyítéknak, ha nem támasztják alá tudományos adatokkal.

4. Egy gyógyszer szokásos alkalmazási körülmények közötti hatásosságára és ártalmatlanságára vonatkozó adatok értékét nagymértékben növeli az, ha ezek az adatok több, függetlenül dolgozó elismert vizsgálatvezetőtől származnak.
5. Vakcinák és szérumok esetében alapvető fontosságú a vizsgálatban részt vevő populáció immunológiai állapota, kora, valamint a helyi járványügyi helyzet, ezért ezeket a vizsgálat alatt figyelemmel kell kísérni, és részletesen ismertetni kell.

Az élő, legyengített vakcinák esetében a klinikai vizsgálatokat úgy kell megtervezni, hogy fel lehessen ismerni az immunizáló ágens esetleges lehetséges átvitelét a vakcinával kezelt és az azzal nem kezelt résztvevők között. Amennyiben lehetséges az átvitel, meg kell vizsgálni a vakcinában található immunizáló ágens genotípusos és fenotípusos stabilitását.

A vakcinák és allergének esetében az utókövetési vizsgálatok tartalmazzák a megfelelő immunológiai vizsgálatokat, valamint adott esetben az ellenanyagok meghatározását is.

6. A szakértői jelentésben meg kell vitatni a különböző, ártalmatlansági értékelésre vonatkozó vizsgálatok megfelelőségét és az értékelési módszerek validálását.
7. Minden egyes nemkívánatos eseményről, beleértve a rendellenes laboratóriumi értékeket is, egyenként be kell számolni, és meg kell vitatni őket, különösen:
 - a nemkívánatos jelenségek általános áttekintése szempontjából, és
 - a hatások jellegének, súlyosságának és okozatiságának függvényében.
8. A nemkívánatos reakciók figyelembevételével egy, a viszonylagos biztonságra vonatkozó kritikai értékelést kell készíteni a következők vonatkozásában:
 - a kezelendő betegség,
 - az egyéb terápiás lehetőségek,
 - a betegek alcsoportjainak különleges jellemzői,
 - a toxikológiai és farmakológiai preklinikai adatok.
9. Ajánlásokat kell tenni az alkalmazás feltételeivel kapcsolatban annak érdekében, hogy csökkentsék a mellékhatásokat.

G. A különleges körülmények között benyújtott kérelmek dokumentálása

Amennyiben egy bizonyos terápiás javallattal kapcsolatban a kérelmező igazolni tudja, hogy nem tudja benyújtani a gyógyszernek a szokásos alkalmazása mellett az ártalmatlanságára és hatásosságára vonatkozó összehasonlító adatokat, mert:

- az a javallat, amelyre a szóban forgó gyógyszert szánják, olyan ritkán fordul elő, hogy a kérelmezőtől észszerűen nem várható el, hogy összehasonlító adatokat szolgáltatson, vagy
- a jelenlegi tudományos ismeretek alapján nem lehetséges összehasonlító adatokat megadni, vagy
- az orvosi etika általánosan elfogadott elveivel ellentétes lenne ilyen jellegű adatok gyűjtése,

akkor a forgalomba hozatali engedély a következő feltételekkel állítható ki:

- a) a kérelmező az illetékes hatóságok által megállapított határidőn belül egy meghatározott vizsgálati programot hajt végre, amelynek eredményei a haszon/kockázat profil újraelemzésének alapját képezik;
- b) a szóban forgó gyógyszert csak orvosi vényre lehet kiadni, bizonyos esetekben pedig csak szigorú orvosi felügyelet mellett, lehetőleg kórházi körülmények között alkalmazható, míg az izotóppal jelzett gyógyszerek esetében csak egy erre jogosult személy által;
- c) a betegájékoztató és az orvosoknak szóló információk felhívják a gyakorló orvos figyelmét arra, hogy a gyógyszerre vonatkozó adatok bizonyos szempontból még nem minden tekintetben teljes körűek.

H. A forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok

1. Amennyiben a gyógyszerert más országokban már engedélyezték, akkor – lehetőség szerint az alkalmazás mértékének függvényében – meg kell adni a szóban forgó gyógyszerkészítmény és az ugyanazt a hatóanyagot tartalmazó egyéb készítmények mellékhatásaira vonatkozó adatokat. Mellékelni kell a gyógyszer biztonságos alkalmazására vonatkozó, bárhol a világon végzett vizsgálatokból származó információkat is.

Ebben az értelemben a gyógyszer mellékhatás olyan káros, nem kívánt hatás, amelyet szokásos adagokban megelőzésre, diagnosztikai céllal vagy betegségek kezelésére, illetve egy élettani funkció módosítása érdekében alkalmaznak.

2. A más országokban már engedélyezett vakcinák esetében meg kell adni a vakcinákkal kezelt alanyokra vonatkozó, esetleg rendelkezésre álló megfigyelési adatokat is annak érdekében, hogy kiértékeljék a szóban forgó betegség előfordulását a vakcinával beoltott, illetve a nem beoltott embereken.
3. Az allergén készítmények esetében meg kell állapítani a megnövelt antigén terhelés által kiváltott reakciókat.

I. Jól megalapozott gyógyászati alkalmazás

A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontja alapján annak bizonyítása érdekében, hogy egy gyógyszer összetevői megalapozott gyógyászati alkalmazással és elismert hatással rendelkeznek, a következő különös szabályokat kell alkalmazni:

- a) Tényezők, amelyeket annak megállapítása érdekében kell figyelembe venni, hogy egy gyógyszer összetevői „megalapozott gyógyászati alkalmazással” rendelkeznek-e: az az időtartam, amíg az anyagot felhasználták, az anyag felhasználásának mennyiségi szempontjai, az anyag felhasználásához fűződő tudományos érdekek (amelyek a megjelent tudományos szakirodalomban tükröződnek), valamint a tudományos értékelések következtetése. Ezért a különböző anyagok „megalapozott alkalmazásának” bizonyításához szükséges időtartam eltérő lehet. Azonban egy adott gyógyszer összetevője „megalapozott gyógyászati alkalmazásának” megállapításához szükséges időtartam nem lehet rövidebb egy évtizednél az anyagnak a Közösségben gyógyszerként történő első rendszeres és dokumentált felhasználásától számítva.
- b) A kérelmező által benyújtott dokumentációnak ki kell terjednie a biztonságossági értékelés összes szempontjára, és tartalmaznia kell az ezzel kapcsolatos irodalom áttekintését, illetve az ezekre való hivatkozást, figyelembe véve a forgalomba hozatal előtti és utáni vizsgálatokat és a járványügyi vizsgálatok, különösen az összehasonlító járványügyi vizsgálatok során nyert tapasztalatokra vonatkozó szakirodalmat. A teljes dokumentációt közölni kell, függetlenül attól, hogy eredményei előnyösek-e.
- c) Különös figyelmet kell fordítani a hiányzó információkra, és meg kell indokolni, hogy a hiányzó vizsgálatok ellenére miért állapítható meg mégis az, hogy az összetevők biztonságossága elfogadható.
- d) A szakértőnek meg kell magyaráznia azoknak a benyújtott adatoknak a fontosságát, amelyek nem a forgalmazni kívánt termékkel, hanem egy másik gyógyszerrel kapcsolatosak. Meg kell ítélni, hogy a vizsgált termék a különbségek ellenére hasonlónak tekinthető-e ahhoz a termékhez, amelyre kiállítják a forgalomba hozatali engedélyt.
- e) Különösen fontos a forgalomba hozataluk után tapasztalatokat gyűjteni azokról a termékekről, amelyek ugyanazokat az összetevőket tartalmazzák, és a kérelmezőnek erre a kérdésre különös hangsúlyt kell fektetnie.

II. MELLÉKLET

A. RÉSZ

A (128. cikkben említett) hatályon kívül helyezett irányelvek és későbbi módosításaik

- 65/65/EGK tanácsi irányelv (HL 22., 1965.2.9., 369/65. o.)
66/454/EGK tanácsi irányelv (HL 144., 1966.8.5., 2658/66. o.)
75/319/EGK tanácsi irányelv (HL L 147., 1975.6.9., 13. o.)
83/570/EGK tanácsi irányelv (HL L 332., 1983.11.28., 1. o.)
87/21/EGK tanácsi irányelv (HL L 15., 1987.1.17., 36. o.)
89/341/EGK tanácsi irányelv (HL L 142., 1989.5.25., 11. o.)
92/27/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30., 8. o.)
93/39/EGK tanácsi irányelv (HL L 214., 1993.8.24., 22. o.)
- 75/318/EGK tanácsi irányelv (HL L 147., 1975.6.9., 1. o.)
83/570/EGK tanácsi irányelv
87/19/EGK tanácsi irányelv (HL L 15., 1987.1.17., 31. o.)
89/341/EGK tanácsi irányelv
91/507/EGK bizottsági irányelv (HL L 270., 1991.9.26., 32. o.)
93/39/EGK tanácsi irányelv
1999/82/EK bizottsági irányelv (HL L 243., 1999.9.15., 7. o.)
1999/83/EK bizottsági irányelv (HL L 243., 1999.9.15., 9. o.)
- 75/319/EGK tanácsi irányelv
78/420/EGK tanácsi irányelv (HL L 123., 1978. 5.11., 26. o.)
83/570/EGK tanácsi irányelv
89/341/EGK tanácsi irányelv
92/27/EGK tanácsi irányelv
93/39/EGK tanácsi irányelv
2000/38/EK bizottsági irányelv (HL L 139., 2000.6.10., 28. o.)
- 89/342/EGK tanácsi irányelv (HL L 142., 1989.5.25., 14. o.)
89/343/EGK tanácsi irányelv (HL L 142., 1989.5.25., 16. o.)
89/381/EGK tanácsi irányelv (HL L 181., 1989.6.28., 44. o.)
92/25/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30., 1. o.)
92/26/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30., 5. o.)
92/27/EGK tanácsi irányelv
92/28/EGK tanácsi irányelv (HL L 113., 1992.4.30., 13. o.)
92/73/EGK tanácsi irányelv (HL L 297., 1992.10.13., 8. o.)

B. RÉSZ

A nemzeti jogba való átültetés határideje (a 128. cikkben említettek szerint)

Irányelv	Átültetés határideje
65/65/EGK irányelv	1966. december 31.66
/454/EGK irányelv	–
75/318/EGK irányelv	1976. november 21.
75/319/EGK irányelv	1976. november 21.
78/420/EGK irányelv	–
83/570/EGK irányelv	1985. október 31.
87/19/EGK irányelv	1987. július 1.
87/21/EGK irányelv	1987. július 1. 1992. január 1.1 (1)
89/341/EGK irányelv	1992. január 1.
89/342/EGK irányelv	1992. január 1.
89/343/EGK irányelv	1992. január 1.
89/381/EGK irányelv	1992. január 1.
91/507/EGK irányelv	1992. január 1. (2) 1995. január 1. (3)
92/25/EGK irányelv	1993. január 1.
92/26/EGK irányelv	1993. január 1.
92/27/EGK irányelv	1993. január 1.
92/28/EGK irányelv	1993. január 1.
92/73/EGK irányelv	1993. december 31.
93/39/EGK irányelv	1995. január 1. (4) 1998. január 1. (5)
1999/82/EK irányelv	2000. január 1.
1999/83/EK irányelv	2000. március 1.
2000/38/EK irányelv	2001. december 5.

(1) Az átültetés határideje Görögországban, Spanyolországban és Portugáliában.

(2) A melléklet II. A.3.3. pontjának kivételével.

(3) A melléklet II. A.3.3. pontjára alkalmazandó átültetés határideje.

(4) Kivéve az 1. cikk (6) bekezdése céljából.

(5) Az 1. cikk (7) bekezdésére alkalmazandó átültetés határideje.

III. MELLÉKLET:

MEGFELELÉSI TÁBLÁZAT

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
1. cikk (1)–(3) bekezdése	1. cikk (1)–(3) bekezdése										
1. cikk (4) bekezdése			Melléklet	1. cikk (1) és (2) bekezdése							
1. cikk (5) bekezdése											1. cikk
1. cikk (6)–(9) bekezdés					1. cikk (2) bekezdése						
1. cikk (10) bekezdése						1. cikk bekezdése					
1. cikk (11) bekezdése											
1. cikk (17) és (18) bekezdése			29b. cikk (1) bekezdése								
1. cikk (19) bekezdése							1. cikk (2) bekezdése	1. cikk (2) bekezdésének második mondata	1. cikk (2) bekezdése		
1. cikk (20)–(26) bekezdése											
1. cikk (27) bekezdése			8. cikk (1) bekezdése								
1. cikk (28) bekezdése			10. cikk (1) bekezdése								
2. cikk	2. cikk (1) bekezdése										
3. cikk (1) és (2) bekezdése	1. cikk (4) és (5) bekezdése										
	2. cikk (3) bekezdésének első francia bekezdése										
3. cikk (3) és (4) bekezdése	2. cikk (3) bekezdésének második és harmadik francia bekezdése										
3. cikk (5) bekezdése					1. cikk (1) bekezdése						
3. cikk (6) bekezdése						1. cikk (2) bekezdése					
4. cikk (1) bekezdése					1. cikk (3) bekezdése						
4. cikk (2) bekezdése						1. cikk (3) bekezdése					

Ezen irányelv	65/65/EGK	75/318/EGK	75/319/EGK	89/342/EGK	89/343/EGK	89/381/EGK	92/25/EGK	92/26/EGK	92/27/EGK	92/28/EGK	92/73/EGK
63. cikk (1) bekezdése									4. cikk (2) bekezdése		
63. cikk (2) bekezdése									8. cikk		
63. cikk (3) bekezdése									10. cikk (5) bekezdése		
64. cikk									11. cikk (1) bekezdése		
65. cikk									12. cikk		
66. cikk					5. cikk						
67. cikk					6. cikk (1) bekezdése						
68. cikk											2. cikk (2) bekezdése
69. cikk											7. cikk (2) és (3) bekezdése
70. cikk								2. cikk			
71. cikk								3. cikk			
72. cikk								4. cikk			
73. cikk								5. cikk (1) bekezdése			
74. cikk								5. cikk (2) bekezdése			
75. cikk								6. cikk (2) bekezdése			
76. cikk							2. cikk				
77. cikk							3. cikk				
78. cikk							4. cikk (1) bekezdése				
79. cikk							5. cikk.				
80. cikk							6. cikk				
81. cikk							7. cikk				
82. cikk							8. cikk				
83. cikk							9. cikk				
84. cikk							10. cikk				
85. cikk											9. cikk
86. cikk										1. cikk (3) és (4) bekezdése	
87. cikk										2. cikk	
88. cikk										3. cikk (1)-(6) bekezdése	

