

32001L0083

2001 11 28

EUROPOS BENDRIJŲ OFICIALUSIS LEIDINYS

L 311/67

**EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS DIREKTYVA 2001/83/EB
2001 m. lapkričio 6 d.
dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus**

EUROPOS PARLAMENTAS IR EUROPOS SĄJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdami į Europos bendrijos steigimo sutartį, ypač į jos 95 straipsnį,

atsižvelgdami į Komisijos pasiūlymą,

atsižvelgdami į Ekonomikos ir socialinių reikalų komiteto nuomonę ⁽¹⁾,

laikydami Sutarties 251 straipsnyje nustatytos tvarkos ⁽²⁾,

kadangi:

- (1) 1965 m. sausio 26 d. Tarybos direktyva 65/65/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo ⁽³⁾, 1975 m. gegužės 20 d. Tarybos direktyva 75/318/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su analitiniais, farmakologiniais, toksikologiniais bei klinikiniais reikalavimais ir protokolais bandant patentuotus vaistus, suderinimo ⁽⁴⁾, 1975 m. gegužės 20 d. Tarybos direktyva 75/319/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su patentuotais vaistais, nuostatų suderinimo ⁽⁵⁾, 1989 m. gegužės 3 d. Tarybos direktyva 89/342/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl imunologinių vaistų, sudarytų iš vakcinų, toksinų arba serumų ir alergenų ⁽⁶⁾, 1989 m. gegužės 3 d. Tarybos direktyva 89/343/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl radioaktyviųjų preparatų ⁽⁷⁾, 1989 m. birželio 14 d. Tarybos direktyva 89/381/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su

vaistais, nuostatų suderinimo taikymo sritį ir nustatanti specialias nuostatas dėl patentuotų vaistų, pagamintų iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos ⁽⁸⁾, 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/25/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų didmeninio platinimo ⁽⁹⁾, 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/26/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų tiekimo klasifikavimo ⁽¹⁰⁾, 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/27/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų ženklinimo ir informacinio lapelio ⁽¹¹⁾, 1992 m. kovo 31 d. Tarybos direktyva 92/28/EEB dėl žmonėms skirtų vaistų reklamos ⁽¹²⁾, 1992 m. rugsėjo 22 d. Tarybos direktyva 92/73/EEB, praplečianti Direktyvų 65/65/EEB ir 75/319/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl homeopatinių vaistų ⁽¹³⁾, buvo dažnai ir iš esmės keičiamos, todėl, siekiant aiškumo bei racionalumo, minėtos direktyvos turi būti susistemintos, sujungiant jas į vieną tekstą.

- (2) Pagrindinis taisyklių, reguliuojančių vaistų gamybą, platinimą ir vartojimą, tikslas — visuomenės sveikatos apsauga.
- (3) Tačiau šio tikslo reikia siekti priemonėmis, kurios nestabdytų Bendrijos vaistų pramonės plėtros ar prekybos vaistais.
- (4) Tam tikri nacionalinių nuostatų, visų pirma susijusių su vaistais (išskyrus medžiagas ar medžiagų junginius — maistą, gyvūnų pašarus ar tualetinius preparatus), skirtumai trukdo Bendrijoje prekiauti, ir tokie skirtumai turi tiesioginę įtaką vidaus rinkos veikimui.
- (5) Taigi šios kliūtys turi būti pašalintos; kadangi, atsižvelgiant į tai, kyla būtinybė suderinti atitinkamas nuostatas.
- (6) Siekiant sumažinti esamus skirtumus, reikėtų nustatyti vaistų kontrolės taisykles ir, užtikrinant teisinių reikalavimų laikymąsi, nustatyti valstybių narių kompetentingų institucijų funkcijas.

⁽¹⁾ OL C 368, 1999 12 20, p. 3.

⁽²⁾ 2001 m. liepos 3 d. Europos Parlamento nuomonė (dar nepaskelbta Oficialiajame leidinyje) ir 2001 m. rugsėjo 27 d. Tarybos sprendimas.

⁽³⁾ OL 22, 1965 2 9, p. 369/65. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Direktyva 93/39/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 22).

⁽⁴⁾ OL L 147, 1975 6 9, p. 1. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 1999/83/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 9).

⁽⁵⁾ OL L 147, 1975 6 9, p. 13. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 2000/38/EB (OL L 139, 2000 6 10, p. 28).

⁽⁶⁾ OL L 142, 1989 5 25, p. 14.

⁽⁷⁾ OL L 142, 1989 5 25, p. 16.

⁽⁸⁾ OL L 181, 1989 6 28, p. 44.

⁽⁹⁾ OL L 113, 1992 4 30, p. 1.

⁽¹⁰⁾ OL L 113, 1992 4 30, p. 5.

⁽¹¹⁾ OL L 113, 1992 4 30, p. 8.

⁽¹²⁾ OL L 113, 1992 4 30, p. 13.

⁽¹³⁾ OL L 297, 1992 10 13, p. 8.

- (7) Kenksmingumo ir gydomojo poveikio sampratos gali būti tiriamos tik tarpusavyje susietos ir jų svarba yra reliatyvi, priklausanti nuo mokslo laimėjimų ir nuo to, kam vaistai yra skirti naudoti. Detalus aprašas ir dokumentai, pridėtini prie paraiškos leidimui prekiauti vaistais gauti, rodo, kad vaistų gydymasis poveikis yra didesnis nei galima rizika.
- (8) Reikalavimai atlikti vaistų bandymus ir tyrimus ir su tuo susiję protokolai yra veiksminga šių vaistų kontrolės priemonė, padedanti apsaugoti visuomenės sveikatą ir galinti palengvinti šių vaistų judėjimą nustačius vienodas bandymų ir tyrimų, duomenų komplektavimo ir paraiškų nagrinėjimo taisykles.
- (9) Patirtis rodo, jog derėtų tiksliau nustatyti, kada toksikologinių ir farmakologinių bandymų arba klinikinių tyrimų rezultatų nereikia pateikti, kad vaistus, kurie iš esmės atitinka jau leistą naudoti gaminių, būtų leista naudoti ir kartu būtų užtikrinta, jog novatoriškos firmos nepateks į nepalankią padėtį.
- (10) Tačiau viešosios tvarkos labui yra pagrindo be ypač svarbių priežasčių nekartoti bandymų su žmonėmis ar gyvūnais.
- (11) Visoms valstybėms narėms patvirtinus tuos pačius reikalavimus ir protokolus, kompetentingos institucijos galės sprendimus priimti remdamosi vienodais bandymais ir vienodais reikalavimais, ir tai padės išvengti įvertinimų skirtumų.
- (12) Išskyrus vaistus, kuriems taikoma centralizuota Bendrijos leidimo prekiauti tvarka, nustatyta 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentu (EEB) Nr. 2309/93, nustatančiu Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančiu Europos vaistų vertinimo agentūrą ⁽¹⁾, kompetentingos institucijos išduotas leidimas prekiauti vaistu vienoje valstybėje narėje turėtų būti pripažintas kitų valstybių narių kompetentingų institucijų, nebent yra rimtų priežasčių manyti, kad leidimo prekiauti šiuo vaistu išdavimas gali kelti grėsmę visuomenės sveikatai. Tuo atveju, kai valstybės narės nesutaria dėl vaistų kokybės, saugos ir veiksmingumo, remiantis Bendrijos reikalavimais turi būti atliktas šių vaistų mokslinis įvertinimas, kuris leistų priimti vienodą sprendimą, privalomą suinteresuotoms valstybėms narėms. Kadangi šis sprendimas turėtų būti priimtas greitai, užtikrinant Komisijos ir valstybių narių glaudų bendradarbiavimą.
- (13) Siekiant šio tikslo turėtų būti įsteigtas Patentuotų vaistų komitetas, kuris būtų priskirtas Europos vaistų vertinimo agentūrai, įsteigta pirmiau minėtu Tarybos reglamentu (EEB) Nr. 2309/93.
- (14) Ši direktyva — svarbus žingsnis siekiant įgyvendinti laisvą vaistų judėjimą. Kad būtų panaikintos visos likusios kliūtys laisvam patentuotų vaistų judėjimui, tolesnės priemonės bus reikalingos atsižvelgiant į įgytą patirtį, visų pirma į pirmiau minėto Patentuotų vaistų komiteto patirtį.
- (15) Siekiant geriau apsaugoti visuomenės sveikatą ir išvengti nereikalingo pastangų dubliavimo tiriant paraiškas leidimui prekiauti vaistais gauti, valstybės narės turėtų sistemingai rengti kiekvieno vaisto, kuriuo buvo leista prekiauti, įvertinimo ataskaitas ir, atsižvelgdamos į prašymus, jomis keistis. Be to, tuo metu, kai kita valstybė narė aktyviai svarsto, ar išduoti leidimą prekiauti vaistu, valstybė narė, siekdama pripažinti tos narės priimtą sprendimą, turėtų sustabdyti paraiškos dėl vaisto pateikimo į rinką tyrimą.
- (16) Sukūrus vidaus rinką, galima nereikalausti ypatingos kontrolės, kad iš trečiųjų šalių importuojamų vaistų kokybė būtų užtikrinta tais atvejais, kai Bendrija yra priėmusi atitinkamas priemones, užtikrinančias būtinas kontrolės vykdymą eksportuojančioje šalyje.
- (17) Būtina priimti specialias nuostatas dėl imunologinių, homeopatinių vaistų, radioaktyviųjų preparatų ir vaistų, pagamintų iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos.
- (18) Visose radioaktyviuosius preparatus reguliuojančiose taisyklėse turi būti atsižvelgta į 1984 m. rugsėjo 3 d. Tarybos direktyvą 84/466/Euratomas, nustatančią pagrindines apsaugos nuo spinduliuotės priemones žmonėms, kuriems atliekami medicininiai tyrimai ar taikomas gydymas ⁽²⁾. Taip pat reikėtų atsižvelgti į 1980 m. liepos 15 d. Tarybos direktyvą 80/836/Euratomas, iš dalies keičiančią direktyvas, nustatančias pagrindinius visuomenės ir darbuotojų sveikatos apsaugos nuo jonizuojančiosios spinduliuotės

⁽¹⁾ OL L 214, 1993 8 24, p. 1. Reglamentas su pakeitimais, padarytais Komisijos reglamentu (EB) Nr. 649/98 (OL L 88, 1998 3 24, p. 7).

⁽²⁾ OL L 265, 1984 10 5, p. 1. Direktyva panaikinta nuo 2000 m. gegužės 13 d. Direktyva 97/43/Euratomas (OL L 180, 1997 7 9, p. 22).

reikalavimus ⁽¹⁾, ir kurios tikslas yra apsaugoti darbuotojus arba pacientus nuo per didelių ar nebūtinų spinduliuotės dozių, ir visų pirma šis tikslas numatytas jos 5c straipsnyje, kuris reikalauja išankstinio leidimo, jei norima į vaistus įdėti radioaktyviųjų priemonių arba šiuos vaistus importuoti.

(19) Bendrija visiškai palaiko Europos Tarybos pastangas skatinti savanorišką ir nemokamą kraujo bei plazmos donorystę, kad visoje Bendrijoje būtų pasiekta nepriklausomybė kraujo produktų tiekimo srityje ir užtikrinta pagarba etiniams principams prekiaujant žmogiškos kilmės gydomosiomis medžiagomis.

(20) Taisyklės, skirtos užtikrinti iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos gautų vaistų kokybę, saugą ir veiksmingumą, tokia pat tvarka turi būti taikomos ir valstybės, ir privačioms įmonėms, taip pat iš trečiųjų šalių importuotam kraujui ir plazmai.

(21) Atsižvelgiant į šių homeopatinų vaistų ypatingas charakteristikas, tokias kaip labai mažas juose esančių aktyviųjų elementų kiekis, bei probleminis įprastų statistinių metodų, susijusių su jų klinikiniais tyrimais, taikymas, pageidautina tiems homeopatinėms vaistams, kurie registruojami be terapinių indikacijų ir pacientui nepavojinga vaistų forma bei dozuote, taikyti specialią supaprastintą registravimo tvarką.

(22) Registruojant ir išduodant leidimus verstis antroposofinių vaistų prekyba, kurie aprašyti oficialiojoje farmakopėjoje ir pagaminti taikant homeopatinį metodą, taikytinos tokios pačios sąlygos kaip ir homeopatinėms vaistams.

(23) Visų pirma pageidautina, kad homeopatinų vaistų vartotojams būtų labai aiškiai pasakyta apie jų homeopatinį pobūdį ir pateikti pakankami jų kokybės bei saugos įrodymai.

(24) Būtina suderinti taisykles, susijusias su homeopatinų vaistų gamyba, kontrole ir tikrinimu, kad prekyba saugiais ir geros kokybės vaistais būtų leista visoje Bendrijos teritorijoje.

(25) Įprastinės leidimus prekiauti vaistais reglamentuojančios taisyklės turėtų būti taikomos homeopatinėms vaistams,

kurie registruojami nurodant terapines indikacijas arba tokia forma, kad gali padaryti žalą, kurią reikia suderinti su norimu terapiniu poveikiu. Ypač tos valstybės narės, kurios turi homeopatinio gydymo tradicijas, turėtų taikyti konkrečias bandymų ir tyrimų, skirtų šių vaistų saugai ir veiksmingumui nustatyti, rezultatų vertinimo taisykles, jeigu jos apie tai praneša Komisijai.

(26) Kad būtų palengvintas vaistų judėjimas ir neberekėtų kitoje valstybėje atlikti kontrolės, kuri jau buvo atlikta vienoje valstybėje narėje, gamybai ir importui iš trečiųjų šalių bei išduodant su minėta veikla susijusius leidimus turėtų būti nustatyti minimalūs reikalavimai.

(27) Turėtų būti užtikrinta, kad valstybėse narėse vaistų gamybos priežiūrą ir kontrolę atliks asmuo, kuris atitinka būtiniausius kvalifikacijos reikalavimus.

(28) Prieš išduodant leidimą pateikti į rinką imunologinius ar iš žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos pagamintus vaistus gamintojas turi įrodyti, kad visos pagamintos partijos bus identiškos. Prieš išduodant leidimą prekiauti iš žmogaus kraujo ar žmogaus plazmos pagamintais vaistais gamintojas turi įrodyti, kad, remiantis esamais technologijos pasiekimais, gaminiuose nėra konkretaus virusinio užkrato.

(29) Reikėtų suderinti sąlygas, kurios reglamentuoja vaistų tiekimą visuomenei.

(30) Atsižvelgiant į tai Bendrijoje judantys asmenys turi teisę turėti su savimi tam tikrą kiekį vaistų, teisėtai įsigytų jų asmeniniam naudojimui. Vienoje valstybėje narėje įsikūrusiam asmeniui taip pat turi būti sudarytos sąlygos įsigyti iš kitos valstybės narės tam tikrą kiekį vaistų jo asmeniniam naudojimui.

(31) Be to, remiantis Reglamentu (EB) Nr. 2309/93, tam tikrus vaistus reglamentuoja Bendrijos leidimas prekiauti. Atsižvelgiant į tai būtina klasifikuoti tiekiamus vaistus, kurie yra numatyti Bendrijos leidime jais prekiauti. Todėl svarbu nustatyti kriterijus, kuriais remiantis bus priimami Bendrijos sprendimai.

(32) Pirmasis tinkamas žingsnis šia linkme yra pagrindinių principų, taikomų vaistų tiekimui Bendrijoje ir suinteresuotose valstybėse narėse, suderinimas, pirmiausia remiantis Europos Sąjungos Tarybos jau sukurtais šios srities principais ir Jungtinių Tautų atliktu suderinimo darbu narkotinių bei psichotropinių medžiagų klausimu.

⁽¹⁾ OL L 246, 1980 9 17, p. 1. Direktyva su pakeitimais, padarytais Direktyva 84/467/Euratomas (OL L 265, 1984 10 5, p. 4), nuo 2000 m. gegužės 13 d. panaikinta Direktyva 96/29/Euratomas (OL L 314, 1996 12 4, p. 20).

- (33) Nuostatos dėl vaistų klasifikavimo, kad jie būtų registruoti, nepažeidžia nacionalinių socialinės apsaugos susitarimų, susijusių su receptinių vaistų kompensavimu.
- (34) Daugelis veiksmų, susijusių su žmonėms skirtų vaistų didmeniniu platinimu, gali būti tuo pačiu metu atliekami keliuose valstybėse narėse.
- (35) Būtina vykdyti viso vaistų platinimo proceso kontrolę nuo jų gamybos ar įvežimo į Bendriją iki pateikimo visuomenei, kad būtų užtikrinta, jog šie vaistai yra tinkamai sandėliuojami, vežami ir pardavinėjami. Įgyvendinant šį tikslą nustatyti reikalavimai gerokai palengvins nekokybiškų vaistų pašalinimą iš rinkos ir leis veikmingiau kovoti su vaistų falsifikatais.
- (36) Kiekvienam asmeniui, besiverčiančiam didmenine vaistų prekyba, reikėtų turėti specialų leidimą. Vaistininkai ir asmenys, kurie yra įgaliojami tiekti vaistus visuomenei ir kurie apsiriboja tik šia veikla, turėtų būti atleisti nuo reikalavimo gauti šį leidimą. Tačiau, siekiant kontroliuoti visą vaistų platinimo procesą, būtina, kad vaistininkai ir asmenys, įgaliojami tiekti visuomenei vaistus, tvarkytų apskaitą, atspindinčią visas su gautais vaistais atliekamas operacijas.
- (37) Išduodant leidimą prekiauti turi būti taikomi tam tikri pagrindiniai reikalavimai, ir toji valstybė narė yra atsakinga už tai, kad leidimas atitiktų tuos reikalavimus. Be to, kiekviena valstybė narė turi pripažinti kitų valstybių narių išduotas leidimus.
- (38) Kai kurios valstybės narės įpareigoja didmenininkus, kurie tiekia vaistus vaistininkams, ir asmenis, kurie turi teisę ir leidimą tiekti vaistus visuomenei, teikti tam tikras viešosios paslaugos prievoles. Šios valstybės narės turi tęsti šį darbą savo valstybių teritorijose. Jos taip pat turi įpareigoti didmenininkus teikti viešosios paslaugos prievoles kitose valstybėse narėse, jeigu jos neįpareigoja teikti griežtesnių prievolių nei tos, kurios uždėtos jų pačių didmenininkams, ir jeigu šios prievolės gali būti laikomos visuomenės sveikatos apsaugos garantu ir atitinka visuomenės sveikatos apsaugos tikslus.
- (39) Turi būti nustatytos ženklinimo ir informacinio lapelio pateikimo taisyklės.
- (40) Nuostatose, reguliuojančiose informacijos pateikimą vartotojams, turi būti numatyta aukšto lygio vartotojų apsauga, kad vaistai būtų tinkamai vartojami remiantis išsamia ir suprantama informacija.
- (41) Prekyba vaistais, kurių ženklinimas ir informaciniai lapeliai atitinka šią direktyvą, neturi būti uždrausta arba neturi būti trukdoma jais prekiauti dėl ženklinimo ar informacinio lapelio.
- (42) Ši direktyva nepažeidžia taikomų priemonių, kurios priimtos remiantis 1984 m. rugsėjo 10 d. Tarybos direktyva 84/450/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų dėl klaidinančios reklamos suderinimo ⁽¹⁾.
- (43) Visos valstybės narės priėmė papildomas konkrečias priemones, susijusias su vaistų reklama. Šios priemonės turi kai kurių neatitikimų. Greičiausiai šie neatitikimai turės įtakos vidaus rinkos veikimui, nes vienoje valstybėje narėje skleidžiama reklama tikriausiai turės poveikį kitose narėse.
- (44) 1989 m. spalio 3 d. Tarybos direktyva 89/552/EEB dėl valstybių narių įstatymuose ir kituose teisės aktuose išdėstytų nuostatų, susijusių su televizijos programų transliavimu, derinimo ⁽²⁾, draudžia valstybei narei pavaldžioje televizijoje reklamuoti vaistus, kuriuos galima įsigyti tik su gydytojo receptu. Šis principas turėtų būti visuotinai taikomas ir kitose žiniasklaidos priemonėse.
- (45) Net ir vaistų be recepto reklama plačiai visuomenei gali paveikti žmonių sveikatą, jeigu ja piktnaudžiaujama ir ji neapgalvota. Vaistų reklama plačiai visuomenei, kai ji leidžiama, turi atitikti esminius kriterijus, kuriuos būtina nustatyti.
- (46) Be to, būtina uždrausti nemokamai dalyti žmonėms vaistų pavyzdžius reklamos tikslais.
- (47) Vaistų reklamavimas asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, papildo šių asmenų turimą informaciją. Tačiau šiai reklamai turėtų būti taikomi griežti reikalavimai ir ji turėtų būti veiksmingai kontroliuojama, ypač atsižvelgiant į Europos Tarybos atliekamą darbą.
- (48) Vaistų reklama turėtų būti veiksmingai ir tinkamai kontroliuojama. Šioje srityje turėtų būti atsižvelgta į Direktyva 84/450/EEB nustatytas kontrolės priemones.
- (49) Prekiautojų vaistais atstovai atlieka svarbų vaidmenį juos reklamuojant. Todėl jiems turi būti taikomi tam tikri įpareigojimai, ypač pareiga pateikti aplankyjamam asmeniui vaistų charakteristikų aprašymą.

⁽¹⁾ OL L 250, 1984 9 19, p. 17. Direktyva su pakeitimais, padarytais Direktyva 97/55/EB (OL L 290, 1997 10 23, p. 18).

⁽²⁾ OL L 298, 1989 10 17, p. 23. Direktyva iš dalies pakeista Direktyva 97/36/EB (OL L 202, 1997 7 30, p. 60).

- (50) Asmenys turintys teisę paskirti vaistus, privalo atlikti šį darbą objektyviai, nedarydami įtakos jokioms tiesioginėms ar netiesioginėms finansinėms paskatoms.
- (51) Turėtų būti galima tam tikromis apibrėžtomis sąlygomis nemokamai pateikti vaistų pavyzdžius asmenims, turintiems teisę juos paskirti arba tiekti, kad jie galėtų susipažinti su naujais vaistais ir žinotų, kaip juos vartoti.
- (52) Asmenys, turintys teisę paskirti ar tiekti vaistus, privalo turėti galimybę gauti objektyvią ir nešališką informaciją apie rinkoje siūlomus gaminius. Tačiau, kad pasiektų šiuos tikslus, valstybės narės, atsižvelgdamos į konkrečią padėtį savo šalyse, turi imtis visų būtinų priemonių.
- (53) Kiekviena įmonė, gaminanti ar importuojanti vaistus, turėtų sukurti mechanizmą, kuris garantuotų, kad visa apie vaistą teikiama informacija atitiktų patvirtintas jų vartojimo sąlygas.
- (54) Siekiant užtikrinti vartojamų vaistų saugą, būtina garantuoti, kad Bendrijos farmakologinio budrumo sistema nuolat atsižvelgtų į mokslo ir technikos pažangą.
- (55) Būtina atsižvelgti į pokyčius, atsirandančius tarptautiniu lygmeniu derinant apibrėžimus, terminologiją ir technologinius laimėjimus farmakologinio budrumo sistemoje.
- (56) Vis platesnis elektroninio tinklo naudojimas keitimuisi informacija apie žalingą Bendrijos rinkoje parduodamų vaistų poveikį tuo pat metu leis kompetentingoms institucijoms keistis informacija.
- (57) Bendrijos interesais būtina farmakologinio budrumo sistemą vaistams, kuriems leidimas prekiauti buvo išduotas centralizuotai, suderinti su kitomis procedūromis, taip pat taikomomis išduodant leidimus prekiauti vaistais.
- (58) Leidimo prekiauti turėtojas yra atsakingas už nuolat taikytiną farmakologinį budrumą į rinką pateikiamiems vaistams.
- (59) Priemonės, būtinos šiai direktyvai įgyvendinti, turėtų būti priimtos remiantis 1999 m. birželio 28 d. Tarybos sprendimu 1999/468/EB, nustatančiu Komisijos naudojimosi jai suteiktais įgyvendinimo įgaliojimais tvarką ⁽¹⁾.
- (60) Kad būtų atsižvelgta į mokslo ir technikos pažangą, Komisijai turi būti suteikti įgaliojimai priimti visus reikalingus I priedo pakeitimus.
- (61) Ši direktyva neturėtų pažeisti valstybių narių išipareigojimų, susijusių su II priedo B dalyje numatytų direktyvų perkėlimo į nacionalinę teisę terminais,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

I DALIS

SĄVOKŲ APIBRĖŽIMAI

1 straipsnis

Šioje direktyvoje vartojamos tokios sąvokos:

1. Patentuoti vaistai:

Į rinką pateikti gatavi vaistai, turintys specialų pavadinimą ir specialiai supakuoti.

2. Vaistai:

Vaistinės medžiagos arba jų deriniai, vartojami žmonėms gydyti arba ligų profilaktikai

Vaistinės medžiagos arba jų deriniai, kurios gali būti skiriamos žmogui siekiant nustatyti diagnozę ar atkurti, pakoreguoti ar pakeisti žmogaus fiziologines funkcijas, taip pat yra laikomos vaistais.

3. Medžiagos:

Bet kokia medžiaga, nepriklausomai nuo jos kilmės, kuri gali būti:

— žmogiškos kilmės, pavyzdžiui,

žmogaus kraujas ir žmogaus kraujo preparatai;

— gyvūninės kilmės, pavyzdžiui,

mikroorganizmai, visas gyvūnas, organų dalys, gyvūnų išskyros, toksinai, ekstraktai, kraujo preparatai;

— augalinės kilmės, pavyzdžiui,

mikroorganizmai, augalai, augalų dalys, augalų išskyros, ekstraktai;

— cheminės kilmės, pavyzdžiui,

elementai, gamtoje esančios cheminės medžiagos ir chemijos gaminiai, kurie gaunami juos chemiškai apdorojant ar sintezės būdu.

⁽¹⁾ OL L 184, 1999 7 17, p. 23.

4. *Imunologiniai preparatai:*

Vaistai, kuriuos sudaro vakcinos, toksinai, serumai arba alergenų gaminiai:

a) vakcinoms, toksinams ir serumams pirmiausia priklauso:

- i) agentai, naudojami aktyviam imunitetui susidaryti, tokie kaip choleros vakcina, BCG, poliomieliito, raupsų vakcinos;
- ii) agentai, naudojami diagnozuoti imuniteto būklei, pirmiausia tokie kaip tuberkulinas ir tuberkulino PPD, Schick ir Dick bandymams naudojami toksinai, bruce-linas;
- iii) agentai, naudojami pasyviui imunitetui susidaryti, tokie kaip difterijos antioksinas, antiraupsinis globulinas, antilimfocitinis globulinas;

b) „alergenai“ — tai vaistai, skirti nustatyti ar sukelti specifiniam imuninės sistemos pokyčiui reaguojant į alergizuojantį agentą.

5. *Homeopatiniai vaistai:*

Vaistai, Europos farmakopėjoje aprašytu homeopatinės gamybos būdu arba, jei jos nėra, valstybės narėse dabar oficialiai naudojamose farmakopėse aprašytu būdu pagaminti iš produktų, medžiagų arba jų derinių, vadinamų homeopatinėmis žaliavomis.

Homeopatiniai vaistai taip pat gali turėti keletą sudedamųjų dalių.

6. *Radioaktyvieji preparatai:*

Vaistai, kurie, paruošti vartojimui, turi vieną radionuklidą arba daugiau jų, naudojamų medicinos tikslais.

7. *Radionuklidų generatorius:*

Bet kokia sistema, įtraukianti nustatytą pirminį radionuklidą, iš kurio pagamintas antrinis radionuklidas, gaunamas išplovimo ar kitu būdu ir naudojamas radioaktyviems preparatams.

8. *Radionuklidų rinkinys:*

Bet koks preparatas, kuris turi būti atkurtas arba sujungtas su radioaktyviaisiais izotopais galutiniuose radioaktyviuosiuose vaistuose, dažniausiai prieš juos paskiriant vartotojui.

9. *Radionuklidų pirmtakas:*

Bet koks radionuklidas, pagamintas radioaktyviam kitos medžiagos ženklinimui prieš ją paskiriant.

10. *Kraujo preparatai, pagaminti iš žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos:*

Kraujo preparatai pramoniniu būdu valstybės arba privačiose įmonėse pagaminti iš kraujo sudedamųjų dalių, pirmiausia tokie kaip albuminas, krešėjimą skatinantys faktoriai ir žmogaus kilmės imunoglobulinai.

11. *Nepageidaujama reakcija:*

Kenksmingas ir nelauktas organizmo atsakas į vaistus, atsirandantis juos vartojant žmonėms paprastai profilaktiškai skiriamomis dozėmis, kai siekiama diagnozuoti ligą arba žmogų išgydyti, taip pat kai siekiama atkurti, pakoreguoti arba pakeisti žmogaus fiziologines funkcijas.

12. *Rimta nepageidaujama reakcija:*

Rimta nepageidaujama reakcija, kuris baigiasi mirtimi, kelia pavojų žmogaus gyvybei, dėl kurios reikėjo gydyti stacionare ar pratęsti gydymą ligoninėje, kuris baigiasi pastovia negalia/invalidumu ar sukelia apsigimimą/igimtą ydą.

13. *Netikėtas nepageidaujama reakcija:*

Žalingas vaisto poveikis, kurio pobūdis, sunkumas arba padariniai neatitinka vaisto charakteristikų santraukos.

14. *Periodiškai papildoma saugos ataskaita:*

Reguliarios ataskaitos, į kurias įtraukiami 104 straipsnyje nurodyti įrašai.

15. *Registruoto vaisto poveikio stebėjimo tyrimas:*

Farmakoepidemiologinis arba klinikinis tyrimas, atliktas laikantis leidimo prekiauti vaistu sąlygų, siekiant nustatyti arba įvertinti vaisto, kuriuo leista prekiauti, pavojų saugai.

16. *Piktnaudžiavimas vaistais:*

Nuolatinis ar su pertrūkiais per daug dažnas savanoriškas vaistų vartojimas, lemiantis fizinį arba psichologinį žalingą poveikį.

17. *Didmeninis vaistų platinimas:*

Tai visos veiklos rūšys, apimančios vaistų gavimą, laikymą, tiekimą ar eksportavimą, išskyrus jų tiekimą visuomenei. Tokia veikla vykdoma su gamintojais arba jų produkcijos saugotojais, importuotojais, kitais didmeniniais platintojais arba su vaistininkais bei asmenimis, turinčiais leidimą ar teisę tose valstybėse narėse tiekti šiuos vaistus visuomenei.

18. *Viešosios paslaugos prievolė:*

Didmenininkams taikoma prievolė nuolatos užtikrinti reikiamą vaistų asortimentą, kad būtų patenkinti konkretaus geografinio regiono reikalavimai, ir per trumpiausią laikotarpį pristatyti reikalaujamus vaistus visam tam regionui.

19. *Vaistų paskyrimas:*

Bet koks vaistų paskyrimas, atliekamas profesionalaus asmens, turinčio teisę tai daryti.

20. *Vaistų pavadinimas:*

Vaistams duotas pavadinimas, kuris gali būti arba sugalvotas, arba bendrinis ar mokslinis pavadinimas kartu su gamintojo prekės ženklu arba gamintojo pavadinimu. Sugalvotasis pavadinimas neturi būti lengvai painiojamas su bendrinio pavadinimu.

21. *Bendrinis pavadinimas:*

Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas, rekomenduojamas Pasaulio sveikatos organizacijos, arba, jei tokio nėra, įprastinis bendrinis pavadinimas.

22. *Vaistų stiprumas:*

Veikliųjų sudedamųjų medžiagų kiekis, kiekybiškai nurodytas vienai dozuotei, vienam tūrio ar masės vienetui atsižvelgiant į dozuotės formą.

23. *Pirminė pakuotė:*

Talpyklė arba kita pakuotės forma, kuri tiesiogiai liečiasi su tais vaistais.

24. *Antrinė pakuotė:*

Pakuotė, į kurią įdedama pirminė pakuotė.

25. *Ženklėjimas:*

Informacija ant pirminės arba antrinės pakuotės.

26. *Informacinis lapelis:*

Prie vaistų pridedamas lapelis, suteikiantis vartotojui informaciją.

27. *Agentūra:*

Europos vaistų vertinimo agentūra, įsteigta Reglamentu (EEB) Nr. 2309/93.

28. *Pavojus visuomenės sveikatai:*

Visi pavojai, susiję su vaistų kokybe, sauga ir veiksmingumu.

II DALIS

TAIKYMO SRITIS

2 straipsnis

Šios direktyvos nuostatos taikomos pramoniniu būdu pagamintiems žmonėms skirtiems vaistams, kurie yra pateikiami į valstybių narių rinką.

3 straipsnis

Ši direktyva netaikoma:

1. Jokiems vaistams, kurie yra paruošti vaistinėje pagal gydytojo receptą, išrašytą pavieniam pacientui (pagal magistrinę formą).
2. Jokiems vaistams, kurie yra paruošti pagal farmakopėjoje pateiktus receptus ir yra tiesiogiai tiekiami tos vaistinės aptarnaujamiems pacientams (pagal oficialinę formą).
3. Vaistams, skirtiems mokslo tyrimams ir bandymams.
4. Tarpiniams vaistams, kurie bus toliau perdirbami turinčio teisę tai daryti gamintojo.
5. Jokiems radionuklidams, egzistuojantiems uždarojo spinduliuotės šaltinio pavidalu.
6. Žmogaus kraujui, plazmai arba kraujo kūneliams.

4 straipsnis

1. Šioje direktyvoje jokių atveju netaikomos išlygos Bendrijos taisyklėms, susijusioms su radiacine apsauga asmenų, kuriems paskirti medicininiai tyrimai ar gydymas, arba Bendrijoms taisyklėms, nustatančioms pagrindinius plačiosios visuomenės ar darbuotojų saugos reikalavimus siekiant apsaugoti jų sveikatą nuo jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio.

2. Ši direktyva nepažeidžia 1986 m. birželio 25 d. Tarybos sprendimo 86/346/EEB, Bendrijos vardu pritariantčio Europos susitarimui dėl keitimosi žmogiškos kilmės gydomosiomis medžiagomis ⁽¹⁾.

3. Šios direktyvos nuostatos neturi poveikio valstybių narių institucijų įgaliojimams nei dėl vaistų kainų nustatymo, nei dėl jų įtraukimo į nacionalines sveikatos draudimo sistemas sveikatos, ekonominiais ir socialiniais pagrindais.

4. Ši direktyva neturi poveikio taikant nacionalinius teisės aktus, draudžiančius ar apribojančius kontraceptinių ar abortą sukeliančių vaistų pardavimą, tiekimo ar vartojimo. Valstybės narės praneša Komisijai apie tokius nacionalinės teisės aktus.

5 straipsnis

Valstybė narė, remdamasi galiojančiais teisės aktais ir siekdama patenkinti konkrečius poreikius, gali netaikyti šios direktyvos nuostatų vaistams, tiekiamiems pagal tikrą, ne per tarpininkus pateiktą užsakymą, kuris yra suformuluotas pagal teisę turinčio medicinos specialisto nurodymus ir skirtas jo individualiems pacientams, už kuriuos jis tiesiogiai ir asmeniškai yra atsakingas.

III DALIS

PATEIKIMAS Į RINKĄ

1 SKYRIUS

Leidimas prekiauti

6 straipsnis

1. Joks vaistas negali būti pateiktas į rinką valstybėje narėje tol, kol tos valstybės narės kompetentingos institucijos, remdamosi šia direktyva, nėra išdavusios leidimo prekiauti vaistu arba kol jis nėra išduotas remiantis Reglamentu (EEB) Nr. 2309/93.

2. Šio straipsnio 1 dalyje nurodytas leidimas taip pat būtinas radionuklidų generatoriams, radionuklidų rinkiniams, radionuklidų pirmtakų radioaktyviems preparatams ir pramoniniu būdu pagamintiems radioaktyviems preparatams.

7 straipsnis

Leidimas prekiauti vaistais nėra būtinas radioaktyviems preparatams vartojimo metu pagamintiems asmens ar leidimą

turinčios įstaigos, kurie pagal nacionalinius teisės aktus turi teisę patvirtintose sveikatos apsaugos įstaigose vartoti tokius vaistus, remiantis gamintojo instrukcijomis, tik išregistruotų radionuklidų generatorių, radionuklidų rinkinių ar radionuklidų pirmtakų.

8 straipsnis

1. Kad būtų gautas leidimas pateikti vaistą į rinką, nepaisant Reglamente (EEB) Nr. 2309/93 nustatytos tvarkos, tos valstybės narės kompetentingai institucijai reikia pateikti paraišką.

2. Leidimas prekiauti vaistu gali būti išduodamas tik Bendrijoje įsikūrusiam pareiškėjui.

3. Prie paraiškos yra pridedama šis detalus aprašas ir dokumentai, pateikiami pagal I priedą:

- a) pareiškėjo vardas ar bendras pavadinimas, nuolatinis adresas ir, jei yra, gamintojo pavadinimas ir adresas;
- b) vaistų pavadinimas;
- c) išsami kokybinė ir kiekybinė informacija, pateikta vartojant įprastą terminologiją, apie visas vaistų sudedamąsias dalis, tačiau neįtraukiant empirinių cheminių formulių, bet nurodant tarptautinį nepatentuotą Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamą pavadinimą, jeigu toks yra;
- d) gamybos metodo aprašymas;
- e) terapinės indikacijos, kontraindikacijos ir nepageidaujama reakcija;
- f) dozavimas, vaistų forma, įvedimo būdas ir trukmė;
- g) priežastys, jei tokių esama, dėl kurių reikia imtis atsargumo ir saugos priemonių, kad vaistai būtų deramai laikomi, dėl kurių jie paskiriami pacientams ir dėl kurių yra pašalinamos atliekos, kartu nurodant galimą šių vaistų žalą aplinkai;
- h) gamintojo taikomų kontrolės būdų aprašymas (kiekybinė ir kokybinė galutinio produkto sudedamųjų dalių analizė, specialūs bandymai, pavyzdžiui, sterilumo, karštį sukeliančių medžiagų bandymai, sunkiųjų metalų nustatymo, stabilumo bandymai, biologiniai ir toksiškumo bandymai, tarpinėje gamybos proceso stadijoje vykdoma kontrolė);
- i) rezultatai:
 - fizinių-cheminių, biologinių ir mikrobiologinių bandymų,
 - toksikologinių ir farmakologinių bandymų,
 - klinikinių tyrimų;

⁽¹⁾ OL L 207, 1986 7 30, p. 1.

- j) remiantis 11 straipsniu, vaistų charakteristikų santrauka, vienas arba keletas antrinės pakuotės pavyzdžių ar natūralaus dydžio maketų ir pirminė vaistų pakuotė kartu su informaciniu lapeliu;
- k) dokumentas, rodantis, kad gamintojas turi leidimą ir teisę savo šalyje gaminti vaistus;
- l) visų kitoje valstybėje narėje arba trečiojoje šalyje gautų leidimų prekiauti vaistu kopijos kartu su sąrašu tų valstybių narių, kuriose pagal šią direktyvą pateikta paraiška išduoti leidimą yra nagrinėjama. Vaisto charakteristikų santraukos, pareiškėjo pateiktos pagal 11 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtintos pagal 21 straipsnį, kopijos. Informacinio lapelio, pateikto pagal 59 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtinto pagal 61 straipsnį, kopijos. Sprendimo neišduoti leidimo prekiauti, priimto Bendrijoje arba trečiojoje šalyje, duomenys ir šio sprendimo priešasčių aprašas.

Ši informacija yra nuolat atnaujinama.

9 straipsnis

Be reikalavimų, nurodytų 8 straipsnyje ir 10 straipsnio 1 dalyje, paraiškoje išduoti leidimą parduoti radionuklidų generatorius, nurodoma ši informacija ir šie duomenys:

- bendras sistemos aprašymas kartu su išsamiu jos sudedamųjų dalių, kurios gali turėti įtakos dukterinio radionuklido preparato sudėčiai ar kokybei, apibūdinimu,
- išsami kokybinė ir kiekybinė eliuato arba sublimato charakteristika.

10 straipsnis

1. Taikant išlygas 8 straipsnio 3 dalies i punktui ir nepažeidžiant teisės aktų dėl pramoninės ir komercinės nuosavybės apsaugos:

- a) iš pareiškėjo nereikalaujama pateikti toksikologinių ir farmakologinių bandymų arba klinikinių tyrimų rezultatų, jeigu jis gali įrodyti:
 - i) kad vaistai iš esmės yra panašūs į vaistus, kuriais prekiauti toje valstybėje narėje pagal paraišką yra išduotas leidimas, ir kad leidimo prekiauti pirminiais vaistais turėtojas sutinka, kad toksikologiniai, farmakologiniai ir (arba) klinikiniai dokumentacijoje pateikti duomenys apie pirminius vaistus būtų panaudoti tikrinant svarstomą paraišką;

ii) arba pateikdamas išsamią mokslinę bibliografiją, kad vaistų sudedamoji dalis ar dalys pripažintos veiksmingos ir pakankamai saugios ir jau seniai yra naudojamos medicinoje;

iii) arba kad vaistai iš esmės yra panašūs į Bendrijoje pagal joje galiojančias nuostatas ne mažiau kaip šešeriams metams registruotus vaistus ir jie pagal paraišką realizuojami valstybėse narėse. Šis laikotarpis pratęsiamas iki 10 metų, jei leidimas aukšto lygio technologijų vaistams buvo išduotas Tarybos direktyvos 87/22/EEB ⁽¹⁾ 2 straipsnio 5 dalyje nustatyta tvarka. Be to, valstybė narė šį laikotarpį taip pat gali pratęsti iki 10 metų bendru sprendimu, apimančiu visus vaistus, kuriais prekiaujama jos teritorijoje, jei ji mano, kad tai būtina visuomenės sveikatos labui. Valstybės narės savanoriškai gali netaikyti šešerių metų laikotarpio pasibaigus išimtinės teisės, apsaugančios pirminius vaistus, galiojimo laikui.

Tačiau jei vaistai yra skirti kitokiems terapiniams tikslams nei realizuojamieji vaistai arba skiriasi jų įvedimo būdai ar dozavimas, turi būti pateikti atitinkami toksikologinių ir farmakologinių bandymų ir (arba) klinikinių tyrimų rezultatai;

b) jei naujus vaistus sudaro žinomos sudedamosios dalys, tačiau jie tokios sudėties terapiniais tikslais ligi šiol nebuvo vartoti, turi būti pateikti toksikologinių ir farmakologinių bandymų ir (arba) klinikinių tyrimų, susijusių su šia sudėtimi, rezultatai, tačiau nebūtina pateikti informacijos apie kiekvieną atskirą sudedamąją dalį.

2. I priedas taikomas analogiškai, kai, remiantis 1 dalies a punkto ii papunkčiu, bibliografinė informacija pateikiama apie viešai paskelbtus duomenis.

11 straipsnis

Vaistų charakteristikų santraukoje pateikiama ši informacija:

1. Vaistų pavadinimas.
2. Kokybinė ir kiekybinė veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų sudedamųjų dalių sudėtis, kurią būtina žinoti, kad vaistai būtų tinkamai paskirti. Naudojamas įprastas bendrinis pavadinimas ir cheminis aprašymas.

⁽¹⁾ OL L 15, 1987 1 17, p. 38. Direktyva panaikinta Direktyva 93/41/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 40)

3. Vaistų forma.
4. Farmakologinės savybės ir farmakokinetinė informacija, jei ši informacija naudinga terapiniams tikslais.
5. Klinikinė informacija:
 - 5.1. terapinės indikacijos,
 - 5.2. kontraindikacijos,
 - 5.3. nepageidaujama reakcija (dažnumas ir rimtumo laipsnis),
 - 5.4. specialios atsargumo priemonės, o imunologiniams preparatams — specialios atsargumo priemonės, kurių turi imtis asmenys, dirbantys su tais vaistais ir skiriantys juos pacientams, taip pat ir pacientui skirtos atsargumo priemonės,
 - 5.5. vartojimas nėštumo metu ir maitinant krūtimi,
 - 5.6. sąveika su kitais medikamentais ir kitokios sąveikos formos,
 - 5.7. dozavimas ir vartojimo būdas suaugusiems ir, jei reikia, vaikams,
 - 5.8. perdozavimas (simptomai, neatidėliotinos priemonės, priešnuodžiai),
 - 5.9. specialūs įspėjimai,
 - 5.10. poveikis gebėjimui vairuoti transporto priemonę ar valdyti įrengimus.
6. Farmacinė informacija:
 - 6.1. svarbesni nesuderinamumai,
 - 6.2. trukmė, jei būtina, — paruošus vartoti vaistą arba pirmą kartą atidarius pirminę pakuotę,
 - 6.3. specialios atsargumo priemonės laikant vaistus,
 - 6.4. pirminės pakuotės kilmė ir turinys,
 - 6.5. prirėkus — specialios atsargumo priemonės, susijusios su nepanaudotų vaistų arba iš jų gautų atliekų šalinimu.
7. Leidimo prekiauti vaistu turėtojo vardas arba bendras pavadinimas ir nuolatinis adresas.
8. Radioaktyviems preparatams — detalus vidinio spinduliavimo dozimetrijos aprašas.

9. Radioaktyviems preparatams — papildomos išsamios instrukcijos apie skubiam vartojimui paruoštą preparatą bei šio preparato kokybės kontrolę ir prirėkus — maksimali laikymo trukmė, kai bet koks tarpinis preparatas, toks kaip eliuatas, arba vartoti paruošti vaistai atitinka savo specifikacijas.

12 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių, kad būtų užtikrinta, jog 8 straipsnio 3 dalies h ir i punktuose ir 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunktyje nurodyti dokumentai ir detalūs aprašai prieš juos pateikiant kompetentingoms institucijoms bus parengti reikiamą techninę ir profesinę kvalifikaciją turinčių ekspertų.

2. Ekspertų pareigos pagal jų atitinkamas kvalifikacijas yra šios:

- a) atlikti užduotis pagal atitinkamas jų darbo sritis (analizė, farmakologija bei kiti eksperimentiniai mokslai, klinikiniai tyrimai) ir objektyviai aprašyti gautus rezultatus (kokybinius ir kiekybinius);

- b) aprašyti savo stebėjimus pagal I priedą ir visų pirma išdėstyti poziciją:

- analitiko — ar šie vaistai atitinka deklaruotąją sudėtį, pateikiant įrodymus, kad gamintojas taikė kontrolės būdus,
- farmakologo ar panašios eksperimentinės kompetencijos specialisto — apie vaistų toksiškumą ir pastebėtas farmakologines savybes;
- gydytojo praktiko — ar jis galėjo nustatyti asmens gydymui skirtų vaistų poveikį, kuris atitinka pareiškėjo pagal 8 ir 10 straipsnius pateiktą detalų aprašą, ar paciento organizmas pasisavina vaistus, gydytojo paskirtas dozes, ar yra kokių nors kontraindikacijų ir koks nors nepageidaujama reakcija;

- c) jei būtina, nurodyti priežastis, kodėl naudojama bibliografija, kaip tai numatyta 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunktyje.

3. Ekspertų parengtos išsamios ataskaitos yra pridedamos prie detalios aprašo, kurį pareiškėjas kartu su paraiška pateikia kompetentingoms institucijoms.

2 SKYRIUS

Specifinės nuostatos, taikomos homeopatiniais vaistams

13 straipsnis

1. Valstybės narės užtikrina, kad Bendrijoje gaminami ir į rinką pateikiami homeopatiniai vaistai yra registruojami ar leidžiami

jais prekiauti pagal 14, 15 ir 16 straipsnius, išskyrus atvejus, kai vaistai buvo registruoti ar buvo leista jais prekiauti vadovaujantis nacionaline teise iki 1993 m. gruodžio 31 d. imtinai (nesvarbu, ar po šios datos ši registracija ar leidimas prekiauti buvo iš naujo įvertinti). Kiekviena valstybė narė tinkamai atsižvelgia į kitos valstybės narės anksčiau atliktą registraciją ir leidimus prekiauti.

2. Valstybė narė gali nekurti specialios supaprastintos homeopatinė vaistų registravimo procedūros, kaip numatyta 14 straipsnyje. Apie tai valstybė narė praneša Komisijai. Toji valstybė narė leidžia savo teritorijoje vartoti kitose valstybėse narėse pagal 14 ir 15 straipsnius registruotus homeopatijos vaistus.

14 straipsnis

1. Speciali supaprastinta registravimo procedūra gali būti taikoma tik tiems homeopatinėms vaistams, kurie atitinka šias sąlygas:

- jie yra skirti gerti ar vartoti išoriškai,
- vaisto ženklinime ar kitokioje susijusioje informacijoje nepateikiamos jokios specifinės terapinės indikacijos,
- vaistas pakankamai praskiestas, kad būtų saugus; konkrečiai — tame vaiste negali būti daugiau kaip viena dešimttūkstantoji motininės tinktūros arba daugiau kaip viena šimtoji mažiausios alopatinėje naudojamos dozės veikliųjų sudedamųjų dalių, kurioms esant alopatinėms vaistams reikia pateikti gydytojo receptą.

Registravimo metu valstybės narės nustato vaistų išdavimui taikomą klasifikaciją.

2. 4 straipsnio 4 dalyje, 17 straipsnio 1 dalyje ir 22-26, 112, 116 ir 125 straipsniuose nurodyti kriterijai bei tvarkos taisyklės analogiškai taikomos specialiai supaprastintai homeopatinė vaistų registravimo procedūrai, išskyrus gydymo poveikio įrodymą.

3. Įrodymo dėl gydymo poveikio nereikalaujama homeopatinėms vaistams, registruotiems pagal šio straipsnio 1 dalį, arba tam tikrais atvejais — kuriais buvo leista prekiauti pagal 13 straipsnio 2 dalį.

15 straipsnis

Už vaistų pateikimą į rinką atsakingo asmens pateikta specialaus, supaprastinto registravimo paraiška gali apimti grupę iš tos pačios homeopatinės žaliavos ar žaliavų pagamintų vaistų. Kad būtų

įrodyta visų pirma to gaminio farmacinė kokybė ir paskirų partijų vienuarūšiškumas, prie paraiškos yra pridedami šie dokumentai:

- homeopatinės žaliavos ar žaliavų mokslinis pavadinimas arba kitas farmakopėjoje pateiktas pavadinimas, kartu nurodant įvairius vartojimo būdus, vaistų formą ir skiedimo laipsnį,
- dokumentuotas aprašas, nurodantis, kaip ta homeopatinė žaliava ar žaliavos yra gaunamos ir kontroliuojamos, ir, remiantis atitinkama bibliografija, pagrindžiantis jų homeopatinį pobūdį,
- kiekvienos vaistų formos gamybos ir kontrolės dokumentai ir skiedimo bei potencijavimo būdo aprašas,
- leidimas gaminti vaistą,
- registravimo dokumentų ar leidimų, gautų tam pačiam vaistui kitose valstybėse narėse, kopijos,
- vienas ar daugiau prekybai registruotinų vaistų pirminės ir antrinės pakuotės pavyzdžių arba maketų,
- duomenys apie vaistų stabilumą.

16 straipsnis

1. Homeopatiniai vaistai, išskyrus minimus 14 straipsnio 1 dalyje, yra aprobeuojami ir ženklinami pagal 8, 10 ir 11 straipsnius.

2. Remdamasi valstybėje narėje taikomais homeopatijos principais ir charakteristikomis, toji valstybė narė savo teritorijoje gali nustatyti arba išlaikyti specifines taisykles, taikytinas kitokių nei 14 straipsnio 1 dalyje nurodytų homeopatinė vaistų toksikologiniams ir farmakologiniams bandymams bei klinikinėms tyrimams.

Šiuo atveju toji valstybė narė apie specifines galiojančias taisykles praneša Komisijai.

3. IX dalis taikoma homeopatinėms vaistams, išskyrus nurodytuosius 14 straipsnio 1 dalyje.

3 SKYRIUS

Procedūros, susijusios su leidimų prekiauti išdavimu

17 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog leidimo pateikti vaistą į rinką procedūra būtų baigta per 210 dienų po atitinkamos paraiškos pateikimo.

2. Jei valstybė narė nurodo, kad paraiška išduoti leidimą prekiauti vaistu yra aktyviai nagrinėjama kitoje valstybėje narėje, suinteresuota valstybė narė, norėdama palaukti tos kitos narės pagal 21 straipsnio 4 dalį parengtos įvertinimo ataskaitos, gali nuspręsti nutraukti išsamų paraiškos nagrinėjimą.

Suinteresuota valstybė narė kitoms valstybėms narėms ir pareiškėjui praneša apie savo sprendimą sustabdyti pateiktos paraiškos nagrinėjimą. Kai tik kita valstybė narė baigia tirti paraišką ir priima sprendimą, ji perduoda įvertinimo ataskaitos kopiją suinteresuotai valstybei narei.

18 straipsnis

Tuo atveju, kai pagal 8 straipsnio 3 dalies 1 punktą valstybei narei pranešama, kad kita valstybė narė išdavė leidimą prekiauti vaistu, dėl kurio suinteresuotoje valstybėje narėje buvo pateikta paraiška išduoti leidimą, toji valstybė narė nedelsdama prašo leidimą prekiauti išdavusios valstybės narės perduoti jai 21 straipsnio 4 dalyje nurodytą įvertinimo ataskaitą.

Per 90 dienų nuo įvertinimo ataskaitos gavimo suinteresuota valstybė narė arba pripažįsta pirmosios valstybės narės sprendimą ir juo patvirtintų vaistų charakteristikų santrauką, arba, jei yra pagrindo manyti, kad leidimo prekiauti tais vaistais išdavimas gali sukelti grėsmę žmonių sveikatai, taiko 29-34 straipsniuose nurodytas procedūras.

19 straipsnis

Kad išnagrinėtų pagal 8 straipsnį ir 10 straipsnio 1 dalį pateiktą paraišką, valstybės narės kompetentinga institucija:

- 1) Privalo patikrinti, ar kartu su paraiška pateiktas detalus aprašas atitinka minėtus 8 straipsnį ir 10 straipsnio 1 dalį, ir ištirti, ar leidimo prekiauti vaistu išdavimas atitinka nustatytas sąlygas.
- 2) Vaistus, jų pirmines medžiagas ir pririnkus — tarpinius produktus arba kitas sudedamąsias dalis gali pateikti patikrinti valstybinei laboratorijai arba kitai šia veikla užsiimančiai laboratorijai, kad būtų užtikrinta, jog gamintojo taikomi kontrolės būdai, pagal 8 straipsnio 3 dalies h punktą pateikti prie paraiškos pridėtoje išsamioje informacijoje, yra tinkami.
- 3) Pririnkus gali pareikalauti iš pareiškėjo papildyti prie paraiškos pridėtą detalų aprašą, skirtą 8 straipsnio 3 dalyje ir 10 straipsnio 1 dalyje nurodytiems punkтам. Tuo atveju, kai kompetentinga institucija pasinaudoja šia galimybe, 17 straipsnyje nurodyti laiko terminai nebus taikomi tol, kol bus pateikta reikalaujama papildoma informacija. Šie terminai

netaikomi ir tiek laiko, kiek pareiškėjui tam tikrais atvejais yra reikalinga paaiškinimams žodžiu ar raštu pateikti.

20 straipsnis

Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad:

- a) kompetentingos institucijos patvirtintų, jog trečiųjų šalių vaistų gamintojai ir importuotojai gali užsiimti gamyba, atitinkančia pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą pateiktą detalų aprašą, ir (arba) vykdyti kontrolę, taikydamos metodus, aprašytus pagal 8 straipsnio 3 dalies h punktą pateiktoje išsamioje informacijoje;
- b) kompetentingos institucijos išskirtiniais ir pateisinamais atvejais trečiųjų šalių vaistų gamintojams ir importuotojams leistų, kad tam tikros gamybos ir (arba) kontrolės stadijos, minimos a punkte, būtų vykdomos trečiųjų šalių. Tokiais atvejais kompetentingos institucijos tai taip pat tvirtina paskirtose institucijose.

21 straipsnis

1. Kai išduodamas leidimas prekiauti, tos valstybės narės kompetentingos institucijos praneša leidimo turėtojui apie jos patvirtintą vaistų charakteristikų santrauką.

2. Kompetentingos institucijos imasi visų būtinų priemonių, kad užtikrintų, jog santraukoje pateikta informacija atitinka informaciją, pripažintą išduodant leidimą arba vėliau.

3. Kompetentingos institucijos perduoda Agentūrai leidimo kopiją kartu su vaistų charakteristikų santrauka.

4. Kompetentingos institucijos parengia įvertinimo ataskaitą ir pastabas dėl dokumentų, susijusių su atitinkamų vaistų analitiniais bei farmakologiniais bandymais ir klinikinių tyrimų rezultatais. Įvertinimo ataskaita atnaujinama ir papildoma, kai tik gaunama nauja informacija, kuri turi reikšmės įvertinant tų vaistų kokybę, saugą ir veiksmingumą.

22 straipsnis

Išimtinėmis aplinkybėmis ir pasitarus su pareiškėju, leidimas gali būti išduotas taikant tam tikrus konkrečius įpareigojimus, įskaitant:

- tolesnių tyrimų atlikimas po leidimo išdavimo,
- pranešimas apie žalingą vaisto poveikį.

Išimtiniai sprendimai gali būti priimami tik dėl objektyvių ir įrodomų priežasčių ir yra grindžiami vienu iš I priedo 4 dalies G skirsnyje nurodytų motyvų.

23 straipsnis

Gavęs leidimą prekiauti, jo turėtojas, taikydamas 8 straipsnio 3 dalies d ir h punktuose nurodytus gamybos bei kontrolės būdus, privalo atsižvelgti į mokslo ir technikos pažangą bei įvesti visus pakeitimus, reikalingus, kad vaistai būtų gaminami ir tikrinami naudojantis visuotinai pripažintais moksliniais metodais.

Atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija tvirtina šiuos pakeitimus.

24 straipsnis

Leidimas galioja penkerius metus ir pratęsiamas penkeriems metams, kai leidimo turėtojas pateikia paraišką likus ne mažiau kaip trimis mėnesiais iki leidimo galiojimo pabaigos ir kai kompetentinga institucija apsvaisto dokumentus, kurie pridedami prie detalaus farmakologinio budrumo sistemos duomenų aprašo ir kitą informaciją, susijusią su vaistų kontrole.

25 straipsnis

Leidimas neturi įtakos gamintojo civilinei ir baudžiamajai atsakomybei ir atitinkamais atvejais — leidimo prekiauti vaistu turėtojui.

26 straipsnis

Atsisakoma išduoti leidimą prekiauti vaistu, jei patikrinus 8 straipsnyje ir 10 straipsnio 1 dalyje nurodytą detalų aprašą bei dokumentus paaiškėja, kad:

- a) esant normalioms vartojimo sąlygoms vaistai yra žalingi arba
- b) jų gydomasis poveikis yra nepakankamas, arba pareiškėjas pateikė nepakankamus motyvus; arba
- c) jų kokybinė ir kiekybinė sudėtis neatitinka nurodytosios.

Taip pat atsisakoma išduoti leidimą, jei su paraiška pateiktas detalus aprašas ir dokumentai neatitinka 8 straipsnio ir 10 straipsnio 1 dalies.

*4 SKYRIUS***Abipusis leidimų pripažinimas***27 straipsnis*

1. Kad valstybės narėms būtų lengviau priimti bendrus sprendimus dėl leidimų prekiauti vaistu remiantis moksliniais kokybės,

saugos ir veiksmingumo reikalavimais ir taip įgyvendinti laisvą vaistų judėjimą Bendrijoje, šia direktyva yra įsteigiamas Patentuotų vaistų komitetas, toliau — Komitetas. Jis priklauso Agentūrai.

2. Be kitų Bendrijos teisės aktais Komitetui numatytų įpareigojimų, jis nagrinėja visus klausimus, susijusius su leidimo prekiauti, dėl kurio paraiška jam pateikta pagal šią direktyvą, išdavimu, pakeitimu ar panaikinimu.

3. Komitetas nustato savo darbo tvarkos taisykles.

28 straipsnis

1. Prieš pateikdamas paraišką pripažinti leidimą prekiauti vaistu, leidimo turėtojas valstybei narei, išdavusiai leidimą („leidimą išdavusi valstybė narė“), kuriuo grindžiama paraiška, praneša, kad paraiška teikiama remiantis šia direktyva, ir praneša jai apie visus pirminiuose dokumentuose padarytus papildymus. Toji valstybė narė gali pareikalauti iš pareiškėjo pateikti jai visą detalų aprašą ir dokumentus, būtinus, kad ji galėtų patikrinti, ar pateikti dokumentai yra identiški.

Be to, leidimo turėtojas reikalauja iš leidimą išdavusios valstybės narės parengti vaistų įvertinimo ataskaitą arba prireikus ją atnaujinti ir papildyti per 90 dienų nuo paraiškos pateikimo dienos.

Tuo pačiu metu, kai paraiška pateikiama remiantis 2 dalimi, leidimą išdavusi valstybė narė paraiška suinteresuotai valstybei narei arba valstybėms narėms perduoda įvertinimo ataskaitą.

2. Kad pagal šiame skyriuje nurodytas taisykles vienoje ar keliuose valstybėse narėse būtų pripažintas valstybės narės išduotas leidimas prekiauti vaistu, leidimo turėtojas suinteresuotos valstybės narės arba valstybių narių kompetentingoms institucijoms pateikia paraišką kartu su informacija ir detaliu aprašu, nurodytais 8 straipsnyje, 10 straipsnio 1 dalyje ir 11 straipsnyje. Jis patvirtina, kad dokumentai yra identiški tiems, kuriuos pripažino leidimą išdavusi valstybė narė, arba nurodo visus padarytus papildymus ar pataisas. Pastaruoju atveju jis garantuoja, kad pagal 11 straipsnį jo pateikta vaistų charakteristikų santrauka yra identiška tai, kurią pagal 21 straipsnį pripažino leidimą išdavusi valstybė narė. Be to, jis užtikrina, kad visi reikalaujama tvarka pateikti dokumentai yra identiški.

3. Leidimo turėtojas praneša Agentūrai apie paraišką, informuoja ją apie suinteresuotas valstybes nares ir apie paraiškos pateikimo datą ir nusiunčia jai pirminės valstybės narės suteikto leidimo kopiją. Jis taip pat nusiunčia Agentūrai kiekvieno leidimo, kurį tiems vaistams galėjo suteikti kitos valstybės narės, kopiją ir nurodo, ar šiuo metu kurioje nors kitoje valstybėje narėje yra nagrinėjama kokia nors paraiška dėl leidimo.

4. Išskyrus 29 straipsnio 1 dalyje numatytą išimtinį atvejį, kiekviena valstybė narė per 90 dienų nuo paraiškos ir įvertinimo ataskaitos gavimo dienos pripažįsta valstybės narės išduotą leidimą prekiauti vaistu. Apie tai ji praneša leidimą išdavusiai valstybei narei, kitoms šiuo leidimu suinteresuotoms valstybėms narėms, Agentūrai ir leidimo prekiauti vaistu turėtojiui.

29 straipsnis

1. Kai valstybė narė mano, jog yra priežasčių, dėl kurių leidimas prekiauti vaistu gali kelti grėsmę visuomenės sveikatai, ji nedelsdama praneša apie tai pareiškėjui, pirminį leidimą išdavusiai valstybei narei, visoms kitoms paraiška suinteresuotoms valstybėms narėms ir Agentūrai. Toji valstybė narė išsamiai išdėsto priežastis ir nurodo, kokių veiksmų būtina imtis siekiant pataisyti paraišką.

2. Visos suinteresuotos valstybės narės deda visas pastangas, kad pasiektų susitarimą dėl veiksmų, kurių reikia imtis paraiškos atžvilgiu. Jos suteikia pareiškėjui galimybę žodžiu ar raštu pateikti savo nuomonę. Tačiau jei valstybės narės per 28 straipsnio 4 dalyje nurodytą laikotarpį nepasiekia susitarimo, jos tuoj pat perduoda šį klausimą Agentūrai dėl Komiteto nuomonės apie tvarkos, numatytos 32 straipsnyje, taikymą.

3. Per 28 straipsnio 4 dalyje nurodytą laikotarpį suinteresuotos valstybės narės pateikia Komitetui išsamų pareiškimą tais klausimais, dėl kurių jos neįstengė susitarti, ir nurodo šio jų nesutarimo priežastis. Pareiškėjui pateikiama šios informacijos kopija.

4. Kai tik pareiškėjui pranešama, kad klausimas perduotas Komitetui, jis nedelsdamas perduoda Komitetui informacijos ir detalaus aprašo, nurodytą 28 straipsnio 2 dalyje, kopijas.

30 straipsnis

Jei pagal 8 straipsnį, 10 straipsnio 1 dalį ir 11 straipsnį yra pateiktos kelios paraiškos registruoti tam tikrus vaistus ir valstybės narės priėmė skirtingus sprendimus dėl leidimo prekiauti tais vaistais, jo galiojimo sustabdymo ar panaikinimo, valstybė narė arba Komisija, arba leidimo turėtojas gali perduoti šį klausimą Komitetui dėl 32 straipsnyje numatytos tvarkos taikymo.

Suinteresuota valstybė narė, leidimo prekiauti turėtojas arba Komisija aiškiai suformuluoja Komitetui svarstyti pateiktą klausimą ir tam tikrais atvejais apie tai praneša leidimo turėtojiui.

Valstybė narė ir leidimo turėtojas perduoda Komitetui visą su šiuo klausimu susijusią turimą informaciją.

31 straipsnis

Valstybės narės arba Komisija, arba pareiškėjas, arba leidimo turėtojas tam tikrais atvejais, susijusiais su Bendrijos interesais, gali perduoti Komitetui klausimą dėl tvarkos, numatytos 32 straipsnyje, taikymo prieš priimančią sprendimą dėl paraiškos leisti prekiauti vaistu, leidimo sustabdymo ar jo panaikinimo arba dėl kitų būtinų pakeitimų, susijusių su leidimo terminais, pirmiausia atsižvelgiant į informaciją, gautą pagal IX dalį.

Suinteresuota valstybė narė arba Komisija aiškiai suformuluoja Komitetui svarstyti pateiktą klausimą ir apie tai praneša vaistų leidimo turėtojiui.

Valstybė narė ir leidimo turėtojas perduoda Komitetui visą su šiuo klausimu susijusią turimą informaciją.

32 straipsnis

1. Kai atsižvelgiama į šiame straipsnyje aprašytą tvarką, Komitetas per 90 dienų nuo klausimo perdavimo jam dienos apsveria atitinkamą klausimą ir pateikia pagrįstą nuomonę.

Tačiau kai klausimai perduodami Komitetui pagal 30 ir 31 straipsnius, šis terminas pratęsiamas iki 90 dienų.

Skubos atveju pirmininko siūlymu Komitetas gali sutikti, kad terminas būtų trumpesnis.

2. Kad apsvaistytų klausimą, Komitetas vieną iš savo narių gali paskirti pranešėju. Komitetas taip pat gali paskirti atskirus ekspertus, kurie teiktų jam konsultacijas konkrečiais klausimais. Paskirdamas ekspertus, jis nustato jų užduotis ir jų atlikimo terminus.

3. 29 ir 30 straipsniuose nurodytais atvejais prieš pateikdamas savo nuomonę Komitetas suteikia galimybę leidimo turėtojiui pateikti paaiškinimus raštu arba žodžiu.

31 straipsnyje nurodytu atveju leidimo turėtojas gali būti paprašytas pasiaiškinti žodžiu arba raštu.

Jei Komitetas mano, kad tai tikslinga, jis gali paprašyti kokią nors kitą asmenį jam pateikti su klausimu susijusią informaciją.

Kad suteiktų galimybę leidimo turėtojiui parengti paaiškinimus, Komitetas gali atidėti 1 dalyje nurodytą terminą.

4. Agentūra nedelsdama praneša leidimo turėtojiui Komiteto nuomonę, kad:

— paraiška neatitinka leidimui keliamų reikalavimų, arba

34 straipsnis

— pagal 11 straipsnį pareiškėjo pateikta vaistų charakteristikų santrauka turėtų būti pataisyta, arba

— leidimas turėtų būti suteiktas atsižvelgiant į sąlygas ir į reikalavimus, kurie laikomi pagrindiniais, kad vaistai būtų vartojami saugiai ir veiksmingai, įskaitant farmakologinį budrumą, arba

— leidimo galiojimas turėtų būti sustabdytas, jis turėtų būti pakeistas ar panaikintas.

Per 15 dienų nuo nuomonės gavimo leidimo turėtojas gali raštu pranešti Agentūrai apie savo ketinimą pateikti apeliaciją. Tuo atveju jis per 60 dienų nuo nuomonės gavimo dienos pateikia Agentūrai išsamius motyvus dėl apeliacijos. Per 60 dienų nuo motyvų dėl apeliacijos gavimo dienos Komitetas apsveria, ar reikia iš naujo apvarstyti jo nuomonę, ir su apeliacija susijusios išvados pridedamos prie 5 dalyje minimos įvertinimo ataskaitos.

5. Agentūra per 30 dienų nuo Komiteto galutinės nuomonės priėmimo dienos perduoda ją valstybėms narėms, Komisijai ir leidimo turėtojui, kartu prideda vaistų įvertinimo ataskaitą ir nurodo priežastis, kodėl ji priejo prie tokių išvadų.

Tuo atveju, kai yra nuomonė, kad leidimą reikia išduoti arba leisti toliau naudotis leidimu pateikti atitinkamą vaistą į rinką, kartu su nuomone pateikiami šie dokumentai:

- a) vaistų charakteristikų santraukos projektas, kaip nurodyta 11 straipsnyje;
- b) visos sąlygos, turinčios įtakos leidimui, kaip nurodyta 4 dalyje.

33 straipsnis

Per 30 dienų nuo nuomonės gavimo dienos Komisija, atsižvelgdama į Bendrijos teisės aktus, parengia sprendimo, kurį reikia priimti dėl paraiškos, projektą.

Jei sprendimo projekte numatoma išduoti leidimą prekiauti, pridedami 32 straipsnio 5 dalies a ir b punktuose nurodyti dokumentai.

Jei išimtiniais atvejais sprendimo projektas neatitinka Agentūros nuomonės, Komisija taip pat prideda išsamų priežasčių, kodėl skiriasi nuomonės, paaiškinimą.

Sprendimo projektas perduodamas valstybėms narėms ir pareiškėjui.

1. Galutinis sprendimas dėl paraiškos priimamas remiantis 121 straipsnio 2 dalyje nurodyta tvarka.

2. Pagal 121 straipsnio 1 dalį įsteigto Nuolatinio komiteto tvarkos taisyklės priderinamos prie uždavinių, kuriuos jam priklauso vykdyti pagal šį skyrį.

Šie pataisymai yra:

— išskyrus 33 straipsnio 3 dalyje minimus atvejus, Nuolatinio komiteto nuomonė gaunama raštu,

— kiekvienai valstybei narėi leidžiama ne mažiau kaip per 28 dienas raštu pateikti Komisijai savo pastabas dėl sprendimo projekto,

— kiekviena valstybė narė gali raštu pareikalauti, kad Nuolatinis komitetas apvarstytų sprendimo projektą ir pateiktų išsamius motyvus.

Jei Komisija mano, kad valstybės narės raštu pateiktos pastabos kelia naujus mokslinio ir techninio pobūdžio klausimus, į kuriuos Agentūra, pateikdama savo nuomonę, neatsižvelgė, pirmininkas sustabdo tvarkos vykdymą ir grąžina paraišką Agentūrai vėl apvarstyti.

Komisija, remdamasi 121 straipsnio 2 dalyje nurodyta tvarka, priima nuostatas, reikalingas šiai daliai įgyvendinti.

3. 1 dalyje minimas sprendimas perduodamas šiuo klausimu suinteresuotoms valstybėms narėms ir apie jį pranešama leidimo turėtojui. Valstybės narės suteikia arba panaikina leidimą arba pakeičia leidimo terminus, kad įvykdytų sprendimą per 30 dienų nuo pranešimo apie jį dienos. Apie tai jos praneša Komisijai ir Agentūrai.

35 straipsnis

1. Kiekviena paraiška pakeisti leidimą, kurią pagal šiame skyriuje nustatytas nuostatas pateikė leidimo turėtojas, perduodama visoms anksčiau leidimą prekiauti tais vaistais išdavusioms valstybėms narėms.

Komisija, pasitarusi su Agentūra, priima atitinkamus susitarimus dėl leidimo terminų pakeitimų išnagrinėjimo.

Šie susitarimai aprėpia pranešimų sistemą ar administracinę tvarką, susijusias su nedideliais pakeitimais, ir tiksliai apibrėžia nedidelių pakeitimų sampratą.

Komisija, remdamasi 121 straipsnio 2 dalyje nurodyta tvarka, šiuos susitarimus priima įgyvendinamo reglamento forma.

2. Komisijai pateikto arbitražo atveju 32, 33 ir 34 straipsniuose nurodyta tvarka analogiškai taikoma pakeitimams, padarytiems leidimuose prekiauti.

36 straipsnis

1. Jei valstybė narė mano, kad pakeisti leidimą prekiauti, kuris buvo išduotas pagal šio skyriaus nuostatas, arba sustabdyti jo galiojimą ar jį panaikinti yra būtina, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, nedelsdama perduoda šį klausimą Agentūrai, kad būtų taikoma 32, 33 ir 34 straipsniuose nustatyta tvarka.

2. Nepažeisdama 31 straipsnio nuostatų, išimtiniais atvejais, kai, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, yra būtini skubūs veiksmai, kol nepriimtas galutinis sprendimas, valstybė narė gali sustabdyti leidimą prekiauti vaistu ir uždrausti to vaisto vartojimą jos teritorijoje. Ne vėliau kaip kitą darbo dieną ji praneša Komisijai ir kitoms valstybėms narėms šių veiksmų priežastis.

37 straipsnis

35 ir 36 straipsniai analogiškai taikomi vaistams, kuriuos valstybės narės registravo remdamos Komiteto nuomone, iki 1995 m. sausio 1 d. pateikta pagal Direktyvos 87/22/EEB 4 straipsnį.

38 straipsnis

1. Agentūra kasmet viešai paskelbia šiame skyriuje nurodytų procedūrų vykdymo ataskaitą ir perduoda ją Europos Parlamentui bei Tarybai.

2. Iki 2001 m. sausio 1 d. Komisija viešai paskelbs išsamią šiame skyriuje nurodytų procedūrų vykdymo apžvalgą ir pasiūlys pakeitimus, kurie gali būti reikalingi patobulinant šią tvarką.

Taryba Sutartyje numatytais sąlygomis per vienerius metus nuo Komisijos siūlymo pateikimo dienos priima sprendimą dėl jo.

39 straipsnis

27-34 straipsniuose minimos nuostatos netaikomos 16 straipsnio 2 dalyje minimiems homeopatiniais vaistams.

IV DALIS

GAMYBA IR IMPORTAS

40 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių, kad užtikrintų vaistų gamybą jų teritorijoje pagal galiojančias leidimus. Reikalaujama turėti leidimą verstis vaistų gamyba nepaisant to, kad pagaminti vaistai skirti eksportui.

2. 1 dalyje minimo leidimo reikalaujama ir visai, ir daliai gamybai, ir įvairiems procesams, susijusiems su paskirstymu, pakavimu ir pateikimu.

Tačiau tokio leidimo nereikalaujama vaistų ruošimui, skirstymui, pakavimui ir pateikimui, jei šiuos procesus vaistą ruošiančiose ir išduodančiose valstybėse tik mažmeniniam tiekimui vykdo vaistinėms arba asmenys, turintys teisę ir leidimą šiuos procesus vykdyti valstybėse narėse.

3. 1 dalyje minimo leidimo taip pat reikalaujama importui į valstybę narę iš trečiųjų šalių. Ši dalis ir 118 straipsnis šiam importui taikomi atitinkamai, kaip ir gamybai.

41 straipsnis

Kad gautų leidimą verstis vaistų gamyba, pareiškėjas privalo atitikti šiuos reikalavimus:

- turi nurodyti gamintinus ar importuotinus vaistą ir vaistų formas, taip pat vietą, kur turi būti jie gaminami ir (arba) vykdoma jų kontrolė;
- pirmiau minėtų vaistų gamybai arba importui turi disponuoti tinkamomis ir pakankamai erdvėmis patalpomis, techniniais įrengimais ir kontrolės įranga, kurie atitiktų suinteresuotos valstybės narės nustatytus vaistų gamybos ir kontrolės bei jų laikymo reikalavimus pagal 20 straipsnį;
- turi disponuoti paslaugomis ar bent vienu atsakingu specialistu, kaip nurodyta 48 straipsnyje.

Pareiškėjas kartu su minėta paraiška pateikia detalų aprašą.

42 straipsnis

1. Valstybės narės kompetentinga institucija išduoda leidimą gamybai tik tuo atveju, kai jos atstovams atlikus apklausą įsitikina, kad pagal 41 straipsnį pateiktas detalus aprašas yra tikslus.

2. Norint įsitikinti, kad laikomasi 41 straipsnyje nurodytų reikalavimų, leidimas gali būti išduotas su sąlyga, kad išdavus leidimą arba vėliau bus įgyvendinti tam tikri įpareigojimai.

3. Leidimas išduodamas tik paraiškoje nurodytoms patalpoms ir toje pačioje paraiškoje nurodytiems vaistams ir vaistų formoms.

43 straipsnis

Valstybė narė imasi visų tinkamų priemonių, kad užtikrintų, jog laikotarpis, susijęs su leidimu verstis vaistų gamyba, neviršys 90 dienų nuo tos dienos, kai kompetentinga institucija gavo paraišką.

44 straipsnis

Jei leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas prašo padaryti kurio nors detalaus aprašo pakeitimus, kaip nurodyta 41 straipsnio 1 dalies a ir b punktuose, laiko tarpas, reikalingas su šiuo prašymu susijusiai procedūrai, turi būti ne ilgesnis kaip 30 dienų. Išimtiniais atvejais šis terminas gali būti pratęstas iki 90 dienų.

45 straipsnis

Valstybės narės kompetentinga institucija gali pareikalausti iš pareiškėjo pateikti daugiau informacijos, susijusios su pagal 41 straipsnį pateiktu detaliu aprašu ir 48 straipsnyje nurodytu atsakingu specialistu. Jei suinteresuota institucija naudoja šia teise, 43 ir 44 straipsniuose nurodyti terminai sustabdomi tol, kol pateikiami pareikalauti papildomi duomenys.

46 straipsnis

Leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas vykdo šiuos būtinus įpareigojimus:

- disponuoja darbuotojų, kurie ir gamybos, ir kontrolės srityse atitinka suinteresuotos valstybės narės reikalavimus, paslaugomis;
- disponuoja registruotais vaistais tik pagal suinteresuotos valstybės narės įstatymus;
- iš anksto praneša kompetentingai institucijai apie visus pakeitimus, kuriuos jis norėtų padaryti pagal 41 straipsnį pateiktame detaliame apraše. Bet kuriuo atveju kompetentingai institucijai nedelsiant pranešama, jei netikėtai pakeičiamas 48 straipsnyje nurodytas kvalifikuotas asmuo;
- suteikti galimybę suinteresuotos valstybės narės kompetentingos institucijos atstovams bet kuriuo metu įeiti į patalpas;
- 48 straipsnyje nurodytam kvalifikuotam asmeniui suteikti galimybę atlikti savo pareigas, pavyzdžiui, perduodant jo dispozicijai visas būtinas patalpas;
- laikytis Bendrijos teisės aktuose nurodytų vaistų gerosios gamybos praktikos principų ir gairių.

47 straipsnis

Vaistų geros gamybos praktikos principai ir rekomendacijos, nurodyti 46 straipsnio f dalyje, priimami kaip direktyva laikantis 121 straipsnio 2 dalyje nurodytos tvarkos.

Komisija viešai paskelbs šiuos principus atitinkančias išsamias rekomendacijas ir jas iš naujo apsvartys, kai to prireiks siekiant atsižvelgti į technikos ir mokslo pažangą.

48 straipsnis

1. Valstybė narė imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas nuolat ir nepertraukiamai 49 straipsnyje nurodytomis sąlygomis disponuotų mažiausiai vieno kvalifikuoto asmens, kuris visų pirma yra atsakingas už 51 straipsnyje išdėstytų pareigų vykdymą, paslaugomis.

2. Jei leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas pats atitinka 49 straipsnyje nurodytas sąlygas, jis gali imtis 1 dalyje nurodytos atsakomybės.

49 straipsnis

1. Valstybės narės užtikrina, kad 48 straipsnyje nurodytas kvalifikuotas asmuo atitiktų minimalius 2 ir 3 dalyse nurodytus kvalifikacijos reikalavimus.

2. Kvalifikuotas asmuo turi diplomą, pažymėjimą arba kokią kitą dokumentą, įrodantį, kad kvalifikacija suteikta baigus universitetines studijas arba suinteresuotos valstybės narės pripažintas lygiavertčias studijas, kurios tęsėsi ne mažiau kaip ketverius metus ir tai buvo teorinės bei praktinės studijos tokių mokslo disciplinų: farmacijos, medicinos, veterinarijos, chemijos, farmacinės chemijos ir technologijos, biologijos.

Tačiau minimalios universitetinės studijos gali trukti trejus su puse metų, jei po jų vyksta ne mažiau kaip vienerius metus trunkantis teorinis ir praktinis mokymas, įskaitant ir šešių mėnesių mokymosi viešojoje vaistinėje laikotarpį, kurio baigimas patvirtinamas universitetinio lygio egzamino išlaikymu.

Jei valstybėje narėje yra dvi universitetinių studijų arba dvi studijų programos, valstybės pripažintos adekvачiomis, ir jei vienos jų trukmė yra ilgesnė kaip ketveri metai, o kitos — daugiau kaip treji metai, trejų metų studijos, suteikiančios diplomą, pažymėjimą ar kitokius dokumentus, patvirtinančius oficialią kvalifikaciją, suteikiamą baigus universitetinio lygio arba lygiavertėmis pripažintas studijas, yra laikomos 2 dalyje nurodytą trukmės sąlygą atitinkančiomis tokiu mastu, koku ta valstybė pripažįsta abiejų studijų baigimo diplomų, pažymėjimų ar kitokių oficialią kvalifikaciją patvirtinančių dokumentų lygiavertiškumą.

Šių studijų programa apima teorines ir praktines studijas, susijusias su tokiais būtiniais pagrindiniais dalykais:

- taikomoji fizika,
- bendroji ir neorganinė chemija,

- organinė chemija,
- analitinė chemija,
- farmacinė chemija, įskaitant vaistų analizę,
- bendroji ir taikomoji biochemija (medicininė),
- fiziologija,
- mikrobiologija,
- farmakologija,
- farmacinė technologija,
- toksikologija,
- farmakognozija (mokslas, tiriantis augalinės ir gyvūninės kilmės veikliųjų medžiagų sudėtį ir poveikį).

Šių dalykų studijos turėtų būti suderintos taip, kad suteiktų galimybę suinteresuotam asmeniui atlikti 51 straipsnyje nurodytas pareigas.

Kadangi tam tikri diplomai, pažymėjimai ar kiti pirmojoje pastraipoje minimi oficialią kvalifikaciją patvirtinantys dokumentai neatitinka šioje dalyje nusakytų kriterijų, valstybės narės kompetentingos institucijos užtikrina, kad suinteresuotas asmuo įrodytų, jog jo žinios apie nurodytus dalykus yra tinkamo lygio.

3. Kvalifikuotas asmuo privalo turėti ne mažiau kaip dvejų metų praktikos vienoje ar daugiau įmonių, turinčių leidimą verstis vaistų gamyba, vaistų kokybinės analizės, aktyviųjų medžiagų kiekybinės analizės ir bandymų bei ekspertizių, reikalingų vaistų kokybei užtikrinti, patirtį.

Praktinės patirties trukmė gali būti sumažinta vieneriais metais, jei universitetinės studijos trunka ne mažiau kaip penkerius metus, ir pusantrų metų, jei tos studijos trunka bent šešerius metus.

50 straipsnis

1. Asmuo, 48 straipsnyje nurodyto asmens veikla užsiimantis nuo Direktyvos 75/319/EEB įsigaliojimo dienos kurioje nors valstybėje narėje, bet neatitinkantis 49 straipsnio nuostatų, turi teisę ir toliau užsiimti ta veikla toje valstybėje.

2. Asmuo, turintis diplomą, pažymėjimą ar kitus dokumentus, įrodančius oficialią kvalifikaciją, įgytą baigus universitetines studijas arba tos valstybės narės lygiavertėmis pripažintas studijas, mokslo šakoje, leidžiančioje jam užsiimti 48 straipsnyje nurodyto asmens veikla pagal tos valstybės įstatymus, gali, jei jis pradėjo savo studijas iki 1975 m. gegužės 21 d., būti laikomas

kvalifikuotu asmeniu, galinčiu toje valstybėje atlikti 48 straipsnyje nurodyto asmens pareigas, jeigu jis anksčiau, iki 1985 m. gegužės 21 d., po pranešimo apie šią direktyvą vienoje ar daugiau leidimų verstis vaistų gamyba gavusių įmonių ne mažiau kaip dvejus metus užsiėmė šia veikla: gamybos priežiūra ir (arba) kokybės analize, aktyviųjų medžiagų kiekybine analize ir privalomu testavimu bei tikrinimu tiesiogiai vadovaujant 48 straipsnyje nurodytam asmeniui, siekiant užtikrinti vaistų kokybę.

Jei tas asmuo pirmojoje pastraipoje nurodytą praktinę patirtį yra įgijęs iki 1965 m. gegužės 21 d., reikalaujama, kad prieš pradėdamas šią veiklą jis ką tik būtų atlikęs dar vienerių metų praktiką pagal pirmojoje pastraipoje nurodytas sąlygas.

51 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad 48 straipsnyje nurodytas kvalifikuotas asmuo, nepakenkdamas savo santykiams su leidimo verstis vaistų gamyba turėtoju, atsižvelgiant į 52 straipsnyje nurodytas procedūras, būtų atsakingas garantuojant:

- a) kad tose valstybėse narėse gaminamų vaistų atžvilgiu kiekviena vaistų serija būtų pagaminta ir patikrinta laikantis toje valstybėje narėje galiojančių įstatymų ir pagal leidimo prekiauti reikalavimus;
- b) kad iš trečiųjų valstybių importuojamų vaistų atžvilgiu kiekvienai vaistų serijai importuojančioje valstybėje narėje būtų atliekama visa kokybinė analizė, bent visų aktyviųjų sudedamųjų dalių kiekybinė analizė ir visi kiti bandymai arba patikrinimai, būtini vaistų kokybei užtikrinti pagal leidimo prekiauti reikalavimus.

Valstybėje narėje tokiu būdu patikrinta vaistų serija yra atleidiama nuo kontrolės, jei jie yra importuojami į kitą valstybę narę, pridėnant kvalifikuoto asmens pasirašytus kokybės dokumentus.

2. Valstybė narė gali atleisti atsakingą specialistą nuo atsakomybės už kontrolę iš trečiųjų šalių importuojamiems vaistams, jei su eksportuojančia šalimi Bendrija yra sudariusi atitinkamus susitarimus, siekdama užtikrinti, kad vaistų gamintojas taikytų geros gamybos praktikos reikalavimus, kurie yra bent jau lygiavertiniai Bendrijos nustatytiesiems, taip pat siekdama užtikrinti, kad 1 dalies pirmosios pastraipos b punkte minima kontrolė būtų atlikta eksportuojančioje šalyje.

3. Visais atvejais, ypač kai šie vaistai yra registruojami, kvalifikuotas asmuo registre ar tam pačiam tikslui skirtame atitinkamame dokumente turi patvirtinti, kad kiekviena vaistų serija atitinka šio straipsnio nuostatas. Minėtas registras arba jį atitinkantis dokumentas proceso metu turi būti nuolat atnaujinamas ir turi

pasilikti kompetentingų institucijų darbuotojų dispozicijoje laikotarpiui, nustatytam tos valstybės narės nuostatose, bet jokių būdu ne mažiau kaip penkeriems metams.

52 straipsnis

Valstybė narė užtikrina, kad 48 straipsnyje nurodyto kvalifikuoto asmens pareigos yra atliekamos pritaikant atitinkamas administracines priemones arba priverčiant šiuos asmenis laikytis profesinės etikos taisyklių.

Jei tas asmuo neatlieka savo pareigų, valstybės narės gali laikinai jį atleisti, pradėdamos administracines arba drausmines procedūras.

53 straipsnis

Šios dalies nuostatos taip pat taikomos homeopatiniams vaistams.

V DALIS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

54 straipsnis

Ant vaistų antrinės pakuotės arba, kai antrinės pakuotės nėra, ant pirminės pakuotės yra pateikiami šie duomenys:

- a) vaistų pavadinimas kartu su veikliosios medžiagos pavadinimu, jeigu gaminys turi tik vieną veikliąją medžiagą ir jam sukurtas pavadinimas skiriasi nuo veikliosios medžiagos pavadinimo; jeigu vaistai yra kelių vaistų formų ir (arba) kelių stiprumų, tų vaistų pavadinime gali būti nurodyta jų forma ir (arba) stiprumas (pavyzdžiui, kūdikiams, vaikams, suaugusiems);
- b) veikliųjų medžiagų, pateiktų bendriniais pavadinimais, sąrašas, nurodantis kokybinę ir kiekybinę sudėtį vienai dozavimui arba pagal vartojimo būdą — tam tūriui ar masei;
- c) vaistų forma ir kiekis masės ar tūrio vienetais arba dozuotėmis;
- d) sąrašas pagalbinių medžiagų, kurių veikimas ar poveikis yra žinomas arba nurodytas dokumentuose, paskelbtuose laikantis 65 straipsnio. Tačiau jei tie vaistai yra skirti injekcijoms arba vietiniam vartojimui, arba akims, turi būti nurodomos visos pagalbinės medžiagos;
- e) vartojimo būdas ir, jei reikia, laikymo būdas;
- f) savitas įspėjimas, kad tie vaistai turi būti saugomi nuo vaikų;

- g) savitas įspėjimas, jei jis reikalingas tiems vaistams;
- h) tiksli galutinė tinkamumo vartoti data (mėnuo/metai);
- i) ypatingos laikymo sąlygos, jei tokių esama;
- j) ypatingos atsargumo priemonės, jei vaistai nesuvartojami, arba, jei būtina, jų likučių šalinimo priemonės;
- k) leidimo pateikti vaistą į rinką turėtojo pavadinimas ir adresas;
- l) leidimo pateikti vaistą į rinką numeris;
- m) gamybos serijos (partijos) numeris;
- n) jei vaistai gali būti vartojami savigydy, nurodoma jų vartojimo instrukcija.

55 straipsnis

1. Duomenys, nurodyti 54 ir 62 straipsniuose, turi būti pateikiami ant visų pirminių pakuočių, išskyrus 2 ir 3 dalyse nurodytus atvejus.

2. Ant pirminės lizdinės pakuotės, įdedamos į antrinę pakuotę, atitinkančios 54 ir 62 straipsniuose išvardytus reikalavimus, turi būti pateikiami bent šie duomenys:

- vaistų pavadinimas, kaip nustatyta 54 straipsnio a dalyje,
 - leidimo pateikti vaistą į rinką turėtojo pavadinimas ir adresas,
 - tinkamumo vartoti pabaigos data,
 - gamybos serijos (partijos) numeris.
3. Kai ant mažų pirminių pakuočių negalima sutalpinti 54 ir 62 straipsniuose išvardytų duomenų, turi būti pateikiami bent šie duomenys:
- vaistų pavadinimas ir, jeigu būtina, stiprumas bei davimo būdas,
 - vartojimo būdas,
 - tinkamumo vartoti pabaigos data,
 - gamybos serijos (partijos) numeris,
 - vaistų masė, tūriu ar vienetais išreikštas kiekis.

56 straipsnis

54, 55 ir 62 straipsniuose nurodyti duomenys turi būti lengvai skaitomi, aiškiai suprantami ir neištrinami.

57 straipsnis

Nepaisant 60 straipsnio, valstybės narės gali pareikalauti naudoti tam tikras ženklinimo formas, kad būtų galima nurodyti:

- vaistų kainą,
- socialinio draudimo organizacijų kompensavimo sąlygas,
- išdavimo pacientui teisinį statusą pagal VI dalį,
- identifikavimą ir tapatumą.

58 straipsnis

Informacinis lapelis vartotojams informuoti privalo būti įdėtas į visų vaistų pakuotes, išskyrus tuos atvejus, kai visa 59 ir 62 straipsniuose reikalaujama informacija yra pateikiama ant antrinės ar pirminės pakuotės.

59 straipsnis

1. Informacinis lapelis privalo būti sudarytas pagal vaistų charakteristikų santrauką tokia tvarka:

a) tiems vaistams atpažinti:

- vaistų pavadinimas kartu su veikliosios medžiagos pavadinimu, jeigu vaistai turi tik vieną veikliąją medžiagą ir jiems sugalvotas pavadinimas skiriasi nuo veikliosios medžiagos pavadinimo. Jeigu vaistai yra kelių vaistų formų ir (arba) kelių stiprumų, tų vaistų pavadinime turi būti nurodyta jų forma ir (arba) stiprumas (pavyzdžiui, kūdikiams, vaikams, suaugusiems),
- visų veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų sąrašas, pateiktas bendriniais pavadinimais bei nurodantis kokybinę sudėtį, ir sąrašas veikliųjų medžiagų, pateiktas bendriniais pavadinimais, nurodantis kiekybinę sudėtį kiekvienai vaistų pakuotei,
- vaistų forma ir kiekis, išreikštas masės ar tūrio vienetais arba vaistų pakuotėje esančiu dozavimu,
- farmakoterapinė grupė arba veikimo pobūdis pacientui lengvai suprantamais žodžiais,
- leidimo pateikti vaistą į rinką turėtojo ir gamintojo pavadinimas bei adresas;

b) terapinės indikacijos;

c) informacija, kurią reikia žinoti prieš pradėdant vartoti tuos vaistus:

- kontraindikacijos;
- atitinkamos atsargumo priemonės vartojant,
- sąveikos su kitais vaistais (vaistiniai preparatai) formos ir kitokios sąveikos formos (pavyzdžiui, su alkoholiu, tabaku, maisto produktais), kurios gali turėti poveikio tų vaistų veikimui,
- specialūs įspėjimai.

Šiame sąrašė turi būti:

- atsižvelgiama į tam tikrų vartotojų kategorijų konkrečią būklę (pavyzdžiui, vaikai, nėščios ar krūtimi maitinančios moterys, senyvi žmonės, specifinę patologiją turintys asmenys),
- paminimi, jeigu reikia, potencialūs poveikiai gebėjimui vairuoti transporto priemones ar valdyti įrengimus,
- išsamiai išvardijamos tos pagalbinės medžiagos, apie kurias svarbu žinoti saugiai ir veiksmingai vartojant vaistą ir kurios yra įrašytos į rekomendacijas, paskelbtas vado-vaujantis 65 straipsniu;

d) būtini ir įprasti nurodymai dėl tinkamo vaistų vartojimo, visų pirma:

- dozavimas,
- vartojimo būdas ir, jei reikia, laikymo būdas,
- vartojimo dažnis, jei reikia, konkretūs nurodymai, kada tie vaistai gali ar turi būti vartojami,
- ir, atsižvelgiant į tų vaistų pobūdį:
- gydymo trukmė, jeigu ji turėtų būti ribojama,
- veiksmas, kurių reikia imtis perdozavimo atveju (pavyzdžiui, simptomai, neatidėliotinos priemonės),
- kaip elgtis nepavartojus vienos ar kelių dozių,
- jei reikia, rizikos nurodymas nustojus vartoti vaistus;

e) aprašymas žalingo poveikio, kuris gali atsirasti įprastai vartojant tuos vaistus, ir, jei reikia, veiksmas, kurių būtina imtis tokiu atveju. Pacientas turėtų būti aiškiai raginamas savo

gydytojui arba vaistininkui pranešti apie šiame lapelyje nepaminėtą žalingą poveikį;

f) nuoroda į etiketėje nurodytą tinkamumo vartoti pabaigos datą, pateikiant:

- išpėjimą, jog negalima šių vaistų vartoti po šios datos,
- prireikus — specialias atsargumo priemones laikant vaistus,
- jei būtina, išpėjimą dėl tam tikrų aiškiai matomų gedimo požymių;

g) data, kada tas informacinis lapelis paskutinį kartą buvo pataisytas.

2. Nepaisant 1 dalies b punkto, kompetentinga institucija gali nutarti, kad tam tikros terapinės indikacijos informaciniame lapelyje neturėtų būti minimos tais atvejais, kai dėl tokios informacijos skleidimo pacientui galėtų atsirasti didelių nepatogumų.

60 straipsnis

Valstybės narės negali uždrausti ar trukdyti pateikti vaistus į rinką savo teritorijoje dėl ženklinimo ar informacinio lapelio, jeigu jie atitinka šios dalies reikalavimus.

61 straipsnis

1. Vienas ar daugiau vaistų antrinės pakuotės ir pirminės pakuotės pavyzdžių arba natūralaus dydžio maketų kartu su informacinio lapelio projektu yra pateikiami institucijai, kuri turi kompetenciją išduoti leidimą prekiauti, kai tokio leidimo yra prašoma.

2. Kompetentinga institucija atsisako išduoti leidimą prekiauti vaistu, jeigu ženklinimas ar informacinis lapelis neatitinka šios dalies nuostatų arba jei jie neatitinka vaistų charakteristikų santraukos duomenų.

3. Visi siūlomi pakeitimai koku nors šios dalies reglamentuojamu ženklinimo ar informacinio lapelio aspektu ir nesusiję su vaistų charakteristikų santrauka yra pateikiami kompetentingai institucijai, atsakingai už leidimo prekiauti vaistu išdavimą. Jei ta kompetentinga institucija per 90 dienų po šios paraiškos padavimo neprieštaravo siūlomam pakeitimui, pareiškėjas gali daryti tą pakeitimą.

4. Tai, kad kompetentinga institucija neatsisako išduoti leidimo prekiauti vaistu pagal 2 dalį ar leisti daryti ženklinimo ar informacinio lapelio keitimą pagal 3 dalį, nekeičia gamintojo arba atitinkamai leidimo prekiauti vaistu turėtojo bendros teisinės atsakomybės.

62 straipsnis

Ant antrinės pakuotės ir informaciniame lapelyje gali būti pateikiami simboliai arba piktogramos, skirtos paaiškinti tam tikrai 54 straipsnyje ir 59 straipsnio 1 dalyje minėtai informacijai ir bet kuriai kitai informacijai, suderintai su vaistų charakteristikų santrauka, jeigu ji yra naudinga švietimui sveikatos klausimais ir neturi jokių reklaminio pobūdžio elementų.

63 straipsnis

1. 54, 59 ir 62 straipsniuose išvardyti ženklinimo duomenys yra pateikiami tos valstybės narės, kurioje tie vaistai yra registruojami oficialiąja kalba arba oficialiosiomis kalbomis.

Pirmasis papunktis leidžia, kad šie duomenys būtų pateikti keliomis kalbomis, jeigu visomis kalbomis yra pateikiami tie patys duomenys.

2. Informacinis lapelis turi būti parašytas vartotojui suprantamais žodžiais ir būti aiškiai perskaitomas valstybės narės, kurioje tie vaistai yra pateikiami į rinką, oficialiąja kalba ar oficialiosiomis kalbomis.

Pirmasis papunktis nedraudžia, kad tas informacinis lapelis būtų išspausdintas keliomis kalbomis, jeigu visomis kalbomis yra pateikiama ta pati informacija.

3. Kompetentingos institucijos gali daryti išimtį tam tikrų vaistų ženklinimui ir informaciniams lapeliams ir nereikalauti, kad būtų pateikiami tam tikri duomenys ir kad lapeliai būtų spausdinami valstybės narės, kurioje tie vaistai yra pateikiami į rinką, oficialiąja kalba ar kalbomis, kai tie vaistai nėra skirti pacientui pačiam vartoti be gydytojo priežiūros.

64 straipsnis

Kai šio skyriaus nuostatų nesilaikoma, ir išpėjimas, įteiktas suinteresuotam asmeniui, lieka be atgarsio, valstybių narių kompetentingos institucijos gali sustabdyti vaistų leidimą prekiauti, kol tų vaistų ženklinimas ir informacinis lapelis nebus sutvarkyti taip, kad atitiktų šios dalies reikalavimus.

65 straipsnis

Prireikus Komisija paskelbia rekomendacijas, visų pirma reglamentuojančias:

- tam tikrų specialių išpėjimų tam tikroms vaistų kategorijoms formulavimą,
- su savigyda susijusias konkrečias informacijos reikmes,
- ženklinimo ir informacinio lapelio duomenų skaitomumą,

- vaistų identifikavimo ir pirmumo nustatymo būdus,
- sąrašą pagalbinių medžiagų, kurios turi būti specialiai nurodomos vaistų ženklime, ir tai, kaip šios pagalbinės medžiagos turi būti nurodomos.

Šios rekomendacijos turi būti priimamos valstybėms narėms skirtos direktyvos forma pagal 121 straipsnio 2 dalyje nustatytą tvarką.

66 straipsnis

1. Vaistų, kurių sudėtyje yra radionuklidų, antrinė pakuotė bei dėklas ženklina pagal Tarptautinės atominės energetikos agentūros radioaktyviųjų medžiagų saugaus transportavimo reglamentą. Be to, ženklinimas turi atitikti 2 ir 3 dalyse nurodytas nuostatas.

2. Etiketėje ant apsauginio dėklo nurodomi direktyvos 54 straipsnyje minimi duomenys. Be to, ant apsauginio dėklo esančioje etiketėje išsamiai paaiškinami ant buteliuko nurodyti kodai, taip pat tam tikrais atvejais — nustatytam laikui ir datai nurodomas vienos dozės arba vieno buteliuko radioaktyvumas bei kapsulių skaičius, o jeigu tai skystis, — mililitrų kiekis talpoje.

3. Buteliuko etiketėje pateikiama tokia informacija:

- vaistų pavadinimas arba kodas, tarp jų ir radioaktyviojo izotopo pavadinimas arba cheminis simbolis,
- vaistų serijos (partijos) numeris ir galiojimo data,
- tarptautinis radioaktyvumą žymintis simbolis,
- gamintojo pavadinimas,
- radioaktyvumo kiekis, minimas 2 dalyje.

67 straipsnis

Kompetentinga institucija užtikrina, kad radioaktyviųjų preparatų radionuklidų generatorių, rinkinių ar pirmtakų pakuotėje būtų įdėta išsami instrukcija. Instrukcijoje pateiktas tekstas parengiamas pagal 59 straipsnio nuostatas. Be to, instrukcijoje turi būti nurodytos atsargumo priemonės, kurių ruošdamas bei skirdamas preparatą privalo imtis tas, kuris jį paruošia, bei pacientas, taip pat specialios atsargumo priemonės, kurių reikia imtis sunaikinant pakuotę su nesuvartotu jos turiniu.

68 straipsnis

Nepažeidžiant 69 straipsnio nuostatų, homeopatiniai vaistai ženklina pagal šioje dalyje nurodytas nuostatas ir yra atpažįstami pagal jų homeopatinio pobūdžio aiškios ir įskaitomos formos nuorodą ant jų etikečių.

69 straipsnis

1. Be aiškaus žymėjimo užrašu „homeopatiniai vaistai“, 14 straipsnio 1 dalyje nurodytų vaistų etiketėse ir, kur galima, informaciniuose lapeliuose yra pateikiama tik ši informacija:

- mokslinis žaliavos (-ų) pavadinimas (-ai) ir skiedimo laipsnis pagal 1 straipsnio 5 dalį naudojant farmakopėjos simbolius,
- asmens, turinčio leidimą prekiauti vaistu, ir tam tikrais atvejais — gamintojo pavadinimas ir adresas,
- vartojimo būdas ir, jei reikia, laikymo būdas,
- tiksli tinkamumo vartoti pabaigos data (mėnuo, metai),
- vaistų forma,
- kiekis, skirtas parduoti,
- specialios atsargumo priemonės laikant vaistus, jei tokių reikia,
- specialūs išpėjimai, jei reikia,
- gamybos serijos numeris,
- registracijos numeris,
- užrašas „homeopatiniai vaistai be patvirtintų terapinių indikacijų“,
- išpėjimas vartotojui konsultuotis su gydytoju, jei per šio vaistų vartojimo laiką simptomai išlieka.

2. Nepaisydamos šio straipsnio 1 dalies, valstybės narės gali reikalauti vartoti tam tikrus ženklavimo tipus, kad būtų nurodyta:

- šių vaistų kaina,
- socialinio draudimo organizacijų apmokėjimo kompensavimo sąlygos.

VI DALIS

VAISTŲ KLASIFIKAVIMAS

70 straipsnis

1. Išduodamos leidimą prekiauti vaistais, kompetentingos institucijos skirsto juos į:

- receptinius vaistus,
- vaistus be recepto.

Šiuo tikslu taikomi 71 straipsnio 1 dalyje išdėstyti kriterijai.

2. Receptinius vaistus kompetentingos institucijos gali skirstyti į grupes ir pogrupius. Tuo atveju jos nurodo tokį skirstymą:

- a) vaistai, gaunami pagal receptus vienkartiniam skyrimui ar receptus ilgalaikiam skyrimui;
- b) vaistai, kuriems gauti reikia specialaus gydytojo recepto;
- c) vaistai, gaunami pagal gydytojo receptus, kurių išrašymas ribojamas ir kurie skirti naudoti tiksliai specializuotose medicinos srityse.

71 straipsnis

1. Vaistams gauti gydytojo receptas reikalingas, jeigu jie:

- gali sukelti pavojų sveikatai tiesiogiai ar netiesiogiai, netgi tinkamai vartojami, jeigu tai daroma be gydytojo priežiūros, arba
- yra dažnai ir labai dideliu mastu vartojami netinkamai, ir dėl to gali kelti tiesioginį ar netiesioginį pavojų žmonių sveikatai, arba
- turi medžiagų ar preparatų, kurių veikimas ir (arba) nepageidaujama reakcija reikalauja tolesnio tyrimo, arba
- paprastai gydytojo yra išrašomi vartoti parenteraliai.

2. Valstybės narės, nustatydamos vaistų, kuriems gauti reikia specialaus gydytojo recepto, pogrupį, atsižvelgia į šiuos veiksnius:

- ar tie vaistai turi neleistiną kiekį medžiagos, kuri, kaip apibrėžta galiojančiose tarptautinėse konvencijose (Jungtinių Tautų 1961 ir 1971 m. konvencijos), priskiriama narkotinėms ar psichotropinėms medžiagoms,
- ar tie vaistai, netinkamai vartojami, kelia rimtą pavojų atsirasti piktnaudžiavimui, skatinančiam liguistą potraukį ar panaudojimą nelegaliems tikslams,
- ar tie vaistai turi medžiagos, kuri dėl savo naujumo ar savybių galėtų priklausyti antrojoje pastraipoje minimai grupei, dėl kurios reikia imtis išankstinių atsargumo priemonių.

3. Valstybės narės, nustatydamos vaistų, kuriems gauti reikia gydytojo specialaus recepto, pakategorę, atsižvelgia į šiuos veiksnius:

- ar tie vaistai dėl savo farmacinių ypatybių, naujumo ar visuomenės sveikatos interesų yra vartojami gydymui tiksliai ligoninėje,
- ar tie vaistai yra vartojami gydyti ligai, kuri turi būti diagnozuojama ligoninėje arba įstaigose, turinčiose atitinkamą diagnostikos įrangą, nors toliau jie gali būti vartojami ir kitomis sąlygomis,
- ar tie vaistai yra skirti ambulatorinio gydymo įstaigų pacientams, bet juos vartojant gali atsirasti labai rimtas nepageidaujama reakcija, dėl to reikalingas specialisto receptas ir speciali priežiūra gydymo metu.

4. Kompetentinga institucija gali atsisakyti taikyti 1, 2 ir 3 dalis, atsižvelgdama į:

- a) didžiausią vienkartinę dozę, didžiausią dienos dozę, stiprumą, vaistų formą, tam tikrus pakuotės tipus ir (arba)
- b) kitas jos konkrečiai nustatytas vartojimo aplinkybes.

5. Jei kompetentinga institucija neskirsto vaistų į 70 straipsnio 2 dalyje nurodytus pogrupius, ji vis tiek atsižvelgia į šio straipsnio 2 ir 3 dalis, nustatydamas, ar tokie vaistai yra priskiriami receptiniams vaistams.

72 straipsnis

Vaistai, kuriems nereikia recepto, tai tokie vaistai, kurie neatitinka 71 straipsnyje išvardytų kriterijų.

73 straipsnis

Kompetentingos institucijos sudaro vaistų, kuriems gauti jos teritorijoje reikia gydytojo recepto, sąrašą ir prireikus konkrečiai nurodo klasifikacijos kategoriją. Šį sąrašą jos kasmet atnaujina.

74 straipsnis

Kas penkerius metus pratęsdamos leidimą prekiauti vaistu arba gavusios naujų faktų, kompetentingos institucijos nagrinėja ir atitinkamu būdu, taikydamos 71 straipsnyje išvardytus kriterijus, pataiso vaistų klasifikaciją.

75 straipsnis

Kiekvienais metais valstybės narės praneša Komisijai ir kitoms valstybėms narėms apie pakeitimus, kuriuos jos yra padariusios 73 straipsnyje minimame sąraše.

VII DALIS

VAISTŲ DIDMENINIS PLATINIMAS

76 straipsnis

Nepažeisdamos 6 straipsnio, valstybės narės imasi visų reikiamų veiksmų, kad užtikrintų, jog jų teritorijoje būtų platinami tik tie vaistai, kuriems pagal Bendrijos teisę buvo išduotas leidimas prekiauti vaistu.

77 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad vaistų didmeniniam platinimui reikia turėti leidimą vaistų didmenininko veikla, kuriame nurodoma vietovė, kurioje jis galioja.

2. Jei asmenys, turintys leidimą prekiauti vaistais arba teisę tiekti vaistus visuomenei, taip pat gali pagal nacionalinę teisę verstis didmenininko veikla, tokiems asmenims reikia turėti 1 dalyje nurodytą leidimą.

3. Leidimo verstis vaistų gamyba turėjimas apima leidimą verstis didmenine vaistų prekyba, kuriems tas leidimas išduotas. Leidimo verstis vaistų didmenininko veikla turėjimas neatleidžia nuo prievolės turėti leidimą verstis vaistų gamyba ir laikytis tuo atžvilgiu nustatytų sąlygų netgi tais atvejais, kai gamyba ar importas yra nepagrindinė veikla.

4. Komisijai arba bet kuriai valstybei narei pareikalavus valstybės narės pateikia visą reikalaujamą informaciją apie atskirus leidimus, kuriuos jos yra išdavusios pagal 1 dalį.

5. Atsakomybė už asmenų ir įstaigų, turinčių leidimą verstis vaistų didmenininko veikla, patikrinimus ir jų patalpų inspekciją tenka tą leidimą išdavusiai valstybei narei.

6. Valstybė narė, išdavusi 1 dalyje nurodytą leidimą, laikinai panaikina arba panaikina tą leidimą, jeigu nebesilaikoma leidimo sąlygų. Apie tai ji nedelsdama praneša kitoms valstybėms narėms ir Komisijai.

7. Jeigu valstybė narė mano, kad juridinis asmuo, turintis kitos valstybės narės pagal 1 dalį išduotą leidimą, nesilaiko arba nebesilaiko leidimo suteikimo sąlygų, ji nedelsdama informuoja Komisiją ir tą kitą suinteresuotą valstybę narę. Pastaroji imasi reikalingų

priemonių ir Komisiją bei pirmąją valstybę narę informuoja apie priimtus sprendimus bei tų sprendimų pagrindimą.

78 straipsnis

Valstybės narės užtikrina, kad terminas, skirtas leidimo verstis vaistų didmenininko veikla paraiškai išnagrinėti, neviršytų 90 dienų nuo tos dienos, kada atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija tą paraišką gauna.

Esant reikalui kompetentinga institucija gali pareikalauti iš pareiškėjo pateikti visą reikalingą informaciją, susijusią su leidimo gavimo sąlygomis. Tai institucijai pasinaudojus šia galimybe, pirmojoje pastraipoje nurodytas terminas yra laikinai sustabdomas, kol bus pateikti reikalingi papildomi duomenys.

79 straipsnis

Kad gautų leidimą verstis vaistų didmenininko veikla, pareiškėjai turi atitikti šiuos būtinus reikalavimus:

- jie privalo turėti tinkamas ir reikiamas patalpas, įrengimus ir įrangą, kad galėtų užtikrinti deramą vaistų laikymą ir platinimą;
- jie privalo turėti darbuotojų ir visų pirma atsakingą specialistą, atitinkantį tos valstybės narės įstatymų nustatytas sąlygas;
- jie privalo išsipareigoti vykdyti prievoles, kurios jiems tenka pagal 80 straipsnio sąlygas.

80 straipsnis

Leidimo verstis vaistų didmenininko veikla turėtojai turi vykdyti šiuos būtinus reikalavimus:

- jie privalo užtikrinti, kad 79 straipsnio a punkte nurodytos patalpos, įrengimai ir įranga bet koku metu būtų prieinami kontroliuojančioms institucijoms;
- jie turi jiems tiekiamus vaistą gauti tikrai iš asmenų, kurie patys turi leidimą verstis vaistų didmenininko veikla arba kurie yra atleisti nuo tokio leidimo gavimo pagal 77 straipsnio 3 dalies sąlygas;
- jie turi tiekti vaistą tikrai asmenims, kurie patys turi leidimą verstis vaistų didmenininko veikla arba kurie turi leidimą ar teisę toje valstybėje narėje tiekti vaistą visuomenei;

- d) jie turi turėti neatidėliotinų veiksmų planą, kuris užtikrintų veiksmingą bet kokio vaistų pašalinimo iš rinkos įgyvendinimą, vykdomą kompetentingos institucijos įsakymu arba atliekamą bendradarbiaujant su tų vaistų gamintoju ar leidimo prekiauti vaistu turėtoju;
- e) jie turi saugoti ir tvarkyti dokumentus pirkimo/pardavimo sąskaitų-faktūrų forma, arba kompiuteryje, arba kokia nors kita forma, teikiančia apie bet kurią gautų ar išsiųstų vaistų operaciją šią minimalią informaciją:
- data,
 - vaistų pavadinimas,
 - gautas arba išsiųstas kiekis,
 - tiekėjo arba prireikus — krovinio gavėjo pavadinimas ir adresas;
- f) jie turi saugoti ir tvarkyti e punkte nurodytus dokumentus, kad juos penkerius metus galėtų gauti kompetentinga institucija;
- g) jie turi laikytis 84 straipsnyje nurodytų geros vaistų platinimo praktikos principų ir nuostatų.

81 straipsnis

Tiekiant vaistus vaistinėms ir juridiniams asmenims (įmonėms), kurie turi leidimą arba teisę tiekti vaistą visuomenei, valstybės narės leidimai užsiimti vaistų didmeniniu platinimu turėtoji, kuriam tą leidimą išdavė kita valstybė narė, netaiko jokių prievolių, ypač viešosios paslaugos prievolių, griežtesnių negu tos, kurias ji taiko asmenims, kuriems jos pačios yra išdavusios leidimus verstis atitinkama veikla.

Be to, minėtos prievolės, laikantis Sutarties, turėtų būti pagrįstos kaip būtinos visuomenės sveikatos apsaugai ir atitikti tokios apsaugos tikslus.

82 straipsnis

Prie visų vaistų, tiekiamų juridiniam asmeniui, turinčiam leidimą ar teisę tiekti vaistą visuomenei toje valstybėje narėje, leidimą turintis didmenininkas turi pridėti dokumentą, kuris leistų nustatyti:

- datą,
- vaistų pavadinimą ir vaistų formą,
- pateiktą kiekį,
- tiekėjo arba krovinio siuntėjo pavadinimą ir adresą.

Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių užtikrinti, kad asmenys, turintys leidimą ar teisę tiekti vaistą visuomenei, galėtų pateikti informaciją, pagal kurią būtų galima atsekti vaistų kilmę ir nustatyti jo tiekėją.

83 straipsnis

Šios dalies nuostatos neužkerta kelio taikyti valstybių narių nustatytus griežtesnius reikalavimus didmeniniam platinimui:

- narkotinių ar psichotropinių medžiagų jų teritorijoje,
- kraujo preparatų,
- imunologinių vaistų,
- radioaktyviųjų preparatų.

84 straipsnis

Komisija paskelbia geros platinimo praktikos rekomendacijas. Šiuo tikslu ji konsultuojasi su Patentuotų vaistų komitetu ir Farmacijos komitetu, įsteigtu Tarybos sprendimu 75/320/EEB (¹).

85 straipsnis

Šios dalies nuostatos taikomos homeopatiniais vaistams, išskyrus nuostatas, minimas 14 straipsnio 1 dalyje.

VIII DALIS

REKLAMA

86 straipsnis

1. Šioje dalyje vaistų reklama — tai bet kokia forma teikiama informaciją apie vaistus, einant į žmonių namus ar įstaigas, pirkėjų paieškos veiklą ar siūlomas paskatas, skatinančias vaistų skyrimą, tiekimą, pardavimą ar vartojimą, ypač:

- vaistų reklamą visuomenei,
- vaistų reklamą asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti,
- prekybos vaistais atstovų apsilankymą pas asmenis, turinčius teisę juos paskirti,
- vaistų pavyzdžių tiekimą,

(¹) OL L 187, 1975 6 9, p. 23.

- skatinimą paskirti arba tiekti vaistą duodant, siūlant ar žadant dovanas, asmeninę naudą ar apdovanojimus pinigais ar natūra, išskyrus tuos atvejus, kai tų paskatų vertė yra minima-li,
 - reklaminių renginių, kuriuose dalyvauja asmenys, turintys teisę paskirti arba tiekti vaistus, finansinį rėmimą,
 - mokslinių konferencijų, kuriose dalyvauja asmenys, turintys teisę paskirti ar tiekti vaistus, finansinį rėmimą ir ypač tokių asmenų kelionės bei apgyvendinimo išlaidų, susijusių su jų dalyvavimu tokiuose renginiuose, apmokėjimą.
2. Ši dalis nereglamentuoja:
- vaistų ženklinimo ir kartu su pakuote pateikiamų informacinių lapelių, kuriems yra taikomos V dalies nuostatos,
 - susirašinėjimo, kurio dalį gali sudaryti nereklaminio pobūdžio medžiaga, būtina atsakant į specifinius klausimus apie konkrečius vaistus,
 - dalykinių ir informacinių skelbimų bei rekomendacinės medžiagos, susijusios, pavyzdžiui, su pranešimais apie pakuotės pakeitimą, išpėjimais apie žalingą poveikį, kuris yra vaistų vartojimo bendrų atsargumo priemonių dalis, prekybos katalogų ir kainoraščių, jei juose nėra teiginių apie vaistų savybes,
 - teiginių, susijusių su žmonių sveikata ar ligomis, jei juose nėra net tiesioginės nuorodos į vaistus.

87 straipsnis

1. Valstybės narės draudžia bet kokių vaistų, kuriems pagal Bendrijos teisę nebuvo išduotas leidimas prekiauti vaistu, reklamą.
2. Visose vaistų reklamos dalyse pateikiama informacija privalo atitikti santraukoje pateiktą vaistų savybių aprašymą.
3. Vaistų reklama:
 - skatina protingai vartoti vaistus, pristatydama juos objektyviai ir nepervertindama jų savybių,
 - nėra klaidinanti.

88 straipsnis

1. Valstybės narės draudžia reklamuoti visuomenei vaistus:
 - kuriuos galima įsigyti tik su receptu pagal VI antraštinę dalį,
 - kurie turi psichotropinių ar narkotinių medžiagų, išvardytų Jungtinių Tautų 1961 ir 1971 m. konvencijose,

- kurių negalima reklamuoti visuomenei pagal 2 dalies antrąją pastraipą.

2. Visuomenei galima reklamuoti vaistus, kuriuos dėl jų sudėties ir paskirties galima be gydytojo nurodymo vartoti diagnozei nustatyti arba gydymui skirti ar stebėti, jei reikia, patarus vaistininkui.

Valstybės narės draudžia visuomenei skirtoje reklamoje minėti tokias terapines indikacijas kaip:

- tuberkuliozė,
- lytiškai plintančios ligos,
- kitos sunkios infekcinės ligos,
- vėžinės ir kitos navikinės ligos,
- lėtinė nemiga,
- diabetas ir kitos medžiagų apykaitos ligos.

3. Valstybės narės gali uždrausti savo teritorijoje reklamuoti visuomenei vaistus, kurių kaina gali būti kompensuojama.

4. 1 dalyje minimas draudimas netaikomas šios pramonės vykdomoms skiepijimo kampanijoms, kurias leidžia valstybių narių kompetentingos institucijos.

5. 1 dalyje nurodytas draudimas taikomas nepažeidžiant Direktyvos 89/552/EEB 14 straipsnio.

6. Valstybės narės draudžia tiesioginį šios pramonės organizuojamą vaistų platinimą visuomenei reklamos tikslais. Tačiau ypatingais atvejais jos gali leisti tokį platinimą dėl kitų priežasčių.

89 straipsnis

1. Nepažeidžiant 88 straipsnio, bet kokia visuomenei skirta vaistų reklama:

- a) pateikiama tokiu būdu, kad būtų aišku, jog skelbiama informacija yra reklama ir pristatomas produktas yra vaistai;
- b) pateikia tokią būtiną informaciją:
 - vaistų pavadinimą, taip pat bendrąjį pavadinimą, jei vaistuose yra tik viena veiklioji medžiaga,

- būtiną informaciją apie teisingą vaistų vartojimą,
- aiškų ir įskaitomą raginimą atidžiai perskaityti instrukciją, kuri pateikiama informaciniame lapelyje arba yra išspausdinta ant išorinės pakuotės dalies.

2. Valstybės narės gali nuspręsti, kad, nepaisant 1 dalies nuostatų, reklamuojant vaistą visuomenei galima nurodyti tik vaistų pavadinimą, jei apie tokius vaistus norima tik priminti.

90 straipsnis

Reklamuojant vaistą visuomenei nepateikiama informacija, kuri:

- a) sudaro įspūdį, kad nebūtina gydytojo konsultacija ar operacija, ypač nurodant diagnozę ar siūlant gydymui vaistų įsigyti paštu;
- b) teigia, kad vartojant vaistą garantuojamas jų poveikis, nėra žalingo poveikio arba kad jie veikia geriau ar taip pat kaip kitas gydymo būdas arba vaistai;
- c) teigia, kad vartojant vaistą gali pagerėti sveikata;
- d) teigia, kad jei vaistai nevartojami, tai galėtų daryti poveikį sveikatai. Šis draudimas netaikomas 88 straipsnio 4 dalyje minimoms skiepavimo programoms;
- e) yra skirta tik (arba) daugiausia vaikams;
- f) remiasi mokslininkų, sveikatos priežiūros specialistų ar asmenų, kurie nepriklauso nė vienai minimai grupei, bet, būdami įžymūs, galėtų paskatinti vartoti vaistus, rekomendacija;
- g) teigia, kad vaistai yra maisto produktas, kosmetikos priemonė ar kitas plačiai vartojamas gaminys;
- h) teigia, kad vaistai yra saugūs ar veiksmingi todėl, nes jie yra natūralūs;
- i) aprašius ar pateikus išsamias žinias apie konkrečią ligos istoriją, galėtų paskatinti žmones patiems klaidingai diagnozuoti ligą;
- j) netinkamu, nerimą keliančiu ar klaidinančiu būdu tvirtina, kad žmogus, vartojantis vaistus, pasveiks;

k) netinkamu, nerimą keliančiu ar klaidinančiu būdu pateikia grafinę medžiagą, vaizduojančią žmogaus organizmo pakitimus, kuriuos sukelia liga ar sužalojimas, arba vaistų poveikį žmogaus organizmui ar jo dalims,

l) primena, kad yra gautas leidimas prekiauti vaistu

91 straipsnis

1. Bet kokioje vaistų reklamoje, kuri skirta asmenims, turintiems teisę paskirti ar tiekti tokius gaminius, nurodoma:

- vaistų charakteristikų santrauką atitinkanti esminė informacija,
- vaistų išdavimo sąlygos.

Valstybės narės taip pat gali reikalauti, kad reklamoje būtų pateikiama pardavimo kaina ar orientacinė įvairių pakuočių kaina bei nurodoma, kokiais atvejais socialinės apsaugos institucijos tą kainą kompensuoja.

2. Valstybės narės gali nuspręsti, kad reklamuojant vaistą asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, galima, neatsižvelgiant į 1 dalies nuostatas, įvardyti tik vaistų pavadinimą, jei norima jį tik priminti.

92 straipsnis

1. Visuose su vaistais susijusiuose dokumentuose, kurie asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, yra pateikiami kaip jų reklamos dalis, būtinai pateikiama bent 91 straipsnio 1 dalyje įvardyta informacija ir nurodoma data, kada ji buvo parengta ar paskutinį kartą pataisyta.

2. Visa informacija, pateikiama 1 dalyje minimuose dokumentuose, turi būti tiksli, nauja, patikrinama ir pakankamai išsami, kad asmuo, kuriam ji suteikiama, galėtų susidaryti savo nuomonę apie tų vaistų gydomąją vertę.

3. Citatos, lentelės ir kita vaizdinė medžiaga, paimta iš medicinos žurnalų ar kitų mokslo darbų ir naudojama 1 dalyje minimuose dokumentuose, perteikiama tiksliai, aiškiai nurodant jos šaltinį.

93 straipsnis

1. Įmonė, kurioje dirba prekybos vaistais atstovai, organizuoja jiems atitinkamus mokymo kursus. Jie turi turėti pakankamai mokslinių žinių, kad galėtų pateikti kiek galima tikslesnę ir išsamesnę informaciją apie savo reklamuojamus vaistus.

2. Kiekvieno vizito metu prekybos vaistais atstovai aplankomiems asmenims įteikia kiekvienų vaistų charakteristikų santraukas arba turi jas parengę ir, jei tai neprieštarauja valstybės narės įstatymams, įteikia kartu su išsamia informacija apie kainas ir jų kompensavimo sąlygas, minimas 91 straipsnio 1 dalyje.

3. Prekybos vaistais atstovai perduoda 98 straipsnio 1 dalyje minimai mokslo tarnybai visą informaciją apie savo reklamuojamų vaistų vartojimą, pirmiausia nurodydami bet kokio žalingo poveikio atvejus, apie kuriuos jiems praneša jų lankomi asmenys.

94 straipsnis

1. Kai vaistai yra reklamuojami asmenims, turintiems teisę juos paskirti ar tiekti, draudžiama jiems duoti, siūlyti ar žadėti dovanas, piniginius apdovanojimus ar atlygį natūra, išskyrus tuos atvejus, kai siūlomos paskatos yra nebrangios ir atitinka mediko ar vaistininko darbo specifiką.

2. Svetingumas pirkimą skatinančiuose renginiuose visada turi būti santūrus, jam neturi būti teikiama tiek reikšmės, kiek pagrindiniam renginio tikslui, ir jis turi būti rodomas tik sveikatos priežiūros specialistams.

3. Asmenys, turintys teisę paskirti ar tiekti vaistus, nereikalauja ir nepriima jokių paskatų, kurias draudžia 1 dalies nuostatos ar kurios prieštarauja 2 dalies nuostatomis.

4. Šio straipsnio 1, 2 ir 3 dalys neturi jokio poveikio valstybių narių taikomoms priemonėms ar prekybos praktikai, susijusiai su kainomis, antkainiais ir nuolaidomis.

95 straipsnis

94 straipsnio 1 dalies nuostatos nedraudžia tiesiogiai ar netiesiogiai parodyti svetingumą renginiuose, organizuojamuose išimtinai profesiniais ar moksliniais tikslais. Toks svetingumas visada turi būti santūrus ir tarnauti svarbiausiam renginio moksliniam tikslui. Jis turi būti rodomas tik sveikatos priežiūros specialistams.

96 straipsnis

1. Neparduodami vaistų pavyzdžiai pateikiami išimtiniais atvejais tik asmenims, turintiems teisę juos paskirti, laikantis tokių sąlygų:

- kiekvienais metais ribojamas kiekvieno receptinio vaistų pavyzdžių skaičius;
- pavyzdžiai tiekiami tik gavus raštišką juos paskiriančio asmens prašymą, kurį toks asmuo pasirašo ir nurodo prašymo datą;

c) pavyzdžius tiekiantys asmenys taiko tinkamą kontrolės ir apskaitos sistemą;

d) kiekvienas pavyzdys turi būti identiškas mažiausiai į rinką pateiktai pakuotei;

e) ant kiekvieno pavyzdžio pažymima: „Nemokamas vaistų pavyzdys, neskirtas pardavimui“, arba užrašomas kitoks tekstas, turintis tokią pačią prasmę;

f) prie kiekvieno pavyzdžio pridedama vaistų savybių aprašymo kopija;

g) negalima tiekti vaistų, kuriuose yra psichotropinių ar narkotinių medžiagų, kaip jos apibrėžtos tarptautinėse konvencijose, tokiose kaip Jungtinių Tautų 1961 ir 1971 m. konvencijos, pavyzdžių.

2. Valstybės narės taip pat gali nustatyti kitus tam tikrų vaistų pavyzdžių platinimo apribojimus.

97 straipsnis

1. Valstybės narės užtikrina, kad vaistų reklamos kontrolės būdai būtų tinkami ir veiksmingi. Šie būdai, kurie gali būti pagrįsti išankstinio patikrinimo sistema, bet kuriuo atveju numato teisinės priemonės, leidžiančias asmenims ar organizacijoms, kurios, vadovaudamosi šalies įstatymais, gali turėti teisėtą interesą uždrausti bet kokią reklamą, nesuderinamą su šios dalies nuostatomis, pateikti teismui ieškinį dėl tokios reklamos arba perduoti tokią reklamą medžiagą administracinei institucijai, kuri yra kompetentinga nagrinėti skundus arba imtis atitinkamų procesinių veiksmų.

2. Vadovaudamosi 1 dalyje minimomis teisinėmis nuostatomis valstybės narės suteikia teismams ar administracinėms institucijoms įgaliojimus, suteikiančius joms teisę tais atvejais, kai, jų manymu, tokios priemonės yra būtinos, atsižvelgiant į visų susijusių šalių, ir ypač į visuomenės interesus:

— nutraukti klaidinančią reklamą arba imtis atitinkamų procesinių veiksmų dėl įsakymo nutraukti tokią reklamą, arba

— jei klaidinanti reklaminė medžiaga dar nebuvo paskelbta, bet artimiausiu metu bus paskelbta, uždrausti ją skelbti arba imtis atitinkamų procesinių veiksmų dėl įsakymo uždrausti tokią reklamą,

net neturint įrodymų apie reklamuojančiojo tikruosius nuostolius ar žalą arba sąmoningą ketinimą ar aplaidumą.

3. Valstybės narės numato, kad antrojoje pastraipoje minimų priemonių dėl laikinojo arba galutinio uždraudimo būtų imtasi skubos tvarka.

Kiekviena valstybė narė pati sprendžia, kurią iš dviejų galimybių, minimų pirmojoje pastraipoje, pasirinkti.

100 straipsnis

4. Kad būtų pašalinti ilgalaikės klaidinančios reklamos, kurią galutiniu sprendimu buvo įsakyta nutraukti, padariniai, valstybės narės gali teismams arba administracinėms institucijoms suteikti teisę:

- pareikalauti, kad toks sprendimas ar jo dalis būtų paskelbta tokiu būdu, kuris joms atrodo tinkamiausias,
- be to, pareikalauti, kad būtų paskelbtas pareiškimas apie padarytą klaidą.

5. 1-4 dalių nuostatos neatmeta galimybės, kad vaistų reklamą gali savanoriškai kontroliuoti savireguliacijos institucijos ir kad galima į jas kreiptis, jei jos gali imtis procesinių veiksmų, papildančių 1 dalyje minėtą teisminį ar administracinį nagrinėjimą.

98 straipsnis

1. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas savo įmonėje įsteigia mokslinę tarnybą, atsakingą už informaciją apie vaistus, kuriuos jis pateikia į rinką.

2. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas:

- saugo, kad galėtų pateikti, arba valdžios institucijoms ar organizacijoms, atsakingoms už vaistų reklamos kontrolę, pateikia visos savo įmonės skleidžiamos reklaminės medžiagos pavyzdžius kartu su dokumentu, įvardijančiu asmenis, kuriems skirta reklama, reklaminės medžiagos platinimo būdus ir pirmojo išplatavimo datą,
- užtikrina, kad jo įmonės vykdoma vaistų reklama atitinka šios dalies reikalavimus,
- patvirtina, kad jo įmonėje dirbantys prekybos vaistais atstovai yra tinkamai mokyti ir atlieka 93 straipsnio 2 ir 3 dalyse jiems nustatytas pareigas,
- teikia informaciją valdžios institucijoms ir organizacijoms, atsakingoms už vaistų reklamos kontrolę, ir padeda joms atlikti savo pareigas,
- užtikrina, kad valdžios institucijų ir organizacijų, atsakingų už vaistų reklamos kontrolę, sprendimai būtų nedelsiant vykdomi.

99 straipsnis

Valstybės narės imasi atitinkamų priemonių, užtikrinančių, kad būtų taikomos šios dalies nuostatos, ir visų pirma nustato bausmes, kurios bus skiriamos už šios dalies nuostatų vykdymo pažeidimą.

13 straipsnio 2 dalyje ir 14 straipsnio 1 dalyje minimų homeopatinių vaistų reklamai taikomos šios dalies nuostatos, išskyrus 87 straipsnio 1 dalies nuostatas.

Tačiau reklamuojant tokius vaistus galima pateikti tik 69 straipsnio 1 dalyje įvardytą informaciją.

Be to, kiekviena valstybė narė gali uždrausti savo teritorijoje bet kokią 13 straipsnio 2 dalyje ir 14 straipsnio 1 dalyje minimų homeopatinių vaistų reklamą.

IX DALIS

FARMAKOLOGINIS BUDRUMAS

101 straipsnis

Valstybės narės imasi visų tinkamų priemonių, skatindamos gydytojus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus pranešti kompetentingoms institucijoms apie įtariamą žalingą poveikį.

Valstybės narės gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams taiko konkrečius reikalavimus dėl pranešimo apie įtariamą rimtą ir netikėtą žalingą poveikį, visų pirma tais atvejais, kai tokie pranešimai yra numatyti kaip sąlyga išduodant leidimą prekiauti vaistu.

102 straipsnis

Siekiant užtikrinti tinkamų sprendimų priėmimą dėl vaistų, kuriais leista prekiauti Bendrijoje, reglamentavimo ir atsižvelgus į gautą informaciją apie žalingą vaistų poveikį, vartojamus normaliomis sąlygomis, valstybės narės steigia farmakologinio budrumo sistemą. Šis sistema skirta informacijos, reikalingos vaistams stebėti, rinkimui, ypač atkreipiant dėmesį į žalingą žmonėms skirtų vaistų poveikį, taip pat šios informacijos moksliniam įvertinimui.

Ši informacija lyginama ir vertinama atsižvelgiant į vaistų vartojimo duomenis.

Sistemoje taip pat yra atsižvelgiama į gaunamą informaciją apie neteisingą vaistų vartojimą ir piktnaudžiavimą jais, nes tai gali turėti poveikį vertinant vaistų naudą ir žalą.

103 straipsnis

Leidimo prekiauti vaistu turėtojas savo žinioje nuolat turi atitinkamos kvalifikacijos asmenį, atsakingą už farmakologinį budrumą.

Tas kvalifikuotas asmuo atsako už:

- a) sistemos, užtikrinančios, kad bendrovės darbuotojams ir medikams suteikiama informacija apie bet kokią įtariamą žalingą poveikį būtų renkama, lyginama ir vertinama, kad ja būtų galima pasinaudoti kokioje nors vienoje Bendrijos institucijoje, sukūrimą ir tvarkymą;
- b) 104 straipsnyje minimų ataskaitų rengimą kompetentingoms institucijoms, pateikiamų tokia forma, kokią tos institucijos gali nurodyti, ir vadovaujantis 106 straipsnio 1 dalyje minimomis gairėmis;
- c) užtikrinimą, kad į bet kokią kompetentingų institucijų pareikalavimą pateikti papildomos informacijos, reikalingos vaistų naudai ar žalai įvertinti, būtų atsakoma išsamiai ir greitai, įskaitant informaciją apie konkrečių vaistų realizacijos mastą ar paskyrimų kiekį;
- d) teikimą kompetentingoms institucijoms bet kokios informacijos, reikalingos vaistų naudai ar žalai įvertinti, įskaitant atitinkamą informaciją apie registruoto vaistų poveikio stebėjimo tyrimus.

104 straipsnis

1. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojas registruotų kiekvieną įtariamą žalingą vaisto poveikį, pasitaikantį Bendrijoje ar trečiojoje šalyje.

2. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojas registruotų ir apie kiekvieną įtariamą rimtą žalingą vaisto poveikį, apie kurį jį informavo sveikatos priežiūros specialistas, nedelsdamas praneštų valstybės narės, kurios teritorijoje tai atsitiko, kompetentingai institucijai, jokių būdu ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

3. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojas registruotų ir apie visoki kitoki įtariamą rimtą žalingą poveikį, apie kurį, kaip pagrįstai manoma, jis turėjo žinoti ir kuris atitinka 106 straipsnio 1 dalyje išvardytus kriterijus, valstybės narės, kurios teritorijoje tai atsitiko, nedelsdamas praneštų kompetentingai institucijai, jokių būdu ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

4. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas užtikrina, kad apie bet kokią įtariamą sunkų ir netikėtą žalingą poveikį, pasitaikantį trečiosios šalies teritorijoje, ir apie tuos, apie kurį informavo sveikatos priežiūros specialistas, būtų nedelsiant pranešama pagal 106 straipsnio 1 dalyje nurodytas gaires, kad jos būtų priimanamos Agentūrai ir valstybių narių, kurių teritorijoje yra išduotas leidimas prekiauti

vaistais, kompetentingoms institucijoms, jokių būdu ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

5. Vaistų, kuriems taikoma Direktyva 87/22/EEB arba kuriems buvo taikyta šios direktyvos 17 ir 18 straipsniuose, 28 straipsnio 4 dalyje minima abipusio pripažinimo tvarka, taip pat vaistų, dėl kurių taikytos šios direktyvos 32, 33 ir 34 straipsniuose numatytos procedūros, atžvilgiu leidimo prekiauti vaistu turėtojas papildomai užtikrina, kad apie Bendrijoje pasitaikantį bet kokią įtariamą sunkų žalingą poveikį būtų pranešama tokia forma ir tokiais laiko tarpais, kokiais susitariama su leidimą išdavusiaja valstybe nare arba leidimą išdavusios valstybės narės funkcijas vykdančia kompetentinga institucija tokiu būdu, kad leidimą išdavusi valstybė narė galėtų tuo pasinaudoti.

6. Jeigu nėra nustatyta kitų reikalavimų, keliamų kaip sąlyga išduodant leidimą prekiauti vaistu arba po to, kaip nurodyta 106 straipsnio 1 dalyje pateiktose rekomendacijose, įrašai apie bet kokią užregistruotą žalingą poveikį nedelsiant, esant pareikalavimui arba periodiškai turi būti pateikiami kompetentingoms institucijoms kaip atnaujintos saugos ataskaitos: bent kas šeši mėnesiai per pirmuosius dvejus metus nuo leidimo išdavimo, kasmet per kitus dvejus metus ir norint pratęsti leidimą. Po to atnaujintos saugos ataskaitos yra pateikiamos kas penkeri metai kartu su paraiška pratęsti leidimą. Periodinėse atnaujintose saugos ataskaitose moksliai įvertinama vaistų nauda ir žala.

7. Išdavus leidimą prekiauti vaistu, leidimo turėtojas gali pareiklausti pakeisti šiame straipsnyje nurodytus laikotarpius pagal Komisijos reglamente (EB) Nr. 541/95 ⁽¹⁾ numatytą tvarką.

105 straipsnis

1. Agentūra, bendradarbiaudama su valstybėmis narėmis ir Komisija, sukuria duomenų apdorojimo tinklą, kuris padėtų kompetentingoms institucijoms laiku ir operatyviai keisti farmakologinio budrumo informaciją apie Bendrijoje realizuojamus vaistus.

2. Naudodamasi 1 dalyje numatyto tinklu, valstybės narės užtikrina, kad Agentūrai ir kitoms valstybėms narėms būtų nedelsiant pranešama apie įtariamą rimtą žalingą poveikį, pasitaikiusį jų teritorijoje, jokių būdu ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

3. Valstybės narės užtikrina, kad leidimo prekiauti vaistu turėtojui būtų nedelsiant pranešama apie įtariamą rimtą žalingą poveikį, pasitaikiusį jų teritorijoje, jokių būdu ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos apie tai gavimo.

⁽¹⁾ OL L 55, 1995 3 11, p. 7. Reglamentas pakeistas Reglamentu (EB) Nr. 1146/98 (OL L 159, 1998 6 3, p. 31).

106 straipsnis

1. Kad palengvintų keitimąsi farmakologinio budrumo informacija Bendrijoje, Komisija, konsultuodamasi su Agentūra, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis, parengia rekomendacijas, kaip rinkti, tikrinti ir pateikti informaciją apie žalingą poveikį, įskaitant techninius reikalavimus pagal tarptautiniu mastu pripažintą formą, elektroniniu būdu keičiantis farmakologinio budrumo informacija, ir išleidžia informacinę medžiagą apie pasaulyje patvirtintą medicininę terminologiją.

Rekomendacijos bus išleistos „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 9 tome, ir jose bus atsižvelgta į tarptautinio masto suderinimo darbus, nuveiktus farmakologinio budrumo srityje.

2. Aiškindami 1 straipsnio 11-16 punktuose pateiktas apibrėžimų sąvokas, leidimo prekiauti vaistu turėtojas ir kompetentingos institucijos turi vadovautis 1 dalyje pateiktais nurodymais.

107 straipsnis

1. Jei, įvertinus farmakologinio budrumo duomenis, valstybė narė mano, kad pagal 106 straipsnio 1 dalies nurodymus reikėtų laikinai sustabdyti, panaikinti ar pakeisti leidimą prekiauti vaistu, ji apie tai praneša Agentūrai, kitoms valstybėms narėms ir leidimo prekiauti vaistu turėtojui.

2. Suinteresuota valstybė skubos tvarka gali laikinai sustabdyti leidimo prekiauti vaistu galiojimą, jeigu ne vėliau kaip kitą darbo dieną apie tai ji praneša Agentūrai, Komisijai ir kitoms valstybėms narėms.

108 straipsnis

Visos pataisos, kurios gali būti reikalingos 101 ir 107 straipsnio nuostatomis atnaujinti, kad būtų atsižvelgta į mokslo ir technikos pažangą, yra priimanamos pagal 121 straipsnio 2 dalies nuostatas.

X DALIS

**SPECIALIOS NUOSTATOS DĖL KRAUJO PREPARATŲ,
PAGAMINTŲ IŠ ŽMOGAUS KRAUJO AR PLAZMOS**

109 straipsnis

1. Naudodamos žmogaus kraują ar plazmą kaip žaliavą kraujo preparatams gaminti, valstybės narės imasi visų reikalingų priemonių, kad užkirstų kelią infekcinių ligų plitimui. Kadangi tai aptarta 121 straipsnio 1 dalyje minimose pataisose, taip pat taikant Europos farmakopėjos monografijas, skirtas kraujui ir

plazmai, šias priemones sudaro Europos Tarybos bei Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamos priemonės, pirmiausia tos, kuriose aptariamas kraujo ir plazmos donorų parinkimas bei jų patikrinimas.

2. Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių, siekdamos užtikrinti, kad būtų galima lengvai nustatyti žmogaus kraujo ir plazmos donorus bei kraujo perpylimo centrus.

2. Visas 1 ir 2 dalyse minimas saugos garantijas privalo suteikti žmogaus kraujo ir plazmos importuotojai iš trečiųjų šalių.

110 straipsnis

Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių, kad Bendrija galėtų pati apsirūpinti žmogaus krauju ir plazma. Šiuo tikslu jos skatina nemokamą savanorišką kraujo ir plazmos donorystę ir imasi būtinų priemonių plėtodamos kraujo preparatų iš nemokamai teikiamo donorų kraujo bei plazmos gamybą ir naudojimą. Apie tokias priemones jos praneša Komisijai.

XI DALIS

PRIEŽIŪRA IR SANKCIJOS

111 straipsnis

1. Suinteresuotos valstybės narės kompetentingos institucijos, taikydamos pakartotinės kontrolės priemones, užtikrina, kad būtų laikomasi vaistams taikomų teisinių reikalavimų.

Tokią kontrolę atlieka kompetentingoms institucijoms atstovaujantys pareigūnai, kurie privalo turėti įgaliojimus:

- tikrinti gamybos įmones arba komercines įstaigas ir bet kokias laboratorijas, patikėtas leidimo pateikti vaistą į rinką turėtojui, atlikdami 20 straipsnyje numatytus patikrinimus;
- imti vaistų pavyzdžius;
- tikrinti bet kokius su kontrolės objektu susijusius dokumentus, kuriems taikomos 1975 m. gegužės 21 d. valstybėse narėse galiojančios nuostatos, apribojančios tuos įgaliojimus rengiant vaistų paruošimo būdų aprašymus.

2. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kurios leistų užtikrinti, kad imunologinių preparatų gamybos procesai būtų patvirtinti ir garantuotų kiekvienos vaistų serijos tapatumą kitoms.

3. Po kiekvieno 1 dalyje minimo patikrinimo kompetentingoms institucijoms atstovaujantys pareigūnai praneša, ar gamintojas

atitinka 47 straipsnyje nurodytos gerosgamybės praktikos principus. Šios ataskaitos turinys pranešamas gamintojui, turinčiam pereiti kontrolės procedūras.

112 straipsnis

Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog leidimo prekiauti vaistu turėtojas ir tam tikrais atvejais — leidimo verstis vaistų gamyba turėtojas pateiks vaistų ir (arba) jų sudedamųjų dalių kontrolės ir tarpinėje gamybos proceso stadijoje laikantis 8 straipsnio 3 dalies h punkte nustatytų metodų atliktos kontrolės įrodymus.

113 straipsnis

Igyvendindamos 112 straipsnį, valstybės narės gali pareikalauti, kad imunologinių preparatų gamintojai atsakingai institucijai nusiųstų kontrolės dokumentų kopijas, pasirašytas kvalifikuoto asmens, kaip nurodyta 51 straipsnyje.

114 straipsnis

1. Jei valstybė narė mano, jog to reikia visuomenės sveikatos sumetimais, ji gali pareikalauti, kad asmenys, atsakingi už:

- gyvų vakcinų,
- imunologinių preparatų, naudojamų naujagimių ir kitų rizikos grupių pirminiams skiepams,
- imunologinių preparatų, naudojamų visuomenės sveikatos imunizavimo programose,
- naujų imunologinių preparatų ar imunologinių preparatų, pagamintų pagal naują ar pakeistą technologiją arba konkrečiam gamintojui naują technologiją,

pateikimą į rinką, prieš pateikdami juos į rinką, pereinamuoju laikotarpiu, numatytu pateikimo į rinką leidime, kiekvienos serijos siuntos mėginius ir (arba) vaistą nusiųstų ištirti valstybinėje laboratorijoje arba tam skirtoje laboratorijoje, išskyrus tuos atvejus, kai serija pagaminta kitoje valstybėje narėje ir kai jos atsakinga institucija jau anksčiau patikrino tą seriją ir patvirtino, jog ši atitinka nustatytą aprašymą. Valstybės narės užtikrina, kad toks patikrinimas būtų atliktas per 60 dienų nuo mėginių gavimo.

2. Jeigu, atsižvelgiant į visuomenės sveikatos interesus, valstybės narės įstatymuose tai yra numatyta, kompetentingos institucijos gali pareikalauti iš asmenų, atsakingų už vaistų, pagamintų iš žmogaus kraujo ar plazmos, pateikimą į rinką, prieš pateikiant juos į rinką atsiųsti kiekvienos serijos siuntos mėginius ir (arba) vaistą patikrinti valstybinėje ar tam skirtoje laboratorijoje,

išskyrus tuos atvejus, kai kitos valstybės narės kompetentinga institucija jau anksčiau patikrino tą seriją ir patvirtino, jog ši atitinka nustatytą aprašymą. Valstybės narės užtikrina, kad toks patikrinimas turi būti atliktas per 60 dienų nuo mėginių gavimo.

115 straipsnis

Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių, kad užtikrintų, jog gamybos bei gryninimo procesai, naudojami pagamintų iš žmogaus kraujo ir plazmos vaistų ruošimui, būtų tinkamai įteisinti, pasižymėtų gamybos serijų vienodumu, bei garantuotų, kiek tai leidžia technologijos lygis, kad nėra užkrėsti koku nors virusu. Šiuo tikslu gamintojai kompetentingai institucijai praneša apie metodą, naudotą siekiant sumažinti arba visai sunaikinti patogeninius virusus, kurie gali būti perduoti su vaistais, pagamintais iš žmogaus kraujo ar plazmos. Kompetentinga institucija valstybinei ar tam skirtai laboratorijai gali pateikti siuntos mėginius ir (arba) vaistą patikrinimui nagrinėjant paraišką, kaip nurodyta 19 straipsnyje, arba po to, kai išduodamas leidimas prekiauti vaistu.

116 straipsnis

Valstybių narių kompetentingos institucijos laikinai sustabdo ar panaikina leidimą prekiauti vaistu, jei įrodoma, kad tinkamomis vartojimo sąlygomis tie vaistai kenkia sveikatai, arba nepakankamas jų gydomasis poveikis, arba jų kokybinė ir kiekybinė sudėtis ne tokia, kokia nurodyta. Nepakankamas gydomasis poveikis nustatomas tada, kai vartojant tuos vaistą negaunama terapinių rezultatų.

Leidimas prekiauti vaistu taip pat laikinai sustabdomas arba panaikinamas, kai pagal 8 straipsnį, 10 straipsnio 1 dalį ar 11 straipsnį kartu su paraiška pateikti duomenys yra neteisingi arba nepakeisti pagal 23 straipsnio nurodymus, arba nebuvo atlikta 112 straipsnyje nurodyta kontrolė.

117 straipsnis

1. Nepaisydamos 116 straipsnio nurodytų priemonių, valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog vaistų tiekimas bus uždraustas ir tie vaistai būtų pašalinti iš rinkos, jei:

- a) įrodoma, kad tie vaistai normaliomis vartojimo sąlygomis kenkia sveikatai arba
- b) neturi gydomojo poveikio, arba
- c) jo kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra ne tokia, kokia nurodyta, arba

d) neatlikta vaistų ir (arba) jų sudedamųjų dalių kontrolė ir tarpinėje gamybos proceso stadijoje kontrolė, arba nebuvo laikomasi kokio nors kito reikalavimo ar įsipareigojimo, susijusio su leidimo verstis vaistų gamyba išdavimu.

2. Kompetentingos institucijos gali apriboti draudimą tiekti tuos vaistą arba juos pašalinti iš rinkos tikslai ginčijamoms vaistų partijoms.

118 straipsnis

1. Kompetentinga institucija laikinai sustabdo ar panaikina leidimą prekiauti vaistu kokiai nors vaistinių preparatų kategorijai ar visiems preparatams, jeigu nebesilaikoma kokio nors 41 straipsnyje nurodyto reikalavimo.

2. Be 117 straipsnyje numatytų priemonių, kompetentinga institucija gali laikinai sustabdyti vaistų gamybą arba jų importą iš trečiųjų šalių, arba laikinai sustabdyti ar panaikinti leidimą verstis vaistų gamyba kokiai nors vaistinių preparatų kategorijai ar visiems preparatams, jeigu nesilaikoma 42, 46, 51 ir 112 straipsnių reikalavimų.

119 straipsnis

Šios dalies nuostatos taikomos homeopatiniais vaistams, kuriems taikomos 14 straipsnio 3 dalyje numatytos nuostatos.

XII DALIS

NUOLATINIS KOMITETAS

120 straipsnis

Visi būtini I priedo pakeitimai, kad būtų atsižvelgta į mokslo ir technikos pažangą, priimami vadovaujantis 121 straipsnio 2 dalyje numatyta tvarka.

121 straipsnis

1. Komisijai padeda Direktyvų dėl techninių kliūčių panaikinimo žmonėms skirtų vaistų prekybos srityje derinimo su technikos pažanga nuolatinis komitetas, toliau –Nuolatinis komitetas.

2. Kai daroma nuoroda į šią dalį, taikomi Sprendimo 1999/468/EB 5 ir 7 straipsniai, taip pat atsižvelgiama į jo 8 straipsnį.

Sprendimo 1999/468/EB 5 straipsnio 6 dalyje minimas laikotarpis — trys mėnesiai.

3. Nuolatinis komitetas nustato savo darbo tvarkos taisykles.

XIII DALIS

BENDROSIOS NUOSTATOS

122 straipsnis

Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog suinteresuotos kompetentingos institucijos keisis tokia informacija, kuri garantuos, kad laikomasi gamybos leidimams arba leidimams pateikti vaistą į rinką keliamų reikalavimų.

Esant pagrįstam reikalavimui, valstybės narės nedelsdamos perduoda 111 straipsnio 3 dalyje minimus protokolus kitos valstybės narės kompetentingoms institucijoms. Jeigu, apsvačiusi gautus protokolus, valstybė narė mano, kad ji negali sutikti su pateiktosios protokolus valstybės narės kompetentingų institucijų išvadomis, ji praneša toms kompetentingoms institucijoms nesutikimo priežastis ir gali pareikalauti daugiau informacijos. Suinteresuotos valstybės narės deda visas pastangas, kad būtų susitarti. Prireikus, jei esama rimtų nesutarimų, viena iš suinteresuotų valstybių narių apie tai praneša Komisijai.

123 straipsnis

1. Kiekviena valstybė narė imasi visų reikiamų priemonių, kad užtikrintų, jog apie sprendimus dėl leidimo prekiauti vaistu išdavimo, jo neišdavimo ar panaikinimo, dėl sprendimo neišduoti ar panaikinti leidimą prekiauti vaistu, uždrausti vaistą tiekti ar pašalinti jį iš rinkos panaikinimo kartu su tokių sprendimų motyvais būtų nedelsiant pranešama Agentūrai.

2. Leidimo prekiauti vaistu turėtojas yra įpareigojamas nedelsiant pranešti suinteresuotoms valstybėms narėms apie bet kokius veiksmus, kurių jis ėmėsi, siekdamas laikinai sustabdyti vaistų pateikimą į rinką arba pašalinti juos iš rinkos, ir apie tų veiksmų motyvus, jeigu jie yra susiję su vaistų gydomuoju poveikiu ar visuomenės sveikatos pasauga. Valstybės narės užtikrina, kad informacija apie tai būtų pateikta Agentūrai.

3. Valstybės narės užtikrina, kad atitinkama informacija apie 1 ir 2 dalyje nurodytus veiksmus, kurie gali turėti įtakos trečiųjų šalių žmonių sveikatos apsaugai, būtų nedelsiant pranešama Pasaulio sveikatos organizacijai, o kopija — nusiųsta Agentūrai.

3. Kasmet Komisija išleidžia Bendrijoje draudžiamų vaistų sąrašą.

124 straipsnis

Valstybės narės praneša viena kitai visą informaciją, reikalingą, kad būtų užtikrinta Bendrijoje pagamintų ir pateiktų į rinką homeopatinių vaistų kokybė ir sauga, ir visų pirma 122 ir 123 straipsniuose nurodytą informaciją.

125 straipsnis

Kiekviename sprendime, kurį, remdamasi šia direktyva, priima valstybės narės kompetentinga institucija, išsamiai išdėstomi jo priėmimo motyvai.

Apie tokį sprendimą yra pranešama suinteresuotai šaliai kartu su informacija apie jos turimas galiojančias žalos kompensavimo priemones ir apie suteikiamą laikotarpį imtis tų priemonių.

Kiekviena valstybė narė atitinkamuose oficialiuose leidiniuose praneša apie leidimus pateikti vaistą į rinką ir sprendimus dėl jų panaikinimo.

126 straipsnis

Leidimas prekiauti vaistu neišduodamas, laikinai sustabdomas ar panaikinamas tik dėl šioje direktyvoje pateiktų priežasčių.

Joks sprendimas dėl laikino leidimo verstis vaistų gamyba ar importu iš trečiųjų šalių sustabdymo, tiekimo uždraudimo ar vaistų pašalinimo iš rinkos negali būti daromas, išskyrus 117 ir 118 straipsniuose nurodytas priežastis.

127 straipsnis

1. Gamintojui, eksportuotojui ar importuojančios trečiosios šalies kompetentingai institucijai pareikalavus valstybės narės patvirtina, kad vaistų gamintojas turi leidimą verstis vaistų gamyba. Išduodamos šiuos pažymėjimus, valstybės narės turi laikytis šių reikalavimų:

- a) atsižvelgti į Pasaulio sveikatos organizacijos priimtus administracinius susitarimus;

- b) dėl eksportui skirtų vaistų, kuriais jau leidžiama prekiauti jų teritorijoje, pateikti vaistų charakteristikų santrauką, kaip nurodyta 21 straipsnyje.

- 2. Kai gamintojas neturi leidimo prekiauti vaistu, jis institucijoms, atsakingoms už 1 dalyje minimo pažymėjimo išdavimą, pateikia paaiškinimą, dėl ko jis neturi leidimo prekiauti vaistu.

XIV DALIS**BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS****128 straipsnis**

Direktyvos 65/65/EEB, 75/318/EEB, 75/319/EEB, 89/342/EEB, 89/343/EEB, 89/381/EEB, 92/25/EEB, 92/26/EEB, 92/27/EEB, 92/28/EEB ir 92/73/EEB, iš dalies pakeistos II priedo A dalyje minimomis direktyvomis, yra panaikinamos nepažeidžiant valstybių narių įsipareigojimų dėl II priedo B dalyje nurodytų įgyvendinimo terminų.

Nuorodos į panaikintas direktyvas laikomos nuorodomis į šią direktyvą ir yra remiamasi III priede pateikta koreliacijos lentele.

129 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja dvidešimtą dieną po jos paskelbimo *Europos Bendrijų oficialiajame leidinyje*.

130 straipsnis

Ši direktyva yra skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 2001 m. lapkričio 6 d.

Europos Parlamento vardu

Pirmininkė

N. FONTAINE

Tarybos vardu

Pirmininkas

D. REYNERS

I PRIEDAS

**ANALITINIAI, FARMAKOLOGINIAI, TOKSIKOLOGINIAI IR KLINIKINIAI STANDARTAI BEI
PROTOKOLAI, NAUDOJAMI BANDANT VAISTUS**

IVADAS

Išsami informacija ir dokumentai, pridedami prie paraiškos leisti prekiauti pagal 8 straipsnio ir 10 straipsnio 1 dalies reikalavimus, pateikiami keturiomis dalimis, atsižvelgiant į šiam priede nustatytus reikalavimus bei rekomendacijas, kurias Komisija paskelbė „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ II tome „Informacija pareiškėjams dėl žmonėms skirtų vaistų, vartojamų Europos Bendrijos valstybėse narėse, leidimo prekiauti“.

Sudarydami paraiškos leisti prekiauti vaistais dokumentų paketą, pareiškėjai atsižvelgia į Bendrijos rekomendacijas dėl vaistų kokybės, saugos ir veiksmingumo, kurias Komisija paskelbė „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ III tome ir jo prieduose „Rekomendacijos dėl žmonėms skirtų vaistų kokybės, saugos ir veiksmingumo“.

Visa informacija, svarbi vertinant konkrečius vaistus, įtraukiama į paraišką, nepaisant to, ar ji tam gaminiui palanki, ar ne. Atskirai pateikiami visi svarbūs neišsamių arba nebaigtų farmakologinių bei toksikologinių arba klinikinių tyrimų arba bandymų, susijusių su tais vaistais, apibūdinimai. Be to, norint kontroliuoti naudos/pavojaus vertinimą po to, kai leidimas verstis vaistų prekyba yra išduotas, visi dokumentų paketo duomenų pakeitimai, visa nauja informacija, kurios nėra pirminėje paraiškoje, bei visos farmakologinės priežiūros ataskaitos įteikiamos kompetentingai institucijai.

Bendruosiuose šio priedo skirsniuose pateikiami reikalavimai visoms vaistų kategorijoms; jie papildyti skirsniais, kuriuose yra specialūs papildomi reikalavimai tokiems radiologiniams preparatams ir biologiniams vaistiniams preparatams, kaip vakcinoms, serumai, toksinai, alergenai, vaistai, gaminami iš žmogaus kraujo arba plazmos. Papildomi specialūs reikalavimai biologiniams vaistams taip pat taikytini ir vaistams, gaunamiems vykstant procesams, išvardytiems Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 priedo A dalyje ir B dalies pirmojoje įtraukoje.

Valstybės narės taip pat užtikrina, kad tyrimai su gyvūnais būtų atliekami laikantis 1986 m. lapkričio 24 d. Tarybos direktyvos 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsauga, suderinimo ⁽¹⁾ reikalavimų.

1 DALIS

DOKUMENTŲ PAKETO APŽVALGA**A. Administraciniai duomenys**

Vaistas, dėl kurio paduodama paraiška, identifikuojamas pagal pavadinimą ir aktyviosios (-iųjų) sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) pavadinimą (-us), kartu nurodant vaistų formą, vartojimo būdą, stiprumą (koncentraciją) ir pateikimo formą, įskaitant pakuotę.

Pareiškėjo pavadinimas ir adresas nurodomas kartu su gamintojo bei vietų, kurios susijusios su įvairiomis gamybos stadijomis (tarp jų ir galutinio vaistų gamintojo bei aktyviosios (-iųjų) sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) gamintojo (-ų), pavadinimu ir adresu ir, jei tai svarbu, importuotojo pavadinimu bei adresu.

Pareiškėjas nurodo dokumentų, pateiktų paraiškai pagrįsti, tomų skaičių ir tai, kokie pridedami vaistų pavyzdžiai, jeigu jie pateikiami.

Prie administracinių duomenų pridedamos vaistų leidimo gaminti kopijos, kaip nurodyta 40 straipsnyje, kartu su valstybių, kuriose buvo išduotas toks leidimas, sąrašu, taip pat visos vaistų charakteristikų santraukų, patvirtintų valstybėse narėse, kopijos, kaip reikalaujama 11 straipsnyje, kartu su valstybių, kuriose pateiktos paraiškos, sąrašu.

B. Vaistų charakteristikų apžvalga

Paraiškos pateikėjas pasiūlo vaistų charakteristikų santrauką pagal 11 straipsnį.

⁽¹⁾ OL L 358, 1986 12 18, p. 1.

Be to, pareiškėjas pateikia konkretaus pakuotės, etikečių ir informacinio lapelio pavyzdžius arba jų maketus.

C. Ekspertų ataskaitos

Pagal 12 straipsnio 2 dalies reikalavimus turi būti pateikiamos ekspertų ataskaitos apie cheminius, farmacinius ir biologinius, taip pat farmakologinius, toksikologinius bei klinikinius dokumentus.

Eksperto ataskaitą sudaro kritiškas vaistų kokybės ir su gyvūnais bei žmonėmis atliktų bandymų įvertinimas, jame pateikiami visi vertinimui svarbūs duomenys. Ji rašoma taip, kad skaitytojai galėtų gerai suprasti ir įvertinti vaistų savybes, kokybę, siūlomas specifikacijas ir kontrolės būdus, saugą, veiksmingumą, teigiamybes ir trūkumus.

Visi svarbūs duomenys apibendrinami ekspertų ataskaitos priede, jei įmanoma, pridedant lentelių arba grafikų formos ataskaitą. Eksperto ataskaita ir santraukos grindžiamos tiksliais nuorodomis į pagrindiniuose dokumentuose esančią informaciją.

Kiekvieną eksperto ataskaitą rengia tinkamą kvalifikaciją bei patirtį turintis asmuo. Ekspertas ją pasirašo ir datuoja. Prie ataskaitos pridedama glausta informacija apie to eksperto išsilavinimą, profesinį pasirengimą ir profesinę patirtį. Oficialiai paskelbiama, kokie yra profesiniai eksperto ir paraiškos pateikėjo santykiai.

2 DALIS

CHEMINIAI, FARMACINIAI IR BIOLOGINIAI VAISTŲ TYRIMAI

Visos tyrimų procedūros atitinka to laiko mokslo pažangą ir yra patvirtintos; pateikiami patvirtinimo tyrimų rezultatai.

Visos tyrimų procedūros pakankamai tiksliai apibūdinamos, kad jas būtų galima vėl pakartoti kompetentingos institucijos prašymu atliekant kontrolinius tyrimus; kiekvienas savitas prietaisas ir įranga, kurie gali būti naudojami, yra smulkiai apibūdinami ir, jei įmanoma, pridedama jų schema. Laboratorinio reagento formulė, jei reikia, papildoma preparato gamybos metodu. Kai atliekamas tyrimas yra įtrauktas į Europos farmakopėją arba valstybės narės farmakopėją, ši apibūdinimą galima pakeisti smulkia nuoroda į konkrečią farmakopėją.

A. Išsami informacija apie sudedamųjų dalių kiekybę ir kokybę

Išsami informacija ir dokumentai, kurie turi būti pridedami prie paraiškų leisti pateikti vaistą į rinką pagal 8 straipsnio 3 dalies c punktą, pateikiami laikantis toliau išvardytų reikalavimų.

1. Išsami informacija apie kokybę

1.1. Išsami informacija apie visų vaistų sudedamųjų dalių kokybę — tai nurodymas arba apibūdinimas:

- veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų),
- vaistų pagalbinių medžiagų, nepaisant jų tipo arba suvartoto kiekio, įskaitant ir dažiklius, konservantus, užpildus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, prieskonines ir kvapniasias medžiagas ir pan.,
- geriamų arba kitaip pacientui vartoti skiriamų vaistų apvalkalų — kapsulių, želatininių kapsulių, rektalinių kapsulių ir pan. — sudedamųjų dalių.

Ši išsami informacija papildoma visais svarbiais duomenimis, apibūdinančiais talpas ir, jei reikia, jų uždarymo būdą, kartu su smulkiu aprašymu tų prietaisų, kurie padės tuos vaistą naudoti ar vartoti ir kurie bus pateikiami kartu su gaminiais.

1.2. Jei turimas radioaktyviųjų preparatų komplektas, kuris radioaktyviaisiais izotopais yra žymimas po to, kai jį pateikia gamintojas, aktyviąją sudedamąją dalimi laikoma ta formulės dalis, kuri yra skirta radionuklidams pernešti arba jiems sujungti. Pateikiamas detalus radionuklido šaltinio apibūdinimas. Be to, nurodomi visi junginiai, svarbūs žymėjimui radioaktyviaisiais izotopais.

Generatoriuje tiek motininis, tiek dukterinis radioaktyvieji izotopai yra laikomi aktyviosiomis sudedamosiomis dalimis.

2. Įprasta terminija, kuri vartojama apibūdinant vaistų sudedamąsias dalis, nepažeidžiant 8 straipsnio 3 dalies c punkto kitų nuostatų taikymo, yra:
 - pagrindinis pavadinimas konkrečios monografijos pradžioje su nuoroda į tam tikrą farmakopėją, kai medžiaga nurodyta Europos farmakopėjoje arba, jei jos ten nėra, vienos iš valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje,
 - kitoms medžiagoms — tarptautinis nepatentuotas pavadinimas, rekomenduotas Pasaulio sveikatos organizacijos, kuris gali būti rašomas su kitu nepatentuotu pavadinimu, arba, jeigu jų nėra, tiksli mokslinė paskirtis; medžiagos, kurios neturi tarptautinio nepatentuoto pavadinimo arba tikslios mokslinės paskirties, apibrėžiamos formuluote nurodant, kaip ir iš ko jos buvo pagamintos, ir, jei reikia, pateikiama kita svarbi informacija;
 - dažiosioms medžiagoms — „E“ ženklo suteikimas pagal 1977 m. gruodžio 12 d. Tarybos direktyvą 78/25/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su dažikliais, kurių gali būti dedama į vaistus, suderinimo ⁽¹⁾.
3. *Išsami informacija apie kiekybę*
 - 3.1. Kad būtų pateikta išsami informaciją apie vaistų aktyviųjų sudedamųjų dalių *kiekybę*, būtina, atsižvelgiant į konkrečią vaistų farmacinę formą, nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos masę arba biologinio aktyvumo vienetus arba vienai dozei, arba masės bei tūrio vienetui.

Biologinio aktyvumo vienetai naudojami medžiagoms, kurių negalima apibūdinti chemiškai. Tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas yra naudojamas toks, kokį yra apibrėžusi Pasaulio sveikatos organizacija. Jei tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra apibrėžtas, jis išreiškiamas taip, kad apie medžiagos aktyvumą būtų gaunama nedviprasmė informacija.

Jei tik įmanoma, nurodomas masės vieneto biologinis aktyvumas.

Ši informacija yra papildoma:

 - injekciniams preparatams — kiekvienos aktyviosios sudedamosios dalies, esančios vieneto talpoje, masė arba biologinio aktyvumo vienetais, atsižvelgiant į vaistų vartojimo tūrį, jį, kur galima, atskiedus,
 - vaistams, kurie vartojami lašais, — kiekvienos veikliosios medžiagos masė arba biologinio aktyvumo vienetais, esančiais tame lašų skaičiuje, kuris atitinka 1 ml arba 1 g preparato,
 - sirupams, emulsijoms, granuliuotiems preparatams ir kitoms vaistų formoms, kurios vartojamos matuojamais kiekiais, — kiekvienos aktyviosios sudedamosios dalies svoriu arba biologinio aktyvumo vienetais vienam matuojamam kiekiui.
 - 3.2. Aktyviosios sudedamosios dalys, esančios derinių arba darinių pavidalo, kiekybiškai apibūdinamos jų bendrąja mase ir, jeigu tai būtina arba svarbu, molekulės aktyviosios dalies arba dalių mase.
 - 3.3. Vaistų, turinčių aktyviąją sudedamąją dalį, dėl kurios paraiška leisti prekiauti visose valstybėse narėse teikiama pirmą kartą, veikliosios medžiagos (druskos arba hidrato) kiekis yra sistemiškai išreiškiamas aktyviosios dalies arba dalių mase molekulėje. Visų vaistų, vėliau registruotų valstybėse narėse, tos pačios veikliosios medžiagos kiekybinė sudėtis nurodoma tokiu pat būdu.
 - 3.4. Kiekybinės alergenų charakteristikos išreiškiamos biologinio aktyvumo vienetais, išskyrus gerai apibrėžtus alergenų, kurių koncentraciją galima išreikšti mase/tūrio vienetu.
 - 3.5. Reikalavimo išreikšti veikliosios medžiagos kiekį aktyviųjų dalių mase, kaip nurodyta 3.3 punkte, galima netaisyti radioaktyviems preparatams. Radionuklidų radioaktyvumas išreiškiamas bekereliais konkrečią dieną ir, jei reikia, laiku su nuoroda į laiko zoną. Nurodomas spinduliuotės tipas.
4. *Naujų farmacinių formų kūrimas*
 - 4.1. Reikėtų pateikti paaiškinimą, kodėl pasirinkta tokia galutinio produkto sudėtis, sudedamosios dalys ir talpyklė bei numatoma galutinio produkto pagalbinių medžiagų funkcija. Šis paaiškinimas papildomas mokslo duomenimis apie kuriamus vaistus. Nurodant vaistų galiojimą, būtina jį pagrįsti.

⁽¹⁾ OL L 11, 1978 1 14, p. 18, Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais 1985 m. Stojimo aktu

- 4.2. Radioaktyviems preparatams taip pat pateikiama nuomonė apie jų cheminį/radiocheminį grynumą ir jo santykį su biopasiskirstymu.

B. Gamybos metodo aprašas

1. Gamybos metodo aprašas, pridedamas prie paraiškos leisti prekiauti pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą, parenkiamas taip, kad būtų galima pateikti tinkamą santrauką apie taikytų gamybos operacijų pobūdį.

Dėl to jame turėtų būti bent:

- išvardyti įvairūs gamybos etapai, kad būtų galima įvertinti, ar tos vaistų formos gamybos procesai galėjo sukelti nepageidaujamus sudedamųjų dalių pokyčius,
 - kai gamyba vientisa, išsamiai apibūdinamos atsargos priemonės, užtikrinančios galutinio produkto homogeniškumą,
 - tikroji gamybos formulė su išsamia informacija apie visų naudotų medžiagų kieki, tačiau pagalbinių medžiagų kiekiai pateikiami apytiksliai, kiek to reikia, atsižvelgiant į vaistų formą; išvardijamos ir tos medžiagos, kurios gamybos metu gali išnykti; nurodomi ir pagrindžiami visi degradacijos produktai,
 - nurodomi gamybos etapai, per kuriuos atrenkami bandiniai kontroliniams tyrimams gamybos metu atlikti, jei kiti duomenys, esantys prie paraiškos pridedamuose dokumentuose, rodo, kad tokie tyrimai reikalingi galutinio produkto kokybės kontrolei,
 - eksperimentiniai tyrimai, pagrindžiantys gamybos procesą, jei taikomi nestandartiniai gamybos būdai arba tai yra labai svarbu vaistų kokybei,
 - steriliems preparatams — sterilizavimo procesų ypatumai ir (arba) taikytos aseptinės procedūros.
2. Radioaktyviųjų preparatų komplektams į preparato paruošimo metodo aprašymą taip pat įtraukiami komplekto gamybos ypatumai ir duomenys apie rekomenduojamą galutinį apdorojimą ruošiant radioaktyviuosius vaistus.
- Radionuklidams — aptariamoms naudotoms branduolinės reakcijos.

C. Pradinių medžiagų kontrolė

1. Šioje dalyje „pradinė medžiaga“ — tai visos sudedamosios vaistų dalys ir, jei reikia, jos talpa, kaip nurodyta A skirsnio 1 punkte.

Tais atvejais, kai:

- aktyvioji sudedamoji dalis neaprašyta Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje arba
- aktyvioji sudedamoji dalis aprašyta Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje, kai ji pagaminta tokiu metodu, kurį taikant gali atsirasti priemaišų, nepaminėtų farmakopėjos monografijoje, todėl ta monografija netinka vaistų kokybei deramai kontroliuoti,

kai vaistą gamina kitas asmuo, ne pareiškėjas, pastarasis gali susitarti, kad gamybos metodo, kokybės kontrolės gamybos metu ir proceso patvirtinimo detalų aprašymą kompetentingai institucijai tiesiogiai pateiktų veikliosios medžiagos gamintojas. Tačiau šiuo atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis, kurių šiam galėtų prireikti prisiimant atsakomybę už vaistus. Gamintojas pareiškėjui raštu patvirtina, kad užtikrina kiekvienos gamybinės partijos vientisumą ir nekeis gamybos proceso arba techninių vaistų charakteristikų, nepranešęs apie tai pareiškėjui. Dokumentai ir išsami informacija, papildantys prašymą leisti atlikti tokius pakeitimus, įteikiami kompetentingai institucijai.

Į išsamią informaciją ir dokumentus, pridedamus prie paraiškos registruoti vaistą pagal 8 straipsnio 3 dalies h bei i punktą ir 10 straipsnio 1 dalies reikalavimus, įeina tyrimų duomenys kartu su gamybos serijos analize, pirmiausia aktyviųjų sudedamųjų dalių analizė, susijusi su visų naudotų sudedamųjų dalių kokybės kontrole. Visa tai įteikiama laikantis toliau išvardytų nuostatų.

1.1. Pradinės medžiagos, išvardytos farmakopėjoje

Europos farmakopėjos monografijos yra taikomos visoms joje išvardytoms farmakopėjų reikalavimų, taikomų jų teritorijose gaminamiems vaistams.

Sudedamosios dalys, tenkinančios Europos farmakopėjos arba vienos iš valstybių narių farmakopėjos reikalavimus, laikomos atitinkančiomis 8 straipsnio 3 dalies h punkto reikalavimus. Šiuo atveju analitinių metodų aprašą galima pakeisti smulkiai išdėstyta nuoroda į atitinkamą farmakopėją.

Tačiau jei pradinė medžiaga, esanti Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje, buvo paruošta pagal reikalavimus, kai gali likti neaprašytos priemonės, yra privaloma apibūdinti šias priemones ir didžiausias leistinas jų kiekio ribas bei tinkamą jų nustatymo procedūrą.

Dažiosios medžiagos visais atvejais turi tenkinti Direktyvos 78/25/EEB reikalavimus.

Kiekvienos pradinių medžiagų gamybinės partijos įprasti tyrimai turėtų būti tokie, kaip nurodyta paraiškoje leisti prekiauti vaistais. Jei atliekami kitokie tyrimai negu nurodyta farmakopėjoje, būtina pateikti įrodymus, kad pradinės medžiagos atitinka tos farmakopėjos kokybės reikalavimus.

Tais atvejais, kai Europos farmakopėjos monografijoje arba valstybės narės nacionalinėje farmakopėjoje esančio aprašo gali nepakakti medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentinga institucija iš asmens, atsakingo už tų vaistų registravimą, gali reikalauti labiau tinkamų aprašų.

Kompetentinga institucija informuoja institucijas, kurios atsako už tą farmakopėją. Asmuo, atsakingas už vaistų registravimą, už farmakopėją atsakingai institucijai apibūdina galimus trūkumus ir taikomą papildomą aprašą.

Jei pradinė medžiaga neapibūdinta nei Europos farmakopėjoje, nei valstybės narės farmakopėjoje, galima sutikti, kad būtų pripažįstamas trečiosios šalies farmakopėjos monografijos reikalavimų laikymasis; tokiais atvejais paraiškos pateikėjas įteikia monografijos kopiją, jei būtina, kartu su monografijoje esančių tyrimų procedūrų patvirtinimu ir, jei reikia, jų vertimu.

1.2. Pradinės medžiagos, kurių nėra farmakopėjoje

Sudedamosios dalys, kurių nėra nė vienoje farmakopėjoje, apibūdinamos monografijos forma tokiais pavadinimais:

- a) medžiagos, atitinkančios A skirsnio 2 punkto reikalavimus, pavadinimas papildomas bet kuriuo prekinio arba moksliniu sinonimu;
- b) kartu su medžiagos apibrėžimu, pateiktu bet kuria forma, panašia į Europos farmakopėjoje vartojamą formą, pridedami visi reikalingi aiškinamieji įrodymai, tam tikrais atvejais pirmiausia — susiję su molekulinė struktūra; prie jo turi būti pridedamas atitinkamas sintezės metodo apibūdinimas. Jeigu medžiagas galima apibūdinti tik pagal jų paruošimo metodą, apibūdinimas turėtų būti pakankamai išsamus, kad būtų įmanoma apibūdinti medžiagą, kuri yra pastovi tiek savo sudėtimi, tiek savo poveikiu;
- c) identifikavimo metodus galima apibūdinti aprašant visą medžiagos gamybos technologiją ir aprašant tyrimus, kuriuos reikėtų atlikti įprastais metodais;
- d) grynumo tyrimai aprašomi visam įmanomam nustatyti priemonių kiekiui, pirmiausia tų, kurios gali daryti žalingą poveikį, ir tam tikrais atvejais — tų, kurios, atsižvelgiant į medžiagų derinį, nurodomą paraiškoje, galėtų nepalankiai veikti vaistų stabilumą arba iškreipti analitinius rezultatus;
- e) augalinės arba gyvulinės/žmogaus audinių kilmės sudėtinių medžiagų atžvilgiu reikia skirti tuos atvejus, kai dėl sudėtingo plataus spektro farmakologinio poveikio būtina atlikti cheminę, fizinę arba biologinę pagrindinių sudedamųjų dalių kontrolę, nuo tų atvejų, kai medžiagos turi vieną arba kelias panašaus aktyvumo pagrindinių sudedamųjų dalių grupes, kurioms gali būti nustatytas bendras bandymų metodas;
- f) naudojant gyvulinės/žmogaus audinių kilmės medžiagas, apibūdinamos priemonės, užtikrinančios, kad vaistuose bus išvengta potencialiai patogeninių agentų;
- g) radionuklidų atveju nurodoma radionuklido rūšis, izotopo tapatybė, galimos priemonės, krūvininkas, vartojimo būdas ir konkretus aktyvumas;
- h) visos ypatingos atsargos priemonės, kurių gali prireikti laikant pradines medžiagas, ir tam tikrais atvejais nurodoma ilgiausia laikymo trukmė iki kartotinos patikros.

1.3. Fizinės ir cheminės charakteristikos, galinčios paveikti biologinį pasisavinimą

Toliau nurodyta informacija apie aktyviasias sudedamąsias dalis, neatsižvelgiant į tai, ar jos ištrauktos iš farmakopėjas, ar ne, pateikiama kaip aktyviųjų sudedamųjų dalių bendrojo aprašo dalis, jei nuo jų priklauso vaistų biologinis panaudojimas:

- kristalinė forma ir tirpumo koeficientai,
- dalelės dydis, jei tinka, po pulverizacijos,
- tirpalo būseną,
- pasiskirstymo santykis riebalų/vandens sluoksniuose ⁽¹⁾.

Pirmosios trys įtraukos netaikomos medžiagoms, naudojamoms tik tirpaluose.

2. Biologiniams vaistams, tokiems kaip vakcinos, serumai, toksinai, alergenai, ir vaistams, gaunamiems iš žmogaus kraujo arba plazmos, taikomi šio punkto reikalavimai.

Šiame punkte pradinė medžiaga — tai bet kokia medžiaga, naudojama vaistams gaminti; šią sąvoką sudaro sudedamosios vaistų dalys ir, jei reikia, jam naudojama talpa, kaip nurodyta A skirsnio 1 punkte, taip pat ir žaliavos, tokios kaip mikroorganizmai, audiniai, tiek augalinės, tiek gyvūninės kilmės, žmogaus audinių arba gyvūninės kilmės ląstelės arba skysčiai (taip pat ir kraujas) bei biotechnologiškai sukurtos ląstelės. Žaliavų kilmė ir jų istorija apibūdinamos ir dokumentuojamos.

Į žaliavos apibūdinimą įeina gamybos strategija, gryninimo/aktyvumo mažinimo procedūros su jų patvirtinimu bei visos gamybos metu atliekamos kontrolės procedūros, skirtos kiekvienos galutinio produkto partijos kokybei ir saugai užtikrinti.

- 2.1. Jei naudojami ląstelių bankai, parodoma, kad ląstelių charakteristikos lieka nepakitusios gamybos išėigos lygiu ir vėliau.
- 2.2. Gamybai naudojamos medžiagos, ląstelių bankai, serumo arba plazmos pulai ir kitos biologinės kilmės medžiagos ir, jei įmanoma, žaliavos, iš kurių jie gauti, tiriamos dėl atsitiktinių agentų (priemaišų).

Jei neįmanoma išvengti potencialiai patogeninių atsitiktinių agentų, medžiagos naudojamos tik tada, kai tolesnis apdorojimas užtikrina, kad jie bus pašalinti ir (arba) aktyvuoti, ir tai bus patvirtinta tyrimais.

- 2.3. Jei įmanoma, vakcinų gamyba pagrįžiama vienos serijos gamybai naudojamos medžiagos ir sukurtais ląstelių bankais; serumams nustatyti vartojami pradinių medžiagų pulai.

Bakterinėms ir virusinėms vakcinoms infekcinių agentų charakteristikos parodomos pakraunamose medžiagose. Be to, gyvoms vakcinoms susilpnintų savybių pastovumas parodomas gamybai naudojamose medžiagose; jei šio įrodymo nepakanka, susilpnintos savybės taip pat rodomos gamybos metu.

- 2.4. Alergenams apibūdinamos techninės žaliavų charakteristikos ir jų kontrolės metodai. Į apibūdinimą įeina išsami informacija apie jų rinkimą, parengtinį apdorojimą ir laikymą.
- 2.5. Vaistams, gaunamiems iš žmogaus kraujo arba plazmos, apibūdinama bei dokumentuojama žaliavų kilmė ir jų rinkimo, vežimo bei sandėliavimo kriterijai ir procedūros.

Naudojami apibrėžti pradinių medžiagų pulai.

3. Radioaktyviesiems preparatams į pradines medžiagas įeina ir apšvitai skirtos medžiagos.

D. **Specialiosios priemonės siekiant užkirsti kelią gyvulių spongiforminės encefalopatijos plitimui**

Pareiškėjas turi įrodyti, kad vaistas yra pagamintas remiantis „Rekomendacijomis, kaip sumažinti gyvulių spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per vaistus riziką“, taip pat atnaujintomis rekomendacijomis, kurias Komisija išleido „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 3 tome.

⁽¹⁾ Kompetentinga institucija gali taip pat paprašyti pateikti pK ir pH dydžius, jei mano, kad ši informacija yra svarbi.

E. Kontroliniai tyrimai, atliekami tarpiniuose gamybos proceso etapuose

1. Į išsamią ataskaitą ir dokumentus, pridedamus prie paraiškos leisti prekiauti pagal 8 straipsnio 3 dalies h bei i punktus ir šios direktyvos 10 straipsnio 1 dalį, įeina išsami informacija apie vaistų kontrolinius tyrimus, kurie gali būti atliekami tarpiniame gamybos proceso etape siekiant užtikrinti techninių charakteristikų ir gamybos proceso sąlygų pastovumą.

Šie tyrimai yra svarbūs tikrinant vaistų atitiktį formulei, jei išimtiniais atvejais pareiškėjas galutiniam produktui tirti pasiūlo analitinį metodą, į kurį neįeina bandymai su visomis aktyviosiomis sudedamosiomis dalimis (arba visų pagalbinių vaistų sudedamųjų dalių, kurioms taikomi tie patys reikalavimai kaip ir aktyviosioms sudedamosioms dalims).

Tas pats reikalavimas taikomas, kai galutinio produkto kokybės kontrolė priklauso nuo kontrolinių tyrimų gamybos metu, ypač jei medžiaga iš esmės apibūdinama pagal jos paruošimo būdą.

2. Biologiniams vaistams, tokiems kaip vakcinos, serumai, toksinai, alergenai, ir vaistams, gaunamiems iš žmogaus kraujo arba plazmos, priimtumo procedūros bei kriterijai, paskelbti kaip PSO rekomendacijos („Reikalavimai biologinėms medžiagoms“), naudojami kaip nurodymai visuose gamybos kontrolės etapuose, kurie nenurodyti Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje.

Sumažinto aktyvumo ar detoksikuotų vakcinų atveju sumažintas aktyvumas ar detoksikacija patvirtinami kiekvienos partijos gamybos metu, išskyrus tuos atvejus, kai ši kontrolė priklauso nuo tyrimo, kuriame galimybė naudoti jautrius gyvūnus yra ribota. Tokiu atveju tyrimai atliekami tol, kol bus gaunami pastovūs gamybos rezultatai, nustatoma reikiamų kontrolės procesų rezultatų tarpusavio atitiktis ir atitinkamai gamybos proceso metu padidinama kontrolė.

3. Pakeistų arba adsorbuotų alergenų atveju alergenai kiekybiškai ir kokybiškai apibūdinami tarpiniame ir kuo vėlesniame gamybos proceso etape.

F. Kontroliniai galutinio produkto tyrimai

1. Galutinio produkto kontrolei galutinio produkto serija turi visus vaistų formos elementus, pagamintus iš to paties pradinio medžiagos kiekio, ir su juo ta pačia tvarka buvo atliktos tos pačios gamybos ir (arba) sterilizavimo operacijos arba nenutrūkstamos gamybos proceso atveju — visus elementus, pagamintus per nustatytą laiką.

Paraiškoje leisti prekiauti vaistais išvardijami tie tyrimai, kurie buvo atlikti pagal įprastą procedūrą su kiekviena galutinio produkto partija. Nustatomas tyrimų, kurie nėra atliekami pagal įprastą procedūrą, dažnis. Nurodomi vaistų atspalaidavimo iš formos rodikliai.

Į išsamią informaciją ir dokumentus, pridedamus prie paraiškos leisti pateikti vaistą į rinką pagal šios direktyvos 8 straipsnio 3 dalies h punktą ir 10 straipsnio 1 dalį įeina smulki ataskaita apie galutinio išleidžiamo produkto kontrolinius tyrimus. Jie pateikiami pagal toliau nurodytus reikalavimus.

Europos farmakopėjos, o jeigu joje nėra, — valstybės narės farmakopėjos monografijos nuostatos dėl vaistų formos, imunologinių serumų, vakcinų ir radioaktyviųjų preparatų yra taikomos visiems jose nurodytiems vaistams. Visiems biologiniams vaistams, tokiems kaip vakcinos, serumai, toksinai, alergenai, ir vaistams, gautiems iš žmogaus kraujo arba plazmos, kurie nėra tiksliai apibrėžti Europos farmakopėjoje, o jei joje nėra, — tai valstybės narės farmakopėjoje tvarka ir priimtumo kriterijai, paskelbti kaip PSO rekomendacijos („Reikalavimai biologinėms medžiagoms“), naudojamos kaip taisyklės.

Jeigu naudojamos kitokios tyrimo procedūros ir apribojimai nei minėtieji Europos farmakopėjos monografijoje, o jei joje nėra, — valstybės narės farmakopėjoje būtina pateikti įrodymus, kad galutinis produktas, jei jis tiriamas pagal tas monografijas, atitinka kokybės reikalavimus, kurie toje farmakopėjoje keliami tai vaistų formai.

1.1. Bendrosios galutinio produkto charakteristikos

Tam tikri bendrųjų vaistų charakteristikų tyrimai visada įtraukiami į galutinio produkto tyrimų skaičių. Visada, kai šie tyrimai taikytini, jie yra susiję su vidutinės masės ir didžiausių nukrypimų kontrole, su mechaniniais, fiziniiais arba mikrobiologiniais tyrimais, organoleptinėmis charakteristikomis, fizinėmis charakteristikomis, tokiomis kaip tankis, pH, lūžio rodiklis ir pan. Kiekvieno atskiru atveju kiekvienai charakteristikai paraiškos pateikėjas tiksliai apibrėžia standartus arba nuokrypimo ribas.

Tyrimų sąlygos, tam tikrais atvejais — naudota įranga/prietaisai ir standartai labai tiksliai apibūdinami, jei jų nėra Europos farmakopėjoje arba valstybių narių farmakopėjoje; visa tai taikoma ir tiems atvejams, kai metodai, kuriuos nurodo tos farmakopėjos, nėra taikytini.

Be to, kietiems vaistams, kurie skiriami gerti, turi būti atliekami veikliosios medžiagos arba dalių atpalaidavimo ir tirpimo greičio tyrimai mėgintuvėlyje; šie tyrimai taip pat atliekami, jei vaistai skiriami vartoti kitaip, ir suinteresuotos valstybės narės kompetentinga institucija mano, kad tai būtina.

1.2. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) nustatymas ir bandymas

Aktyvioji sudedamoji dalis nustatoma ir bandoma arba būdingame gamybos partijos pavyzdyje, arba atskirai tam tikrame dozių kiekyje, kiekvienoje jų individualiai.

Išskyrus atvejus, kai tinkamai yra pagrįsta kitaip, didžiausias leistinas galutinio produkto veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gamybos metu negali būti didesnis kaip $\pm 5\%$.

Remdamasis stabilumo tyrimais gamintojas privalo pasiūlyti ir pagrįsti aktyviosios galutinio produkto sudedamosios dalies kiekio didžiausias leistinas nuokrypio ribas iki siūlomo galiojimo laiko pabaigos.

Išimtiniais sudėtinių mišinių atvejais, kai aktyviųjų sudedamųjų dalių, kurių yra labai daug arba labai mažai, bandymuose būtina atlikti sudėtingą kiekvienos produkcijos partijos tyrimą, vienos arba kelių galutinio produkto aktyviųjų sudedamųjų dalių bandymą galima praleisti su ypatinga sąlyga, kad tokie bandymai bus atliekami tarpiniais gamybos proceso etapais. Šios nuolaidos negalima taikyti apibūdinant konkrečias medžiagas. Šis supaprastintas būdas papildomas kiekybinio vertinimo metodu, leidžiančiu kompetentingai institucijai pasiekti, kad vaistas po to, kai jis jau yra pateiktas į rinką, atitiktų patvirtintas technines charakteristikas.

Biologinis bandymas *in vivo* arba *in vitro* yra privalomas, kai fiziniiais ir cheminiais metodais neįmanoma pateikti pakankamai informacijos apie vaistų kokybę. Tokiame bandyme, jei įmanoma, naudojamos pamatinės medžiagos ir statistinė analizė, leidžianti apskaičiuoti pasikliautinas ribas. Jei šių tyrimų neįmanoma atlikti su galutiniu produktu, juos galima atlikti tarpiniame, bet kaip galima vėlesniame gamybos proceso etape.

Jei B skirsnyje pateikta išsami informacija rodo, kad vaistų gamybai yra naudojamas didelis veikliosios medžiagos kiekis, į galutinio produkto kontrolinių tyrimų aprašymą, kur galima, įeina cheminis ir, jei būtina, toksikologinis bei farmakoepidemiologinis pokyčių, kurie įvyksta toje medžiagoje ir sumažina jos išeigos kiekį, tyrimas, jei galima, skilimo produktų apibūdinimas ir (arba) kiekybinis jų nustatymas.

1.3. Pagalbinių vaistą sudarančių dalių nustatymas ir bandymas

Kiek tai būtina, pagalbinėms vaistą sudarančioms dalims yra atliekami bent identifikavimo tyrimai.

Pagal tyrimų procedūrą, pasiūlytą dažiosioms medžiagoms nustatyti, turi būti įmanoma patvirtinti, kad tokios medžiagos yra Direktyvos 78/25/EEB priedo sąraše.

Viršutinės ir žemutinės ribos tyrimas yra privalomas konservuojantiems agentams, o viršutinės ribos tyrimas — visoms pagalbinėms vaistą sudarančioms dalims, galinčioms turėti nepageidaujamą poveikį fiziologinėms funkcijoms; viršutinės ir žemutinės ribos tyrimas pagalbinėms vaistą sudarančioms dalims yra privalomas, jei jos gali paveikti veikliosios medžiagos biologinį panaudojimą, išskyrus atvejus, kai biologinis panaudojimas garantuojamas kitais tinkamais metodais.

1.4. Saugos tyrimai

1. Be toksikologinių ir farmakologinių tyrimų duomenų, pateiktų kartu su paraiška leisti prekiauti vaistais, išsami informacija apie saugos tyrimus, tokius kaip sterilumas, bakterinis endotoksiškumas, gyvūnų pirogeniškumas ir vietinis vaistų toleravimas, įtraukiama į išsamią analitinę informaciją visada, kai tokius tyrimus, norint patikrinti vaistų kokybę, privalo atlikti įprasta tvarka.
2. Biologiniams vaistams, tokiems kaip vakcinos, serumai, alergenai, ir vaistams, gautiems iš žmogaus kraujo arba plazmos, kurie nenurodyti „Europos farmakopėjoje“, o jeigu ten nėra, — valstybės narės nacionalinėje farmakopėjoje, visų rūšių kontrolės procedūromis ir priimtumo kriterijais, paskelbtais kaip PSO rekomendacijos („Reikalavimai biologinėms medžiagoms“), naudojamosi kaip taisyklėmis.

3. Radioaktyviesiems preparatams apibūdinamas radionuklidų grynumas, radiocheminis grynumas ir savitasis aktyvumas. Radioaktyvumo kiekio atžvilgiu nukrypimas nuo nurodytojo ant etiketės neturėtų būti didesnis kaip $\pm 10\%$.

Generatoriams apibūdinti reikalaujama duomenų apie motininių ir dukterinių radionuklidų tyrimus. Generatoriui eliuatui pateikiami motininių radionuklidų bei kiti generatoriaus sistemos komponentų tyrimai.

Testų (mėginių) komplektams į galutinio produkto specifikaciją įeina produkto veikimo intensyvumo po radionuklidų ženklinimo tyrimas. Kartu įeina ir atitinkama derinių su žymėtaisiais radioaktyviaisiais izotopais radiocheminio ir radionuklidinio grynumo kontrolė. Visos medžiagos, svarbios atliekant ženklinimą radioaktyviaisiais izotopais, yra nustatomos ir išbandomos.

G. Stabilumo tyrimai

1. Išsami informacija ir dokumentai, pridedami prie paraiškos dėl leidimo prekiauti vaistu pagal 8 straipsnio 3 dalies g ir h punktus, pateikiami laikantis žemiau išvardytų reikalavimų.

Pateikiamas tyrimų, pagal kuriuos buvo nustatytas pareiškėjo siūlomas vartojimo laikas, rekomenduojamos laikymo sąlygos ir specifikacijos laikymo pabaigoje.

Jeigu yra tikimybė, kad baigtame gaminyje gali daugėti skilimo produktų, paraiškos pateikėjas privalo apie tai pranešti bei nurodyti apibūdinimo metodus ir tyrimo procedūras.

Išvados pateikiami analizių rezultatai, pagrindžiantys siūlomą galiojimo laiką rekomenduojamomis laikymo sąlygomis ir galutinio produkto specifikacijas vartojimo laikotarpio pabaigoje tomis pat rekomenduotomis laikymo sąlygomis.

Nurodomas didžiausias priimtinas skilimo produktų lygis vartojimo laiko pabaigoje.

Sąveikos tarp vaistų ir talpos tyrimo duomenys pateikiami, jei tik manoma, kad galimas tokios sąveikos pavojus, ypač jeigu kalbama apie injekcinius preparatus arba į vidų vartojamus aerozolius.

2. Jei biologiniams vaistams, tokiems kaip vakcinos, serumai, toksinai, alergenai, ir vaistams, gaunamiems iš žmogaus kraujo arba plazmos, neįmanoma atlikti galutinio produkto stabilumo tyrimų, galima atlikti stabilumo tyrimus tarpiniu gamybos bei kaip galima vėlesniame gamybos proceso etape. Be to, turėtų būti įvertinamas galutinio produkto stabilumas taikant kitus antrinius tyrimus.
3. Radioaktyviesiems preparatams informacija apie stabilumą pateikiama generatoriams, komplektams ir radioaktyviaisiais izotopais žymėtiems vaistams. Aprašomas stabilumas, kai radioaktyvieji preparatai vartojami daugkartinių dozių flakonuose.

3 DALIS

TOKSIKOLOGINIAI R FARMAKOLOGINIAI BANDYMAI

I. Įvadas

1. Išsami informacija ir dokumentai, pridedami prie paraiškos leisti verstis vaistų prekyba pagal 8 straipsnio 3 dalies i punkto ir 10 straipsnio 1 dalies reikalavimus, pateikiami laikantis žemiau nurodytų reikalavimų.

Valstybės narės užtikrina, kad saugos tyrimai būtų atliekami laikantis geros laboratorinės praktikos nuostatų, išdėstytų Direktyvose 87/18/EEB ⁽¹⁾ ir 88/320/EEB ⁽²⁾.

Toksikologiniuose ir farmakologiniuose tyrimuose turi būti parodoma:

- a) potencialus vaistų toksiškumas ir visi pavojingi bei nepageidaujami toksiniai efektai, kurie gali atsirasti, kai žmogus jį vartoja siūlomomis sąlygomis; visa tai turėtų būti įvertinama konkrečios patologinės būsenos atžvilgiu;

⁽¹⁾ OL L 15, 1987 1 17, p. 29.

⁽²⁾ OL L 145, 1988 6 11, p. 35. Direktyva su pakeitimais, padarytais Direktyva 90/18/EEB (OL L 11, 1990 1 13, p. 37).

- b) farmakologinės vaistų savybės tiek kokybiniu, tiek kiekybiniu požiūriu žmogui siūlomomis vartojimo sąlygomis. Visi duomenys turi būti patikimi ir bendrai taikytini. Kur tik galima, projektuojant eksperimentinius metodus ir vertinant gautus rezultatus yra taikomos matematinės ir statistinės procedūros.

Be to, būtina, kad gydytojui praktikui būtų pateikiama informacija apie vaistų galimas gydomasias galimybes.

2. Jei vaistai skiriami vartoti vietiškai, turi būti ištirta sisteminė absorbcija, tinkamai atsižvelgiant į galimą vaistų vartojimą ant pažeistos odos ir absorbciją per kitus atitinkamus paviršius. Tik tuomet, kai įrodoma, kad sisteminė absorbcija tokiomis sąlygomis yra neryški, galima praleisti kartotų dozių sisteminio toksiškumo, vaistų toksiškumo vaisiui ir reprodukcinės funkcijos tyrimus.

Tačiau jei sisteminė absorbcija stebima terapinio eksperimento metu, toksiškumo tyrimai yra atliekami su gyvūnais, tam tikrais atvejais kartu tiriant vaistų toksiškumą vaisiui.

Visais atvejais vietinio vaistų toleravimo tyrimai po kartotinio taikymo atliekami ypač atidžiai ir apima histologinius tyrimus; ištiriama sensibilizacijos galimybė ir bet kuris kancerogeninis potencialas, ištirtas šios dalies II E punkte nurodytais atvejais.

3. Biologiniams vaistams, tokiems kaip vakcinos, serumai, toksinai, alergenai, ir vaistams, gautiems iš žmogaus kraujo arba plazmos, šios dalies reikalavimus gali tekti taikyti kiekvienam atskiram gaminiui; todėl atliekamų tyrimų programą pagrindžia pareiškėjas.

Kuriant tyrimų programą reikia atsižvelgti į šiuos reikalavimus:

- visi tyrimai, kurių metu reikia kartotinai vartoti vaistus, planuojami taip, kad būtų atsižvelgiama į galimą antikūnų gamybos indukciją ir interferenciją;
 - reprodukcinės funkcijos, gemalo/vaisiaus ir perinatalinio toksiškumo, mutageninio potencialo ir kancerogeninio potencialo tyrimus. Jei dėl to kaltinamos pagalbinės vaistų sudarančios dalys, bet ne aktyvioji (-osios) sudedamoji (-sios) dalis (-ys), jų pašalinimo patvirtinimas gali pakeisti tą tyrimą.
4. Pripažįstama, kad radioaktyviųjų preparatų toksiškumas gali būti susijęs su apšvitos doze. Diagnostikoje tai yra radioaktyviųjų preparatų vartojimo padarinys, terapijoje — reikalinga savybė. Todėl įvertinant radioaktyviųjų preparatų saugą ir veiksmingumą yra atsižvelgiama į reikalavimus vaistams ir radiacinei dozimetrijai. Organo/audinio apšvita spinduliuote yra dokumentuojama. Absorbuotos spinduliuotės dozės dydis apskaičiuojamas pagal tiksliai apibrėžtą, tarptautiniu mastu pripažintą sistemą atsižvelgiant į konkretų vartojimo būdą.
 5. Ištiriama pagalbinių vaistų sudarančių dalių, pirmąjį kartą vartojamų vaistų srityje, toksikologija ir farmakokinetika.
 4. Jei yra tikimybė, kad laikomas vaistas smarkiai suirs, turi būti atsižvelgiama į skilimo produktų toksikologiją.

II. BANDYMŲ ATLIKIMAS

A. Toksiškumas

1. Vienos dozės toksiškumas

Ūmaus toksiškumo tyrimas — tai kokybinis ir kiekybinis tyrimas toksinių reakcijų, kurių gali kilti dėl vienintelio vaistuose esančių veikliosios medžiagos arba medžiagų suvartojimo tokiomis proporcijomis ir tokio fizinio bei cheminio būvio, kokio jos yra konkrečiame gaminyje.

Ūmaus toksiškumo tyrimas turi būti atliekamas su žinomos genties dviem arba keliomis žinduolių rūšimis, išskyrus atvejus, kai galima pateisinti vienos rūšies vartojimą. Paprastai taikomi ne mažiau kaip du skirtingi vartojimo būdai, vienas — toks pat arba panašus į siūlomą žmonėms vartoti, kitas — užtikrinantis sisteminį medžiagos poveikį.

Tyrimas apims stebėtus simptomus, taip pat ir vietines reakcijas. Laiką, per kurį tiriamieji gyvūnai yra stebimi, nustato tyrėjas, kad jo pakaktų audinių bei organų pažeidimams arba išgijimui atskleisti, kuris paprastai apima 14 dienų laikotarpį, bet ne trumpiau kaip septynias dienas, tačiau gyvūnams neleidžiama ilgai kentėti. Nugaišusiems stebėjimo metu, kaip ir visiems gyvūnams, išlikusiems iki stebėjimo pabaigos, reikėtų atlikti autopsiją. Būtina histopatologiškai ištirti visus organus, kuriuose skrodimo metu aptikta makroskopinių pokyčių. Iš tyrimui naudojamų gyvūnų reikėtų gauti įmanomą gausiausią informaciją.

Vienos dozės toksiškumo tyrimus derėtų atlikti taip, kad būtų atskleidžiami ūmaus toksiškumo simptomai ir kiek įmanoma ištirta, kodėl įvyko mirtis. Tinkamoms rūšims turėtų būti gaunamas kokybinis apytikrės mirtinos dozės vertinimas ir informacija apie dozės ir efekto santykį, bet nėra reikalaujama itin didelio tikslumo.

Iš šių tyrimų galima gauti galimų ūmaus perdozavimo poveikio indikacijas žmogaus organizme, ir jie gali būti naudingi planuojant toksiškumo tyrimus, reikalaujančius pakartotų dozių tinkamoms gyvūnų rūšims.

Tais atvejais, kai veikliosios medžiagos yra junginyje, tyrimus reikėtų atlikti taip, kad būtų galima patikrinti, ar toksiškumas padidėja, ar ne arba ar kyla netikėtų toksinių efektų.

2. *Pakartotų dozių toksiškumas (poūmis arba lėtinis toksiškumas)*

Pakartotų dozių toksiškumo tyrimai skiriami visiems fiziologiniams ir (arba) patologiniams pokyčiams, kuriuos sukelia pakartotinai vartojamos tiriamos veikliosios medžiagos arba šių medžiagų deriniai, atskleisti bei nustatyti, kaip šie pokyčiai susiję su dozavimu.

Apskritai pageidautina, kad būtų atliekami du tyrimai: vienas trumpalaikis, trunkantis nuo dviejų iki keturių savaičių, kitas ilgalaikis. Pastarojo trukmė priklauso nuo klinikinio vartojimo sąlygų. Jo tikslas — eksperimentiniu būdu nustatyti vaistų netoksiškų dozių diapazoną, ir jis paprastai turėtų trukti nuo trijų iki šešių mėnesių.

Vaistams, skiriamiems žmonėms tik vieną kartą, atliekamas vienas tyrimas, trunkantis nuo dviejų iki keturių savaičių.

Tačiau jei tyrėjas, atsižvelgdamas į pasiūlytąją vartojimo žmonėms trukmę, mano, kad derėtų atlikti didesnės arba mažesnės trukmės negu aukščiau nurodytoji tyrimą, jis privalo nurodyti tinkamas tokio sprendimo priežastis.

Taip pat reikėtų pateikti ir parinktų dozių priežastis.

Kartotų dozių toksiškumo tyrimai atliekami su dviem žinduolių rūšimis, kurių viena esti negraužikai. Pasirinkimas, koku (-iais) būdu (-ais) vaistą vartoti, priklauso nuo siekiamo terapinio vartojimo ir sisteminės absorbcijos galimybių. Dozavimo metodas ir dažnis yra aiškiai suformuluojami.

Didžiausią dozę derėtų parinkti taip, kad išryškėtų pavojingi poveikiai. Tada mažesnės dozės leis nustatyti, kaip gyvūnai toleruoja vaistus.

Visais įmanomais atvejais eksperimentuose su smulkiais graužikais, bandymo planas ir kontrolės procedūros privalo atitikti sprendžiamos problemos apimtį ir leisti nustatyti statistines pasikliautinas ribas.

Toksinių efektų įvertinimas yra grindžiamas elgesio bei augimo stebėjimais, kraujo ir biocheminiais tyrimais, ypač tais, kurie susiję su šalinimo mechanizmu, taip pat autopsijos ataskaitomis ir pridėtais histologiniais duomenimis. Kiekvienos tyrimų grupės pasirinkimas ir apimtis priklausys nuo naudotų gyvūnų rūšių ir tuo metu tyrimų mokslo žinių.

Tais atvejais, kai turimi nauji žinomų medžiagų deriniai, kurie buvo ištirti pagal šios direktyvos nuostatas, tyrėjas gali ilgalaikius tyrimus, išskyrus tuos atvejus, kai ūmaus ir poūmio toksiškumo tyrimai parodo jų sustiprėjimą arba nežinomus toksinius poveikius, tinkamai pakeisti, nurodydamas tokių pakeitimų priežastis.

B. **Reprodukcinės funkcijos tyrimas**

Jeigu kitų tyrimų rezultatai atskleidžia ką nors, kas kelia įtarimą, kad daromas nepageidaujama reakcija palikuonims arba sumažėja patinelių ar patelių reprodukcinė funkcija, tai ištiriama atitinkamais bandymais.

C. Vaistų toksiškumas gemalui/vaisiui ir perinatalinis toksiškumas

Į šį tyrimą įeina ir tai, kaip toksinis, ir ypač teratogeninis, poveikis pasireiškia gimusiame palikuonyje, susumuojant rezultatus, kai tiriamoji medžiaga buvo skirta veisiančiai patelei.

Nors iki šiol šie tyrimai tik iš dalies leido nustatyti, kiek jų rezultatai taikytini žmonėms, yra manoma, kad jie suteikia svarbią informaciją ten, kur rezultatai parodo tokį poveikį kaip rezorbcija bei kitokius nukrypimus.

Tokių tyrimų neatlikimas dėl tos priežasties, kad vaistų nevartos gimdyti galinčios moterys arba dėl kitų priežasčių, privalo būti tinkamai pagrįstas.

Vaistų toksiškumo gemalui/vaisiui tyrimai paprastai atliekami su dviem gyvūnų rūšimis, viena jų turėtų būti negrauzikai. Prieš gimdymą ir po gimdymo tyrimai atliekami ne mažiau kaip su viena rūšimi. Jei žinoma, kad vaistų metabolizmas tam tikros gyvūnų rūšies organizme yra panašus į metabolizmą žmogaus organizme, pageidautina įtraukti tą rūšį. Taip pat pageidautina, kad viena rūšis būtų ta pati, kaip ir kartotų dozių toksiškumo tyrimuose.

Tyrimo duomenys (gyvūnų skaičius, vartoti kiekiai, vartojimo grafikas bei rezultatų vertinimo kriterijai) priklauso nuo tuo paraiškos įteikimo metu turimų mokslo žinių ir statistinio reikšmingumo lygio, kurį tie rezultatai privalo pasiekti.

D. Mutageninis potencialas

Mutageninio potencialo tyrimo tikslas — atskleisti genetinius pokyčius, kuriuos medžiaga gali sukelti žmogaus organizme arba ląstelėse ir dėl kurios palikuonys visam laikui ir paveldėjimo būdu gali tapti kitokiais negu jų pirmtakai. Toks tyrimas privalomas visoms naujoms medžiagoms.

Gautų duomenų kiekis ir tipai bei jų vertinimo kriterijai priklauso nuo tuo paraiškos padavimo metu turimų mokslo žinių.

E. Kancerogeninis potencialas

Tyrimai, reikalingi kancerogeniniam poveikiui atskleisti, paprastai yra atliekami su:

- a) medžiagomis, analogiškoms žinomiems kancerogeniniams arba ko-kancerogeniniams junginiams;
- b) medžiagomis, kurios sukėlė įtartinų pokyčių atliekant ilgalaikius toksikologinius tyrimus;
- c) medžiagomis, dėl kurių įtartinų pokyčių atsirado atliekant mutageninio potencialo tyrimą arba kitus trumpalaikius kancerogeniškumo tyrimus.

Tokių tyrimų taip pat gali prireikti medžiagoms, dedamoms į vaistus, kurie gali būti reguliariai vartojami ilgesnį paciento gyvenimo laikotarpį.

Įvertinant šių tyrimų duomenis atsižvelgiama į to laiko, kai įteikiama paraiška, mokslo žinių lygį.

F. Farmakodinamika

Ši antraštė apima medžiagos sukeltus fiziologinės sistemos funkcijų pokyčius, nepaisant to, ar tos funkcijos yra normalios, ar eksperimentiškai pakeistos.

Šiuose tyrimuose laikomasi dviejų skirtingų metodų.

Pirmiausia tinkamai aprašomi veiksmai, kuriais paremtas terapinėje praktikoje rekomenduotas taikymas. Rezultatai išreiškiami kokybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės–poveikio kreives, laiko–poveikio kreives ir pan., o ten, kur įmanoma, palyginami su duomenimis apie medžiagą, kurios aktyvumas žinomas. Jeigu teigiama, kad medžiaga turi didesnę terapinę galią, turi būti parodomas skirtumas ir tai, kad jis statistiškai reikšmingas.

Toliau tyrėjas pateikia bendrąją farmakologinę medžiagos apibūdinimą su specialia nuoroda į žalingą poveikį. Apskritai turėtų būti ištirtos pagrindinės fiziologinių sistemų funkcijos. Šis tyrimas turi būti gerokai išsamesnis, nes dozės, galinčios sukelti žalingą poveikį, artėja prie sukeliančių pagrindinį poveikį, dėl kurio ta medžiaga ir yra siūloma, dozių.

Eksperimentiniai metodai, išskyrus tuos atvejus, kai tai yra standartinės procedūros, turi būti aprašomi taip smulkiai, kad juos būtų galima vėl pakartoti, o tyrėjas privalo nustatyti jų pagrįstumą. Eksperimentų rezultatai pateikiami aiškiai ir, kai tai svarbu tyrimui, nurodoma jų statistinė reikšmė.

Ištiriami visi kiekybiniai reakcijų pakitimai, atsirandantys dėl kartotinio tos medžiagos vartojimo, nebent pateikiama svarių argumentų prieš tokį tyrimą.

Aktyviųjų medžiagų derinių tyrimus gali skatinti arba farmakologinės prielaidos, arba terapinio poveikio indikacijos.

Pirmuoju atveju farmakodinaminis tyrimas parodo, kokios sąveikos galėtų tą derinį padaryti vertingą terapiniu požiūriu.

Antruoju atveju, jei tokio derinio mokslinio pagrindimo ieškoma terapiniais eksperimentais, tyrimais galima nustatyti, ar siekiamą šio derinio poveikį galima parodyti naudojant gyvūnus, ir bent jau ištiriama visų lygiagrečių poveikių svarba.

Jei į derinį įeina nauja veiklioji medžiaga, ją prieš tai derėtų nuodugniai ištirti.

G. Farmakokinetika

Farmakokinetika — tai likusios organizme veikliosios medžiagos tyrimas, kuris apima medžiagos absorbcijos, pasiskirstymo, biotransformacijos ir šalinimo tyrimą.

Šių įvairių stadijų tyrimą galima atlikti taikant tiek fizinius, cheminius, tiek biologinius metodus ir kartu stebint pačios medžiagos farmakodinaminį aktyvumą.

Informacija apie pasiskirstymą ir šalinimą (įskaitant biotransformaciją ir ekskreciją) yra privaloma visais atvejais, kai tokie duomenys yra būtina reikalingi norint nustatyti dozes žmogui, taip pat chemoterapinių medžiagų (antibiotikų ir pan.) ir medžiagų, kurių vartojimas priklauso nuo jų nefarmakodinaminių poveikių (pvz., kai kurių diagnostinių medžiagų ir pan.), dozes.

Būtina atlikti farmakologiškai aktyvių metabolitų farmakokinetinį tyrimą.

Tais atvejais, kai tiriami nauji žinomų medžiagų, kurios buvo ištirtos pagal šios direktyvos nuostatas, deriniai, galima nereikalauti atlikti farmakokinetinius tyrimus, jeigu toksikumo tyrimais ir terapiniais eksperimentais pagrindžiama, kad jų galima neatlikti.

H. Vietinis vaistų toleravimas

Vietinio vaistų toleravimo tyrimų tikslas — nustatyti, ar vaistai toleruojami tose kūno vietose, kurios gali susilieti su gaminiu, kai jis bus vartojamas klinikinėje praktikoje. Tyrimo strategija yra tokia, kad bet koks mechaninis vartojamo vaisto poveikis arba grynai fizinis ir cheminis jo poveikis galėtų būti atskiriami nuo toksinio arba farmakodinaminio poveikio.

I. Medicininio vartojimo pripažinimas

Remiantis 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunkčiu siekiant įrodyti, kad vaistų sudedamosios dalys yra pripažintos veiksmingomis ir vartojamomis medicinoje, taikomos šios konkrečios taisyklės:

- kriterijai, į kuriuos reikia atsižvelgti siekiant nustatyti, kad vaistų sudedamosios dalys yra pripažintos medicinoje, yra šie: medžiagos vartojimo laikotarpis, kokybiniai medžiagos vartojimo aspektai, mokslinio suinteresuotumo vartoti tą medžiagą laipsnis (atsispindintis viešai paskelbtoje mokslinėje literatūroje) ir mokslinių vertinimų darnumas. Todėl, siekiant įvertinti įvairių medžiagų medicininio vartojimo pripažinimą, gali prireikti įvairių laikotarpių. Tačiau bet kuriuo atveju laikotarpis, kurio reikia vaistų sudedamosios dalies medicininio vartojimo pripažinimui įvertinti, turi būti ne trumpesnis kaip dešimt metų nuo sisteminio ir dokumentais įforminto tos medžiagos, kaip vaistų, vartojimo Bendrijoje pradžios;

- b) pareiškėjo pateikti dokumentai turėtų aprėpti visus veiksmingumo įvertinimo aspektus, ir į juos turi būti įtrauktos arba juose turi būti nuorodos į atitinkamą literatūrą, atsižvelgiant į tyrimus, atliktus prieš pateikiant vaistą į rinką ir po to, ir į išleistą mokslinę literatūrą, susijusią su atliktų epidemiologinių tyrimų, ypač atliktų lyginamųjų epidemiologinių tyrimų, patirtimi;
- c) ypač reikia atkreipti dėmesį į bet kokios informacijos trūkumą ir būtina pagrįsti, kodėl, trūkstant kai kurių tyrimų, galima pritarti veiksmingumo įrodymams;
- d) ekspertų ataskaitoje turi būti paaiškinta, kuo svarbūs pateikti duomenys apie vaistus, kurie skiriasi nuo rinkai skirtų vaistų. Turi būti priimtas sprendimas, ar ištirtuosius vaistus, nepaisant skirtumų, galima laikyti panašiais į vaistus, kuriems bus išduotas leidimas prekiauti;
- e) ypač svarbi yra medicinos patirtis, susijusi su kitais į rinką jau pateiktais vaistais, turinčiais tas pačias sudedamąsias dalis, ir pareiškėjai turėtų tai ypač pabrėžti.

4 DALIS

KLINIKINIS DOKUMENTAVIMAS

Išsami informacija ir dokumentai, pridedami prie paraiškos leisti verstis vaistų prekyba pagal šios direktyvos 8 straipsnio 3 dalies i punktą ir 10 straipsnio 1 dalį, pateikiami laikantis toliau nurodytų nuostatų.

Klinikiniai tyrimai — tai bet koks sisteminis vaistų poveikio žmogaus organizmui, ar tai būtų pacientai, ar sveiki savoriai, tyrimas, kurio tikslas — atskleisti arba patvirtinti tiriamojo vaistų preparato sukeliamą poveikį ir (arba) nustatyti kiekvieną žalingą poveikį, ir (arba) ištirti jų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą bei šalinimą siekiant nustatyti vaistų veiksmingumą ir saugą.

Įvertinant prašymą leisti registruoti vaistą remiamasi klinikiniais bandymais, įskaitant klinikinius farmakologinius tyrimus, skirtus vaistų veiksmingumui ir saugai normaliomis vartojimo sąlygomis nustatyti, atsižvelgiant į terapines indikacijas vartojant žmonėms. Terapinė nauda turi nusverti galimą riziką.

A. Bendrieji reikalavimai

Išsami klinikinė informacija, kuri pateikiama pagal 8 straipsnio 3 dalies i punktą ir 10 straipsnio 1 dalį, turi sudaryti pakankamai gerai pagrįstą ir moksliskai įrodytą nuomonę apie tai, ar vaistai tenkina kriterijus, pagal kuriuos išduodamas leidimas verstis vaistų prekyba. Dėl tos priežasties esminis reikalavimas yra tai, kad turėtų būti pranešama apie visus tiek palankius, tiek nepalankius klinikinių tyrimų rezultatus.

Iki klinikinių tyrimų visuomet turi būti pagal šio priedo 3 dalies reikalavimus atlikti atitinkami farmakologiniai ir toksikologiniai tyrimai su gyvūnais. Klinikinis tyrėjas privalo susipažinti su gautomis farmakologinių ir toksikologinių tyrimų išvadomis, o dėl to pareiškėjas privalo jam paraiškos tyrimams pateikti bent tyrėjo brošiūrą, kurioje būtų visa svarbi iki klinikinių bandymų žinoma informacija kartu su cheminiais, farmaciniais ir biologiniais duomenimis, toksikologiniais, farmakokinetiniais ir farmakodinaminiais gyvūnų tyrimų duomenimis, taip pat ankstesnių klinikinių tyrimų rezultatai ir atitinkami duomenys, pagrindžiantys pasiūlyto tyrimo pobūdį, apimtį ir trukmę; išsamios farmakologinės ir toksikologinės ataskaitos pateikiamos jų pareikalavus. Gyvūninės kilmės medžiagoms arba medžiagoms, gautoms iš žmogaus audinių, prieš pradedant tą tyrimą naudojamos visos galimos priemonės, užtikrinančios, kad prieš pradedant tyrimą nebus perduoti užkratai.

B. Tyrimai

1. Gera klinikinė praktika

1.1. Visos klinikinių tyrimų stadijos, tarp jų ir biologinis prieinamumas, ir biologinio lygiavertiškumo tyrimai planuojami, vykdomi ir ataskaita apie juos pateikiama laikantis geros klinikinės praktikos taisyklių.

1.2. Visi klinikiniai tyrimai atliekami laikantis etinių principų, kurie nurodyti naujausioje Helsinkio deklaracijos redakcijoje. Iš esmės reikia gauti ir dokumentuoti visų tiriamųjų laisva valia duotus informuoto asmens sutikimus.

Tyrimo protokolą, procedūras (taip pat ir statistinį planą) ir dokumentus klinikinio tyrimo užsakovas ir (arba) tyrėjas pateikia, kad būtų gauta atitinkamo etikos komiteto nuomonė. Tyrimai nepradedami, kol nėra gauta rašytinės šio komiteto nuomonės.

- 1.3 Reikalaujama iš anksto nustatyti, sistemingai užrašomų klinikinių tyrimų organizavimo, vykdymo, duomenų rinkimo, dokumentavimo ir tvirtinimo procedūrų.
- 1.4 Už radioaktyviųjų preparatų tyrimus atsako praktikuojantis gydytojas, kuriam leista medicinos tikslais vartoti radioaktyviuosius izotopus.

2. *Kaupimas archyve*

Asmuo, atsakingas už vaistų pateikimą į rinką, pasirūpina reikalingų dokumentų kaupimu archyve.

- a) tyrėjas sutvarko dokumentus taip, kad paciento tapatybės kodas būtų saugomas ne mažiau kaip 15 metų po to, kai bandymas baigiamas arba nutraukiamas;
- b) pacientų bylos ir kiti duomenų šaltiniai laikomi patį ilgiausią laiką, kurį leidžia ligoninė, institucija arba privačios praktikos įstaiga;
- c) rėmėjas arba kitas duomenų savininkas laiko visus kitus dokumentus, priklausančius tam bandymui tol, kol šiems vaistams išduodamas leidimas. Į šią tvarką įeina:
 - protokolas, taip pat ir bandymo pagrindimas, tikslai ir statistinis planas bei metodologija kartu su jo atlikimo ir vadovavimo jam sąlygomis, tiriamojo vaistų ypatumai, vaistų palyginamasis vaistas ir (arba) vartotas placebo,
 - standartinės veiklos procedūros,
 - visos rašytinės nuomonės apie protokolą ir procedūras,
 - tyrėjo brošiūra,
 - kiekvieno tiriamojo duomenų anketų formos,
 - baigiamoji ataskaita,
 - audito pažymėjimas (-ai), jei yra;
- d) galutinę ataskaitą rėmėjas arba vėlesnis savininkas laiko penkerius metus po to, kai nebeišduodamas leidimas verstis vaistų prekyba.

Kiekvienas duomenų nuosavybės formos pasikeitimas yra dokumentuojamas.

Visi duomenys ir dokumentai pateikiami, kai jų paprašo atitinkama institucija.

C. **Rezultatų pateikimas**

1. Kiekvieno klinikinio tyrimo dokumentuose turėtų būti pakankamai duomenų, leidžiančių objektyviai įvertinti:
 - protokolą, taip pat ir bandymo pagrindimą, tikslus ir statistinį planą bei metodus kartu su jo vykdymo ir vadovavimo jam sąlygomis bei naudoto tyrinėjamo vaisto ypatumais,
 - audito pažymėjimą (-us), jei yra,
 - tyrėjų sąrašą; kiekvienas tyrėjas nurodo savo pavardę, adresą, pareigas, kvalifikaciją ir klinikinės pareigas, valstybę, kurioje buvo atliekamas tyrimas, ir surenka žinias apie kiekvieną pacientą individualiai, pridedant užpildytas duomenų anketos formas kiekvienam tiriamajam asmeniui,
 - baigiamąją ataskaitą, kurią pasirašo tyrėjas, o jeigu tyrimai daugiacentriai — visi tyrėjai arba tyrėjas koordinatorius (pagrindinis tyrėjas).
2. Pirmiau nurodyta išsami klinikinių tyrimų ataskaita siunčiama kompetentingai institucijai. Tačiau kompetentingos institucijos sutikimu pareiškėjas gali neįtraukti dalies šios informacijos. Visi dokumentai nedelsiant pateikiami, kai tik jų paprašoma.

3. Kiekvieno tyrimo klinikiniai stebėjimai apibendrinami nurodant:
 - a) tirtų pacientų skaičių ir lytį;
 - b) tirtų pacientų bei kontrolinės grupės parinkimą ir jų pasiskirstymą pagal amžiaus grupes;
 - c) pacientų, anksčiau laiko pašalintų iš tyrimo, skaičių ir šio pašalinimo priežastis;
 - d) jei kontroliniai bandymai buvo atliekami laikantis aukščiau nurodytų sąlygų, ar kontrolinė grupė:
 - nebuvo gydoma,
 - vartojo placebą,
 - vartojo kitus vaistus, kurių veikimas žinomas,
 - buvo gydomas kitaip nei vartojant vaistus;
 - e) stebėtų žalingų poveikių dažnį;
 - f) išsamius duomenis apie pacientus, priklausančius padidintos rizikos grupei, pvz., pagyvenę žmonės, vaikai, nėščios moterys arba moterys menstruacijų metu, arba apie tuos, kurie dėl fiziologinės arba patologinės būklės turi būti atskirai aptarti;
 - g) veiksmingumo parametrus bei jų vertinimo kriterijus ir gautų rezultatų atitiktį šiems parametrams;
 - h) statistinių duomenų įvertinimą, kai to reikalauja tyrimų planas ir su juo susiję kintamieji veiksniai.
4. Išvadose apie atliekant eksperimentą gautus įrodymus tyrėjas pateikia savo nuomonę apie vaistų saugą normaliomis vartojimo sąlygomis, jo suderinamumą, veiksmingumą bei visą naudingą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimu ir vidutine gydymo trukme, taip pat ir visas specialiąsias atsargumo priemones, kurių imamasi gydymo metu, bei klininius perdozavimo simptomus. Pateikdamas daugiacentrinių tyrimų rezultatus, pagrindinis tyrėjas savo išvadose visų centrų vardu pateikia nuomonę apie tiriamų vaistų saugą ir veiksmingumą.
5. Be to, tyrėjas visada pateikia savo pastabas apie:
 - a) visus pripratimo ar priklausomybės požymius arba sunkumus atpratinant pacientus nuo tų vaistų;
 - b) visas sąveikas, kurios buvo stebėtos su kitais, tuo pat metu vartotais, vaistais;
 - c) kriterijus, pagal kuriuos nusprendžiama pašalinti konkrečius pacientus iš bandymų;
 - d) visus mirties atvejus atliekant bandymą arba vėliau.
6. Išsami ataskaita apie naujus vaistinių medžiagų derinius turi būti identiška toms ataskaitoms, kurių reikalaujama naujiems vaistams. Joje privalu pateikti pakankamai to derinio saugos ir veiksmingumo įrodymų.
7. Privalu paaiškinti, kodėl neįtraukti duomenys arba dalis jų. Jei bandymų metu būtų gauta netikėtų duomenų, turi būti atliekami ir vėl patikrinami kiti ikiklininiai toksikologiniai ir farmakologiniai tyrimai.

Jei vaistai bus vartojami ilgą laiką, pateikiama išsami ataskaita, kokie yra po kartotinio vartojimo pasireiškiantys farmakologinio poveikio pakitimai, taip pat kaip ir nustatant ilgalaikes dozes.

D. **Klinikinė farmakologija**

1. *Farmakodinamika*

Farmakodinaminis poveikis, susijęs su vaistų veiksmingumu, parodomas įskaitant

- dozės ir reakcijos į ją santykį bei eigą,
- dozių ir vartojimo sąlygų pagrindimą,
- veikimo būdą, jei įmanoma.

Apibūdinamas farmakodinaminis poveikis, nesusijęs su terapiniu veiksmingumu.

Vien parodyti farmakodinaminis poveikis žmogaus organizme nepakanka, kad būtų pagrįstos išvados apie kurį nors konkretų galimą terapinį poveikį.

2. *Farmakokinetika*

Apibūdinamos šios farmakokinetinės charakteristikos:

- absorbcija (greitis ir dydis),
- pasiskirstymas,
- metabolizmas,
- ekskrecija.

Apibūdinamos kliniškai svarbios savybės, tarp jų kinetinių duomenų dozių režimui nustatyti įtraukimas, pirmiausiai pacientams, priklausantiems rizikos grupei, ir žmonių bei gyvūnų rūšių, naudotų atliekant ikiklinikinius tyrimus, duomenų skirtumai.

3. *Sąveikos*

Jei gaminys paprastai vartojamas kartu su kitais vaistais, pateikiama išsami informacija apie bendro vartojimo tyrimus, kurie atliekami, kad būtų parodomi galimi farmakologinio poveikio pokyčiai.

Jei tarp medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų, tokių kaip alkoholis, kofeinas, tabakas arba nikotinas, kurie gali būti vartojami vienu metu, atsiranda farmakodinaminė/farmakokinetinė sąveika arba jei šios sąveikos galėtų atsirasti, jos turėtų būti apibūdinamos ir svarstomos; pirmiausia klinikinė sąveikos svarba ir ryšys, apibūdintas vaistų charakteristikų apžvalgoje pagal 11 straipsnio 5 punkto 6 papunkčio reikalavimus.

E. *Pasisavinimas/biologinis lygiavertiškumas*

Biologinio pasisavinimo vertinimas turi būti atliekamas visais atvejais, kai tai būtina, pvz., kai gydymosi dozės artimos toksišioms dozėms arba kai anksčiau atliktuose tyrimuose buvo atskleista nukrypimų, kuriuos galima susieti su tokiomis farmakokinetinėmis savybėmis kaip nepastovi absorbcija.

Be to, pasisavinimo vertinimas yra atliekamas, kai reikia apibūdinti vaistų, minimų 10 straipsnio 1 dalies a punkte, biologinį pasisavinimą.

F. *Klinikinis veiksmingumas ir sauga*

1. Apskritai klinikiniai tyrimai atliekami kaip „kontroliuojami klinikiniai tyrimai“ ir, jei galima, parenkami atsitiktinai; kiekvienas kitas būdas privalo būti pagrįstas. Tyrimų kontroliavimas kiekvienu atveju bus kitoks ir taip pat priklausys nuo etinių priežasčių; kai kuriais atvejais naujų vaistų veiksmingumą palyginti su įprastai vartojamų vaistų, kurių gydomoji vertė įrodyta, veiksmingumu tiktų labiau negu su placebo poveikiu.

Kiek įmanoma, ypač atliekant tuos tyrimus, kur vaistų poveikio negalima objektyviai įvertinti, imamasi veiksmų, kad būtų išvengta išankstinio nusistatymo, įskaitant atsitiktinio parinkimo ir kodavimo metodus.

2. Tyrimo protokole turi būti ir išsamus taikomų metodų aprašas, pacientų skaičius ir jų įtraukimo į tyrimus pagrindas (taip pat ir bandymų apimties apskaičiavimas), skirtųjų reikšmingumo ir statistinių vienetų aprašas. Priemonės, kurių imamasi subjektyvumui išvengti, pirmiausia atsitiktinio parinkimo metodai, dokumentuojami. Tai, kad į tyrimus įtraukiama daug objektų, neturėtų būti laikoma pakankamu tinkamai kontroliuojamo tyrimo pakaitalu.
3. Klinikinis tvirtinimas, kad vaistai yra veiksmingi arba saugūs normaliomis vartojimo sąlygomis, kuris nėra pakankamai moksliskai pagrįstas, negali būti laikomas pagrįstu įrodymu.

4. Vaistų veiksmingumo ir saugos duomenų vertė normaliomis vartojimo sąlygomis labai padidėtų, jei jų būtų gaunama iš kelių kompetentingų, nepriklausomai dirbančių tyrėjų.
5. Vakcinų ir serumų atveju tiriamų gyventojų imuninė būklė bei amžius ir vietos epidemiologija yra ypač svarbūs. Jie bandymo metu yra stebimi ir smulkiai aprašomi.

Gyvų susilpnintų vakcinų atveju klinikiniai tyrimai planuojami taip, kad būtų atskleidžiamas galimas imunizuojamojo veiksnio perdavimas nuo skiepyto asmens neskiepytiems. Jei perduoti įmanoma, ištiriamas genotipinis ir fenotipinis imunizuojamojo veiksnio stabilumas.

Vakcinų ir alergijų atveju į tolesnius tyrimus įtraukiami atitinkami imunologiniai bandymai, o jei galima, — ir bandymai su antikūnais.

6. Ekspertų ataskaitose aptariamas įvairių bandymų tinkamumas įvertinant saugą ir vertinimo metodų pagrįstumą.
7. Visi nepageidaujami reiškiniai, taip pat ir neišprasti laboratorijose gauti dydžiai pateikiami individualiai ir atskirai aptariami, pirmiausia:
 - kaip jie apskritai pasireiškė ir
 - koks yra rezultatų pobūdžio, rimtumo bei priežastingumo vaidmuo.
8. Kritinis santykinės saugos įvertinimas atsižvelgiant į žalingą poveikį atliekamas kreipiant dėmesį į:
 - ligas, kurias reikia gydyti,
 - kitus galimus gydymo metodus (tinkančius tam ligoniui),
 - konkrečias pacientų pogrupių savybes,
 - ikiklinikinius toksikologijos ir farmakologijos duomenis.
9. Pateikiamos rekomendacijos dėl vartojimo sąlygų siekiant sumažinti žalingo poveikio atsiradimą.

G. Paraiškos dokumentai esant ypatingoms aplinkybėms

Jei tam tikrų terapinių indikacijų atžvilgiu pareiškėjas sugeba įrodyti, kad jis negali pateikti išsamių duomenų apie vaistų kokybę, veiksmingumą ir saugą normaliomis vartojimo sąlygomis, kadangi:

- indikacijų, kurioms tas gaminys skiriamas, pasitaiko taip retai, kad paraiškos pateikėjas pagrįstai negali gauti išsamių įrodymų, arba
- pagal dabartines mokslo žinias neįmanoma gauti išsamios informacijos, arba
- tokios informacijos rinkimas prieštarautų visuotinai pripažintiems medicinos etikos principams,

leidimą verstis vaistų prekyba galima išduoti tik toliau išdėstytomis sąlygomis:

- a) pareiškėjas per kompetentingos institucijos nustatytą laiką užbaigia nustatytą tyrimų programą, ir šių tyrimų duomenys sudaro naudos/pavojaus kartotinio vertinimo pagrindą;
- b) konkrečius vaistus galima išduoti pagal receptą ir tam tikrais atvejais vartoti tik atidžiai prižiūrint medicams, galbūt ligoninėje, o vartojant radioaktyviuosius vaistus — prižiūrint specialistui;
- c) informaciniame lapelyje ir visoje kitoje medicininėje informacijoje atkreipiamas praktikuojančio gydytojo dėmesys į tai, kad turimos informacijos apie tuos vaistus tam tikrais nurodytais aspektais vis dar nepakanka.

H. Medicinos patirtis užregistravus vaistą

1. Jei jau leista registruoti vaistą kitose šalyse, pateikiama informacija apie tų vaistų ir vaistų, turinčių tą (tas) pačią (-ias) aktyviąją (-iąsias) sudedamąją (-sias) dalį (-is), jei įmanoma, pagal suvartojimą, sukeliama žalingą poveikį. Įtraukiama informacija iš tyrimų, atliekamų visame pasaulyje, kuri svarbi vaistų saugai apibūdinti.

Čia žalingas vaistų poveikis — tai toks žalingas ir nenumatytas poveikis, kuris pasireiškia, kai žmogus vartoja įprastas dozes profilaktiškai, diagnozei nustatyti arba ligai gydyti, arba fiziologinei funkcijai pakeisti.

2. Tais atvejais, kai vakcinos jau įteisintos kitose šalyse, pateikiama informacija, jeigu ji turima, apie skiepytų asmenų monitoringą, kad būtų įvertintas konkretus tos ligos paplitimas, palyginti su neskiepytais asmenimis.
3. Alergenų vaistams nustatomos reakcijos į periodiškai didėjančių antigeno dozių poveikį.

I. Medicininio vartojimo pripažinimas

Remiantis 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunkčiu siekiant įrodyti, kad vaistų sudedamosios dalys yra pripažintos veiksmingomis ir vartojamomis medicinoje, taikomos šios konkrečios taisyklės:

- a) kriterijai, į kuriuos reikia atsižvelgti siekiant nustatyti, kad vaistų sudedamosios dalys yra pripažintos medicinoje, yra šie: medžiagos vartojimo laikotarpis, kokybiniai medžiagos vartojimo aspektai, mokslinio suinteresuotumo vartoti tą medžiagą laipsnis (atsispindintis viešai paskelbtoje mokslinėje literatūroje) ir mokslo vertinimų darnumas. Todėl, siekiant įvertinti įvairių medžiagų medicininio vartojimo pripažinimą, gali prireikti įvairių laikotarpių. Tačiau bet kuriuo atveju laikotarpis, kurio reikia vaistų sudedamosios dalies medicininio vartojimo pripažinimui įvertinti, turi būti ne trumpesnis kaip dešimt metų nuo sisteminio ir dokumentais įforminto tos medžiagos kaip vaistų vartojimo Bendrijoje pradžios;
- b) pareiškėjo pateikti dokumentai turėtų aprėpti visus veiksmingumo įvertinimo aspektus, ir į juos turi būti įtrauktos arba juose turi būti nuorodos į atitinkamą literatūrą, atsižvelgiant į tyrimus, atliktus prieš pateikiant vaistą į rinką ir po to, ir į išleistą mokslinę literatūrą, susijusią su atliktų epidemiologinių tyrimų, ypač atliktų lyginamųjų epidemiologinių tyrimų, patirtimi;
- c) ypač reikia atkreipti dėmesį į bet kokios informacijos trūkumą ir būtina pagrįsti, kodėl, trūkstant kai kurių tyrimų, galima pritarti veiksmingumo įrodymams;
- d) ekspertų ataskaitoje turi būti paaiškinta, kuo svarbūs pateikti duomenys apie vaistus, kurie skiriasi nuo rinkai skirtų vaistų. Turi būti priimtas sprendimas, ar ištirtuosius vaistus, nepaisant skirtumų, galima laikyti panašius į vaistus, kuriems bus išduotas leidimas prekiauti;
- e) ypač svarbi yra medicinos patirtis, susijusi su kitais jau registruotais vaistais, turinčiais tas pačias sudedamąsias dalis, ir pareiškėjai turėtų tai ypač pabrėžti.

II PRIEDAS

A DALIS

Panaikintos direktyvos kartu su jų papildymais (pagal 128 straipsnį)

Tarybos direktyva 65/65/EEB (OL 22, 1965 2 9, p. 369/65)

Tarybos direktyva 66/454/EEB (OL144, 1966 8 5, p. 2658/66)

Tarybos direktyva 75/319/EEB (OL L 147, 1975 6 9, p. 13)

Tarybos direktyva 83/570/EEB (OL L 332, 1983 11 28, p. 1)

Tarybos direktyva 87/21/EEB (OL L 15, 1987 1 17, p. 36)

Tarybos direktyva 89/341/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 11)

Tarybos direktyva 92/27/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 8)

Tarybos direktyva 93/39/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 22)

Tarybos direktyva 75/318/EEB (OL L 147, 1975 6 9, p. 1)

Tarybos direktyva 83/570/EEB

Tarybos direktyva 87/19/EEB (OL L 15, 1987 1 17, p. 31)

Tarybos direktyva 89/341/EEB

Komisijos direktyva 91/507/EEB (OL L 270, 1991 9 26, p. 32)

Tarybos direktyva 93/39/EEB

Komisijos direktyva 1999/82/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 7)

Komisijos direktyva 1999/83/EB (OL L 243, 1999 9 15, p. 9)

Tarybos direktyva 75/319/EEB

Tarybos direktyva 78/420/EEB (OL L 123, 1978 5 11, p. 26)

Tarybos direktyva 83/570/EEB

Tarybos direktyva 89/341/EEB

Tarybos direktyva 92/27/EEB

Tarybos direktyva 93/39/EEB

Komisijos direktyva 2000/38/EB (OL L 139, 2000 6 10, p. 28)

Tarybos direktyva 89/342/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 14)

Tarybos direktyva 89/343/EEB (OL L 142, 1989 5 25, p. 16)

Tarybos direktyva 89/381/EEB (OL L 181, 1989 6 28, p. 44)

Tarybos direktyva 92/25/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 1)

Tarybos direktyva 92/26/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 5)

Tarybos direktyva 92/27/EEB

Tarybos direktyva 92/28/EEB (OL L 113, 1992 4 30, p. 13)

Tarybos direktyva 92/73/EEB (OL L 297, 1992 10 13, p. 8)

B DALIS

Perkėlimo į nacionalinę teisę terminai (pagal 128 straipsnį)

Direktyva	Galutinė perkėlimo data
Direktyva 65/65/EEB	1966 m. gruodžio 31 d.
Direktyva 66/454/EEB	–
Direktyva 75/318/EEB	1976 m. lapkričio 21 d.
Direktyva 75/319/EEB	1976 m. lapkričio 21 d.
Direktyva 78/420/EEB	–
Direktyva 83/570/EEB	1985 m. spalio 31 d.
Direktyva 87/19/EEB	1987 m. liepos 1 d.
Direktyva 87/21/EEB	1987 m. liepos 1 d. 1992 m. sausio 1 d. ⁽¹⁾
Direktyva 89/341/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/342/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/343/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 89/381/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 91/507/EEB	1992 m. sausio 1 d. ⁽²⁾ 1995 m. sausio 1 d. ⁽³⁾
Direktyva 92/25/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/26/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/27/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/28/EEB	1993 m. sausio 1 d.
Direktyva 92/73/EEB	1993 m. gruodžio 31 d.
Direktyva 93/39/EEB	1995 m. sausio 1 d. ⁽⁴⁾ 1998 m. sausio 1 d. ⁽⁵⁾
Direktyva 1999/82/EB	2000 m. sausio 1 d.
Direktyva 1999/83/EB	2000 m. kovo 1 d.
Direktyva 2000/38/EB	2001 m. gruodžio 5 d.

⁽¹⁾ Galutinė perkėlimo data, taikoma Graikijai, Ispanijai ir Portugalijai.

⁽²⁾ Išskyrus priedo II dalies A skirsnio 3.3 punktą.

⁽³⁾ Galutinė perkėlimo data, taikoma priedo II dalies A skirsnio 3.3 punktui.

⁽⁴⁾ Išskyrus 1 straipsnio 6 dalį.

⁽⁵⁾ Galutinė perkėlimo data, taikoma 1 straipsnio 7 daliai.

III PRIEDAS

PALYGINAMOJI LENTELĖ

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
1 str. 1-3 dalys	1 str. 1-3 dalys										
1 str. 4 dalis			Priedas	1 str. 1 ir 2 dalys							
1 str. 5 dalis											1 str.
1 str. 6-9 dalys					1 str. 2 dalis						
1 str. 10 dalis						1 str. 1 dalis					
1 str. 11-16 dalys			29b str. 1 pastraipa								
1 str. 17 ir 18 dalys							1 str. 2 dalis				
1 str. 19 dalis								1 str. 2 dalies 2 sakiny	1 str. 2 dalis		
1 str. 20-26 dalys											
1 str. 27 dalis			8 str. 1 dalis								
1 str. 28 dalis			10 str. 1 dalis								
2 str.	2 str. 1 dalis										
3 str. 1 ir 2 dalys	1 str. 4 ir 5 dalys 2 str. 3 dalies 1 įtrauka										
3 str. 3 ir 4 dalys	2 str. 3 dalies 2 ir 3 įtraukos										
3 str. 5 dalis					1 str. 1 dalis						
3 str. 6 dalis						1 str. 2 dalis					
4 str. 1 dalis					1 str. 3 dalis						
4 str. 2 dalis						1 str. 3 dalis					

[illegible]

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
12 str. 2 ir 3 daly			2 str.								
13 str.											6 str. 1 ir 2 daly
14 str. 1 ir 2 daly											7 str. 1 ir 4 daly
14 str. 3 dalis											4 str. 2 pastraipa
15 str.											8 str.
16 str.											.9 str.
17 str.	7 str.										
18 str.	7a str.										
19 str.			4 str.								
20 str.			5 str.								
21 str.	4b str.										
22 str.	10 str. 2 dalis										
23 str.	9a str.										
24 str.	10 str. 1 dalis										
25 str.	9 str.										
26 str.	5 str.										
27 str.			8 str.								
28 str. 1 dalis			9 str. 3 dalis								
28 str. 2 dalis			9 str. 1 dalis								
28 str. 3 dalis			9 str. 2 dalis								
28 str. 4 dalis			9 str. 4 dalis								
29 str.			10 str.								
30 str.			11 str.								
31 str.			12 str.								
32 str.			13 str.								
33 str.			14 str. 1 dalis								
34 str.			14 str. 2-4 daly								
35 str.			15 str.								

[illegible]

Ši direktyva	65/65/EEB	75/318/EEB	75/319/EEB	89/342/EEB	89/343/EEB	89/381/EEB	92/25/EEB	92/26/EEB	92/27/EEB	92/28/EEB	92/73/EEB
63 str. 1 dalis									4 str. 2 dalis		
63 str. 2 dalis									8 str.		
63 str. 3 dalis									10 str. 5 dalis		
64 str.									11 str. 1 dalis		
65 str.									12 str.		
66 str.					5 str.						
67 str.					6 str. 1 dalis						
68 str.											2 str. 2 dalis
69 str.											7 str. 2 ir 3 daly
70 str.								2 str.			
71 str.								3 str.			
72 str.								4 str.			
73 str.								5 str. 1 dalis			
74 str.								5 str. 2 dalis			
75 str.								6 str. 2 dalis			
76 str.							2 str.				
77 str.							3 str.				
78 str.							4 str. 1 dalis				
79 str.							5 str.				
80 str.							6 str.				
81 str.							7 str.				
82 str.							8 str.				
83 str.							9 str.				
84 str.							10 str.				
85 str.											9 str.
86 str.										1 str. 3 ir 4 daly	
87 str.										2 str.	
88 str.										3 str. 1-6 daly	

